

# Accroître la demi-vie *in vivo* des protéines thérapeutiques (L-11944)

## Survol

La modification post-traductionnelle des protéines thérapeutiques est souvent utilisée pour améliorer la demi-vie de molécules circulantes et, par le fait même, leur efficacité. De nombreuses stratégies ont été déployées à cette fin, dont la modification covalente, par exemple par la pégylation (ajout par une méthode chimique de chaînes de polyéthylène glycol [PEG] aux protéines thérapeutiques), qui améliore la stabilité et la solubilité des protéines, en empêche la dégradation protéolytique et en réduit la clairance plasmatique. Toutefois, la pégylation repose sur la conjugaison chimique de chaînes de PEG aux groupements amines libres ou à des résidus de cystéine artificiels sur les protéines, ce qui peut aboutir à la modification hétérogène des protéines et à la perturbation de leur activité.

Le CNRC a mis au point un procédé *in vitro* en deux étapes qui permet de modifier enzymatiquement de façon homogène un site particulier sur les glycoprotéines à l'aide d'acide polysialique afin d'accroître la stabilité, la solubilité et la demi-vie circulante des protéines thérapeutiques.

## Transfert de technologie

- › Licence pour l'exploitation commerciale

## Applications de marché

- › Améliorer la demi-vie des protéines thérapeutiques utilisées pour traiter un large éventail de maladies

A1AT	AUC (h*ng/ml)	t1/2a (h)	t1/2b (h)	CL (ml/h)
A1AT	149.9 ± 47.12	0.44 ± 0.10	5.01 ± 1.47	14.33 ± 4.77
diSA-A1AT	984.3 ± 234.3	0.42 ± 0.031	13.45 ± 1.34	2.11 ± 0.51
PSA-A1AT	2691 ± 303.7	1.12 ± 0.14	27.32 ± 1.29	0.75 ± 0.085

## Comment ça fonctionne

Plusieurs protéines thérapeutiques sont glycosylées pendant leur production, qu'elles soient récupérées du sérum humain ou exprimées dans des lignées cellulaires. L'extrémité non réductrice de ces glycanes peut servir de substrat auquel d'autres modifications peuvent être apportées. Le procédé en deux étapes du CNRC consiste à déployer des enzymes exclusives à l'extrémité non réductrice des glycanes afin de permettre la polysialylation spécifique à ce site. De plus, ce procédé permet de modifier toute une gamme de glycanes, dont les glycanes bi-, tri-, tétra-antennaires avec un acide sialique terminal lié en alpha-2,3- ou en alpha-2,6.

Le CNRC a démontré la capacité de ce procédé à modifier trois glycoprotéines ayant des compositions différentes en N-glycanes : deux protéines thérapeutiques humaines, l'alpha-1-antitrypsine (A1AT) et le facteur IX, de même que la fétuine bovine. La polysialylation de l'A1AT avec le PSA a été effectuée sans nuire à sa fonction d'inhibiteur de l'élastase. Chez les modèles murins, l'A1AT modifiée par le PSA a présenté une demi-vie biologique accrue de façon marquée, sans diminution de bioactivité, avec changement de la voie d'élimination, celle-ci devenant

hépatique, et sans absorption anormale par d'autres organes. Nous avons démontré qu'il est possible d'accroître par un facteur 18 la biodisponibilité de l'A1AT modifiée par le PSA en comparaison de l'A1AT non modifiée.

## Bénéfices

- › Plus grande stabilité, solubilité et demi-vie circulante des protéines thérapeutiques
- › Permet un dosage moins élevé et moins fréquent de protéines thérapeutiques

## Brevets

**CNRC Dossier 11944** : Brevets émis au États-Unis et en Chine, en instance au Canada, en Europe, et au Japon.

## CONTACT

**Daniel Desmarteaux**

Chef, Relations avec les clients

Tél. : 514-496-5300

Daniel.Desmarteaux  
@cnrc-nrc.gc.ca

[www.nrc-cnrc.gc.ca/fra/rd/ptsh](http://www.nrc-cnrc.gc.ca/fra/rd/ptsh)

NR16-182/2017F-PDF  
ISBN 978-0-660-24013-8 PDF  
ISBN 978-0-660-24014-5 PAPIER

Décembre 2017