



# Biofabrication

Le CNRC aide les biotechs à fabriquer leurs produits biologiques et vaccins, du banc d'essai au bioréacteur. Nos équipes produisent des milliers de variants protéiques pour le criblage à haut débit. Lorsqu'un candidat est sélectionné, ils créent des lignées cellulaires et des procédés sur mesure, accroissent la biofabrication dans nos usines pilotes, purifient et analysent le matériel, et fournissent la documentation et l'assurance qualité. Nous transférons nos systèmes d'expression, nos procédés, et nos méthodes d'analyse à des entreprises certifiées BPF afin de catalyser un vigoureux secteur de la biofabrication au Canada.



## Production de protéines par des cellules animales

- › Production d'anticorps, de protéines, de facteurs de croissance, de récepteurs et de peptides dans des bioréacteurs jetables en sac d'une capacité pouvant aller jusqu'à 25 L
- › Systèmes d'expression exclusifs CHO et HEK293 pour la production transitoire ou stable
- › Développement de lignées cellulaires : CHO<sup>BRI MC</sup>
  - lignées cellulaires parentales CHO<sup>BRI MC</sup> avec séquençage complet du génome
  - commutateur cumate permettant de réguler l'expression d'un gène d'intérêt lors de la production
  - obtention d'une population de clones CHO en deux semaines
  - sélection de clones stables entièrement caractérisés en quatre mois
  - équipement Clonepix<sup>MC</sup> et CellCelector<sup>MC</sup>

- procédé sans composants d'origine animale – de la transfection à l'obtention du clone final

## Production de vecteurs viraux par des cellules animales

- › Assemblage de construits viraux : plasmides et promoteurs
- › Production dans des bioréacteurs jetables en sac d'une capacité allant jusqu'à 20 L
  - virus avec ou sans enveloppe
  - particules pseudo-virales (PPV)
  - vecteurs viraux (adénovirus, lentivirus, virus adéno-associés) utilisés comme outils de biofabrication, et pour des applications en vaccins et thérapie génique
- › Systèmes d'expression brevetés HEK293, A549 et CHO pour la production stable ou transitoire
  - développement de lignées cellulaires sur mesure : HEK293

- commutateurs cumate et coumermycine permettant de réguler l'expression d'un gène d'intérêt lors de la production

- technologie pour la production augmentée de virus
- › Microscopie accélérée et confocale
- › Analyse par cytométrie de flux
- › Quantification des virus

## Intensification des procédés

- › Développement intégré du procédé, de la sélection du clone final jusqu'à la production en bioréacteur de laboratoire (de 1 à 10 L)
- › Optimisation des procédés d'alimentation par lot et de perfusion par l'élaboration de milieux de culture et de substance nourricière sans protéines ni composants d'origine animale
- › Outils de surveillance en ligne
- › Procédés pouvant être mis à l'échelle afin de faciliter le passage du laboratoire à la production industrielle

## Production à petite échelle par fermentation microbienne

- › Modification et sélection de bactéries recombinantes (*Escherichia coli*, *Methylobacterium extorquens*) et de levures (*Pichia*, *Saccharomyces*)
- › Production de peptides, de protéines, de nutraceutiques, d'acides organiques, de polymères et de probiotiques

## Mise à l'échelle aux usines pilotes du CNRC : Matériel de qualité Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) pour la toxicologie

- › Usine pilote, culture cellulaire jusqu'à 500 L
- › Usine pilote, fermentation microbienne jusqu'à 1 500 L

## Purification

- › Matériel produit dans des systèmes d'expression mammifères, microbiens, insectes, et végétaux

- › Equipement en acier inoxydable et à usage unique
- › Clarification, rupture des cellules et séparation
- › Chromatographie par affinité, par échange d'ions, hydrophobe, en mode mixte et sur gel
- › Purification sur plateforme de lots allant jusqu'à 5 L
- › Plateforme automatisée pour la purification à haut débit des protéines
- › Extraction des endotoxines (microbiennes et végétales)
- › Élaboration de formulations
- › Conditionnement des protéines sur plateforme
- › Élaboration de procédés de purification en usine pilote pour faciliter la transition vers la production industrielle

## Glyco-ingénierie

- › Amélioration de la demi-vie et de la stabilité des protéines visées
- › Optimisation des fonctions des effecteurs mAb : meilleure sialylation du domaine Fc (fonction anti-inflammatoire) et fucosylation réduite du même domaine (ADCC)
- › Optimisation en trois temps :
  - avant la production : optimisation des glycanes des lignées de cellules CHO, modification du métabolisme et co-expression des glycosyltransférases
  - pendant la production : inhibiteur de la sialidase dans les milieux de culture
  - après la production : enzymes modifiant la glycosylation dans les protéines visées
- › Production d'enzymes et d'acide sialique pour le remodelage des glycanes

## Étude de cas

Le CNRC a joué un rôle influent dans la mise à l'échelle de la production primaire et dans l'élaboration des procédés en aval pour REOLYSIN®, un virus oncolytique actuellement en développement chez Oncolytics Biotech à titre de traitement novateur contre le cancer. REOLYSIN® fait présentement l'objet d'essais de phase III pour le cancer de la tête et du cou. On procède également à des essais de phases I et II qui en sont à différents stades pour d'autres indications, notamment le cancer du sein, du poumon et du pancréas.



## CONTACT

### Yves Durocher

Chef de section, Expression en cellules mammifères  
Tél. : 514-496-6192  
Yves.Durocher@cnrc-nrc.gc.ca

### Rénauld Gilbert

Chef d'équipe, Production de vecteurs viraux  
Tél. : 514-496-5308  
Renald.Gilbert@cnrc-nrc.gc.ca

### Frank Van Lier

Chef de section, Développement et mise à l'échelle des procédés  
Tél. : 514-496-8469  
Frank.VanLier@cnrc-nrc.gc.ca

### Donald Paquette

Chef d'équipe, Purification  
Tél. : 514-496-6317  
Donald.Paquette@cnrc-nrc.gc.ca

NR16-184/2017F-PDF  
ISBN 978-0-660-24051-0 PDF  
ISBN 978-0-660-24052-7 PAPIER

Janvier 2018  
English version available