

CRBC-NRC

Institut de recherche
en biotechnologie

Institut de recherche en biotechnologie

Un joueur à l'échelle planétaire

Rapport annuel 2004/2005



Conseil national de recherches
Canada

Canada

L'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC : un joueur à l'échelle planétaire	2
Faits saillants en 2004-2005	3
Secteur Santé	4
Secteur Bioprocédés	8
Secteur Environnement	12
Affaires industrielles	16
Une plus grande vitrine pour nos services	18
Favoriser l'alliance science-affaires à l'échelle internationale	20
Nos chercheurs partagent le fruit de leurs découvertes	22
Information financière pour l'année 2004-2005	24
Nous joindre	26



Le mot du directeur général

Le secteur des sciences de la vie a connu une légère hausse de 6 % de l'investissement en capital de risque en 2004 au Canada, mais les sommes ont été investies dans un nombre plus restreint d'entreprises. Par conséquent, la situation est demeurée très difficile pour les petits acteurs du secteur de la biotechnologie. Malgré cet environnement peu favorable, l'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC a su maintenir une grande activité tant sur le plan académique que sur le plan industriel puisque nous avons réussi à générer des revenus records de 7,3 M\$ en 2004-2005. Cette performance exceptionnelle découle de l'accroissement des activités contractuelles avec l'industrie et d'autres organismes gouvernementaux.

Le nombre de nos publications scientifiques a également augmenté puisqu'il y en a eu 138. De plus, nous avons accordé 7 licences de brevets à des acteurs majeurs dans les domaines de la biotechnologie et de la pharmaceutique.

En partenariat avec nos collègues de l'Université McGill (Campus McDonald), ceux du collège John Abbott ainsi que de DSM Biologics et de Laborium Biopharma™, nous avons élaboré une stratégie visant la création d'un complexe biomanufacturier intégré. Nous avons, en outre, renouvelé notre entente avec Biophage Pharma inc. afin de poursuivre la recherche dans le développement de biocapteurs dont les applications pourront s'appliquer au biodiagnostic dans les domaines de la santé, de l'environnement et de la biotechnologie industrielle. Mentionnons également qu'après deux années d'efforts, nos scientifiques ont contribué à l'annotation complète du génome de *Candida albicans*.

Une fois de plus, l'IRB-CNRC a été l'hôte de nombreuses conférences internationales et nationales dont la rencontre annuelle des membres du programme génomique du CNRC qui a accueilli 215 personnes; le 4^e symposium sur les Biopuces qui a réuni plus de 375 participants et la 10^e édition du Carrefour de la biotechnologie qui a, cette année, été consacrée au secteur biomanufacturier et a attiré plus de 400 personnes dont une centaine d'entreprises privées. L'IRB-CNRC a également participé à l'organisation du 10^e Congrès mondial sur la digestion anaérobie qui s'est tenu pour la première fois au Canada.

De plus, tout au long de l'année, plusieurs employés de l'IRB-CNRC ont participé activement à l'exercice de planification stratégique du CNRC dont la mise en œuvre devrait voir le jour en 2006.

Grâce à sa performance exceptionnelle, l'Institut peut envisager l'avenir avec confiance !



Michel J. Desrochers
Directeur général



Institut de recherche en biotechnologie
Biotechnology Research Institute

L'IRB-CNRC s'est taillé
une réputation enviable
sur les scènes nationale
et internationale tant par la qualité
de sa recherche que
par son appui à l'industrie
de la biotechnologie.

L'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC : un joueur à l'échelle planétaire

Depuis quelques décennies, la biotechnologie connaît un essor remarquable. Chaque année, de nouvelles réalisations dans ce domaine nous permettent de répondre à des questions, de solutionner des problèmes et de faire face aux défis qui façonnent notre monde, aussi bien sur le plan de la santé que ceux de l'agriculture et de l'environnement.

L'Institut de recherche en biotechnologie du Conseil national de recherches Canada (IRB-CNRC) est le plus important centre de recherche en biotechnologie au Canada. Situé à Montréal, un des pôles majeurs de l'industrie biotechnologique et biopharmaceutique en Amérique du Nord, l'Institut se consacre à la mise en œuvre de programmes de recherche innovants et à la mise en application de nouvelles connaissances dans les domaines de la santé, des bioprocédés et de l'environnement. Chef de file de la recherche en biotechnologie, l'IRB-CNRC s'est taillé une réputation enviable sur les scènes nationale et internationale tant par la qualité de sa recherche, que par son appui à l'industrie de la biotechnologie.

Le Canada, qui compte présentement plus de 470 entreprises spécialisées dans les domaines de la biotechnologie, se situe au second rang à l'échelle mondiale derrière les États-Unis. Près de 60 % de ses activités dans le domaine de la biotechnologie sont dirigées vers les soins de santé. Toutefois, la biotechnologie environnementale est appelée à connaître une progression importante puisqu'elle contribuera à atteindre les objectifs de développement durable et de lutte contre les changements climatiques par la mise au point de nouvelles technologies de prévention et de réduction de la pollution et par la mise en place d'une production industrielle respectueuse de l'environnement.

Grâce à ses solutions biotechnologiques innovantes, à ses activités de transferts technologiques et à ses nombreuses initiatives de recherche en lien étroit avec l'industrie, l'IRB-CNRC contribue au développement et à la commercialisation de nouvelles technologies dont les retombées positives sur la santé, l'environnement et l'économie bénéficient aux populations canadienne et mondiale.

Faits saillants en 2004-2005

Fait saillant financier

Des revenus exceptionnels en 2004-2005

Malgré le climat morose qui perdure dans le domaine de la biotechnologie, l'IRB-CNRC a réussi un tour de force et a généré des revenus exceptionnels de plus de 7,3 M\$ en 2004-2005, une hausse de 500 k\$ par rapport à 2003-2004 et de 1,6 M\$ par rapport à 2002-2003.

Faits saillants scientifiques

Une voie vers la dégradation du MTBE

Les gènes d'une voie de dégradation du MTBE ont été isolés d'une souche de la bactérie *Mycobacterium austroafricanum*. Cette bactérie possède la rare capacité d'utiliser le MTBE comme seule source de carbone et d'énergie. Les gènes ont été séquencés et exprimés chez un micro-organisme hétérologue afin de confirmer leur rôle. Une barrière biologique utilisant ce même micro-organisme a également été développée pour la restauration des sources d'eau contaminées par le MTBE.

La fluorescence pour la surveillance des bioprocédés

Un système fluorométrique à longueurs d'onde multiples a été développé pour la surveillance en temps réel des bioprocédés. Ce système novateur, qui repose sur des mesures de fluorescence *in situ* auxquelles s'ajoutent des analyses statistiques sophistiquées, procure une méthode fiable d'analyse et d'évaluation en continu de la concentration des composantes de milieux liquides issus de procédés de production ou de traitement des eaux usées en bioréacteur.

Une biopuce pour la détection de pathogènes

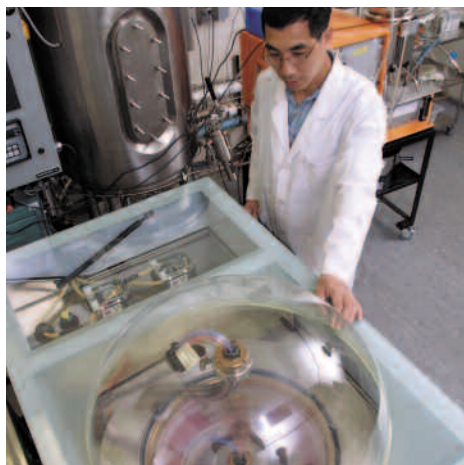
Une biopuce permettant de détecter et d'identifier des facteurs de virulence et des gènes de résistances associés aux souches potentiellement pathogènes d'*Escherichia coli* a été utilisée pour analyser la qualité de l'eau dans un port canadien. Étonnamment, plus de 30 % des souches recensées portaient des marqueurs de pathogénicité.

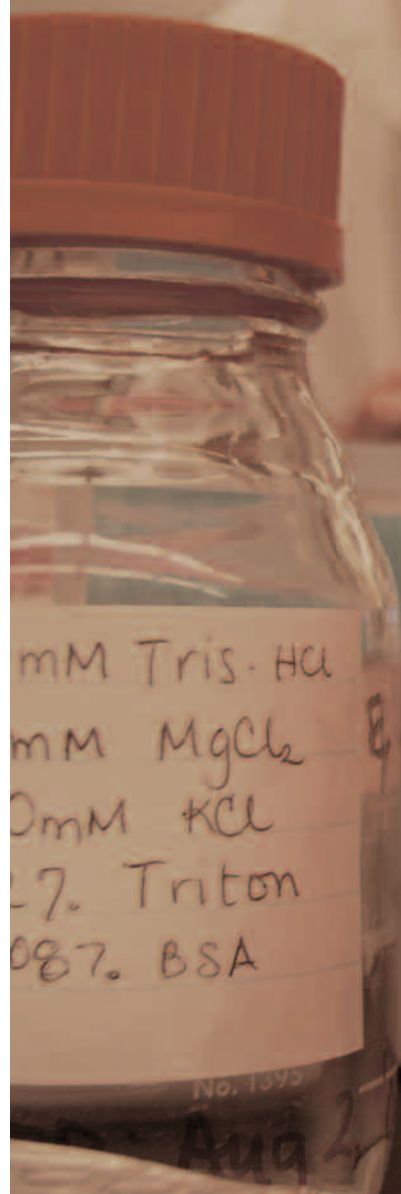
Production de vecteurs viraux de troisième génération

Une nouvelle stratégie permettant de produire des vecteurs adénoviraux de troisième génération compatibles avec les applications de thérapie génique a été validée. On a optimisé les étapes de production de façon à atténuer le risque lié aux événements de recombinaison non désirés, à minimiser la contamination par le virus auxiliaire et à augmenter le rendement.

Premiers pas vers le développement d'une médecine personnalisée

Des anticorps dirigés contre la clustérine, un effecteur agissant en aval de la voie du TGF- β , ont été produits. Ces anticorps, qui permettent de reconnaître spécifiquement ce marqueur de tumeur, neutralisent l'action activatrice du TGF- β chez plusieurs lignées cellulaires du cancer. Cette technologie représente un premier pas vers le développement d'une médecine personnalisée qui associe diagnostic et thérapie moléculaire.





Le secteur Santé
compte huit groupes
de recherche qui consacrent leurs
travaux à deux des plus importantes
causes de mortalité et de maladie
à l'échelle internationale :
le cancer et les maladies
infectieuses.

Secteur Santé

Composante fondamentale de la recherche à l'Institut de recherche en biotechnologie, le secteur Santé compte huit groupes de recherche qui consacrent leurs travaux à deux des plus importantes causes de mortalité et de maladie à l'échelle internationale : le cancer et les maladies infectieuses. Les scientifiques de ce secteur appliquent leur savoir-faire et leurs ressources à l'identification et à la caractérisation de cibles moléculaires chez les cellules cancéreuses, à une meilleure compréhension des agents causals des maladies infectieuses ainsi qu'à la découverte, au développement et à la validation de médicaments. Plusieurs approches expérimentales telles que la génomique, la protéomique, la chimie combinatoire, la biologie structurale, l'ingénierie des polypeptides et la bioinformatique sont mises à contribution par les groupes du secteur Santé pour atteindre leurs objectifs.

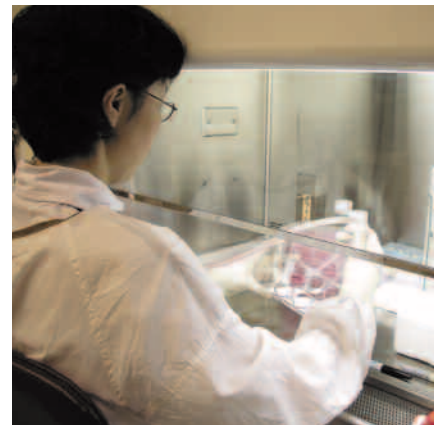
Programmes de recherche

Cancer

Un cancer survient lorsque la machinerie cellulaire ne parvient plus à contrôler les processus normaux de croissance, de reproduction et de mort de la cellule. Bien que ces processus soient normalement contrôlés par les gènes contenus dans la cellule, des erreurs ou des mutations dans le code génétique de celle-ci peuvent causer une division cellulaire rapide et incontrôlée qui génère un cancer. Certains facteurs tels que l'hérédité, l'environnement ou l'âge contribuent à ces changements dans le code génétique. Parmi les types de cancer les plus fréquemment diagnostiqués, on retrouve le cancer de la prostate chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. C'est cependant le cancer du poumon qui, bien que moins prévalent, cause actuellement le plus grand nombre de décès dus au

cancer. Le programme de recherche sur le cancer du secteur Santé s'intéresse tout particulièrement au cancer du sein, mais il touche aussi aux cancers de la prostate et du poumon.

L'objectif principal du programme consiste à associer les techniques de diagnostic moléculaire, d'imagerie et de thérapie. Pour ce faire, on tente d'identifier des marqueurs de tumeurs qui favoriseront la détection précoce de la maladie et qui faciliteront le suivi de sa progression ainsi que sa réponse au traitement. On recherche également des cibles thérapeutiques potentielles pouvant simultanément jouer le rôle de marqueurs. Parmi ces cibles et marqueurs, les groupes du secteur Santé évaluent présentement le rôle des protéases (cathepsines B, L et X) dans le cancer et caractérisent les mécanismes moléculaires à l'origine de la tumorigénèse induite par des facteurs de croissance (TGF β , EGF).



Maladies infectieuses

Au milieu du siècle dernier, la découverte de la vaccination et des antibiotiques laissait présager que la majorité des maladies infectieuses seraient aujourd'hui contrôlées ou mieux encore, éradiquées. L'émergence de nouvelles maladies comme le SRAS, la grippe aviaire, le SIDA ou l'hépatite C ; la réémergence de certaines maladies comme la tuberculose et la



malaria ainsi que l'évolution rapide de la résistance aux antibiotiques de certains micro-organismes ont toutefois compromis cette prédiction. Ainsi, encore aujourd'hui, les maladies infectieuses représentent un important problème de santé public. Chaque année, plus de 15 millions de personnes meurent des suites d'une maladie infectieuse tandis que plusieurs millions d'individus en conserveront des séquelles. Il devient donc urgent d'identifier de nouvelles cibles et de nouvelles molécules pour intervenir contre les bactéries, les champignons et les virus.

Les travaux du programme de recherche sur les maladies infectieuses du secteur Santé sont consacrés à deux domaines : les mécanismes moléculaires de la pathogénicité de *Candida albicans*, une levure qui peut s'avérer fatale chez les individus dont le système immunitaire est compromis, et les facteurs potentiels de virulence chez les bactéries pathogènes. Par des approches qui combinent des technologies génomiques ainsi que des technologies structurales et des technologies de biologie cellulaire, les groupes de recherche du secteur caractérisent ce pathogène fongique sur le plan moléculaire, étudient son interaction avec l'hôte et identifient de nouvelles cibles pour procéder à des interventions thérapeutiques.

Une compréhension des mécanismes de virulence des agents infectieux est également cruciale pour mettre au point des stratégies destinées à les contrôler. C'est pourquoi à l'aide de technologies de pointe telles la RMN et la cristallographie, les groupes de recherche du secteur déterminent les structures tridimensionnelles des facteurs de virulence chez des souches pathogènes de bactéries. L'objectif consiste à identifier les sites de liaison de ces protéines avec leur

substrat, à caractériser leur mécanisme d'action et enfin, à développer des inhibiteurs.

Progrès majeurs

Les anticorps dirigés contre la clustérine : un nouvel outil pour le diagnostic et la thérapie

Le facteur de croissance transformant TGF- β fait partie d'une grande famille de molécules de signalisation. Les membres de cette famille de peptides multifonctionnels représentent d'importants régulateurs des processus de développement, de croissance et d'homéostasie cellulaires dans la plupart des tissus. Inhibiteur de la prolifération des cellules épithéliales, le TGF- β joue, au stade précoce de la tumeur, un rôle de suppresseur naturel. Le TGF- β se distingue toutefois par son rôle d'activateur de la progression tumorale ainsi que par sa propension à promouvoir la formation de métastases aux stades avancés de développement de certaines cellules cancéreuses. Cette dichotomie entre ces rôles de suppression et de stimulation est primordiale dans le développement de thérapies ciblant la voie de signalisation du TGF- β . En effet, des inhibiteurs dirigés contre cette voie pourraient possiblement inhiber les métastases tout en accélérant le développement des lésions précoces.

Dans le but de découvrir des cibles plus sûres pour procéder à une intervention thérapeutique, le groupe Récepteurs, signalisation et protéomique a cherché à identifier des molécules effectrices qui agissent en aval de la voie promotrice du TGF- β . Ces travaux ont permis de mettre en évidence un nouvel effecteur de cette voie, la clustérine. Cette protéine constitutive serait impliquée dans le processus d'apoptose et dans les mécanismes de protection cellulaire. Sa surexpression chez des cellules cancéreuses a été associée à une résistance accrue aux mécanismes naturels ainsi qu'aux traitements anti-tumoraux. La modulation de l'activité ou de l'expression de la clustérine permet donc d'entrevoir le développement de nouvelles approches thérapeutiques et diagnostiques. À cette fin, des anticorps contre la clustérine ont été produits et ont permis de définir l'épitope de la clustérine qui est responsable de son activité promotrice sur les tumeurs. On a également démontré que ces anticorps neutralisent l'action activatrice du TGF- β et de la clustérine chez des lignées

Depuis 2002, le groupe Génétique du secteur Santé coordonnait une initiative internationale visant à décoder et à annoter la totalité du génome de *Candida albicans* ; le but a été atteint en 2004.

cellulaires murines ou humaines de cancer du sein ou de la prostate. Par conséquent, ces anticorps pourraient représenter une approche thérapeutique novatrice pour contrôler la progression des tumeurs et réduire leur capacité à provoquer l'apparition de métastases. Par ailleurs, ces mêmes anticorps pourront servir d'outils diagnostiques de détection et de surveillance des tumeurs. Cette combinaison possible de la thérapie et du diagnostic pourrait constituer un pas important vers le traitement personnalisé du cancer.

Identifier les gènes d'une levure pathogène

Candida albicans est un champignon présent dans la microflore normale de l'être humain. Lorsque les conditions s'y prêtent, ce micro-organisme peut toutefois être à l'origine de diverses maladies infectieuses. Chez les personnes en santé, les infections qu'il provoque sont généralement limitées aux muqueuses. Par contre, des infections systémiques graves et potentiellement fatales peuvent se manifester chez les personnes dont le système immunitaire est compromis. Comme le nombre de ces personnes est en hausse en raison de la propagation du VIH et de la recrudescence des traitements contre le cancer, ce micro-organisme est aujourd'hui la principale cause d'infection fongique chez l'homme. Malgré sa prévalence, peu d'options sont disponibles pour contrer ce pathogène. L'étude du génome de cette levure devrait permettre de remédier à cette situation.

Depuis 2002, le groupe Génétique du secteur Santé coordonnait une initiative internationale visant à décoder et à annoter la totalité du génome de *Candida albicans*. Le but ultime de ce projet coopératif a finalement été atteint en 2004 avec le dévoilement de données

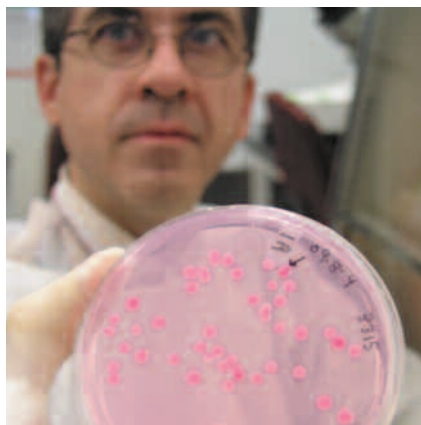
détaillées sur les 6354 gènes de ce micro-organisme. Comme le génome contient toutes les instructions (gènes) nécessaires au développement et au fonctionnement de *Candida albicans*, il est maintenant possible d'identifier des gènes qui lui sont propres afin de mieux le comprendre et de développer des médicaments plus sûrs et plus efficaces pour le contrer. Des travaux exhaustifs d'analyse comparative ont permis au groupe Génétique d'identifier 228 gènes de *C. albicans* qui sont aussi présents dans les cinq autres génomes de champignons connus mais pour lesquels aucun homologue n'est existant dans les génomes de la souris et de l'homme. Chacun de ces gènes représente une cible potentielle pour le développement de nouveaux traitements anti-fongiques. Les études comparatives des génomes de champignons indiquent également que *C. albicans* dispose d'une capacité d'adaptation qui peut lui conférer une disposition accrue à envahir les tissus de l'hôte pour répondre à ses besoins nutritifs. En effet, le groupe a identifié chez cette levure une multitude de gènes potentiellement impliqués dans la sécrétion d'enzymes protéolytiques et lipolytiques ou dans l'expression de transporteurs d'éléments nutritifs et de récepteurs de surface. Ces deux exemples ne représentent que quelques-unes des nombreuses possibilités qu'offre ce nouvel outil de lutte contre cet important pathogène humain.

Le coronavirus du SRAS : regard sur sa pathogénicité et son inhibition

Au cours des dernières décennies, plus de 30 nouvelles maladies infectieuses ont été identifiées. Une de celles-ci, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) vient confirmer cette capacité qu'ont les

Le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS) vient confirmer cette capacité qu'ont les maladies infectieuses à émerger et à se propager avec pour résultat de bouleverser le monde moderne.

maladies infectieuses à émerger et à se propager avec pour résultat de bouleverser le monde moderne. En quelques mois, plus de 8000 personnes ont été infectées par le SRAS et plus de 800 décès ont été constatés dans la trentaine de pays touchés. Le SRAS est une infection respiratoire d'origine virale dont l'agent causal appartient à la famille des coronavirus. Le génome de ce virus à ARN code pour 2 polyprotéines. Le clivage protéolytique de ces 2 précurseurs en plus




petites sous-unités est nécessaire à la réplication et à la maturation du virus. Les protéases virales PLpro et 3CLpro sont responsables de ce clivage. Puisque ces protéases constituent des cibles potentielles dans le développement d'antiviraux, une meilleure connaissance de celles-ci permettrait de cheminer vers un traitement du SRAS.

Les groupes Chimie et biologie computationnelles et Enzymologie ont effectué une caractérisation en profondeur des structures et des fonctions de la protéase PLpro du coronavirus du SRAS. Pour ce faire, un modèle structural d'une protéase PLpro issue d'un coronavirus a été produit. Cette modélisation, réalisée à l'aide des plus récentes méthodes bioinformatiques, a permis de dégager des informations importantes à l'égard des fondements moléculaires qui gouvernent les fonctions de cette enzyme lors du processus de maturation viral. Ces informations pourront être utilisées dans le développement de médicaments. Plus important encore, la structure tridimensionnelle obtenue a permis de prédire une fonction biologique insoupçonnée chez cette protéine, la déubiquitination. Ceci n'est que le deuxième exemple connu d'une telle activité chez une protéine virale et le

premier chez les coronavirus. Cette prédiction soulève des hypothèses intéressantes quant à la pathogénicité du virus du SRAS. En effet, cette activité pourrait être associée à un mécanisme d'évasion de la réponse immunitaire. La protéase 3CLpro constitue une autre cible importante dans le développement d'agents antiviraux. À la suite de l'identification *in vitro* de composés prometteurs, le groupe Chimie et biologie computationnelles a poursuivi l'évaluation de ces substances et de leurs analogues par des essais cellulaires. Plusieurs de ces composés inhibiteurs ont réduit de façon importante la réplication du virus. La découverte de l'activité de déubiquitination de la PLpro ainsi que le rôle essentiel que jouent ces protéases (la PLpro et la 3CLpro) dans le cycle vital du coronavirus humain à l'origine du SRAS font de ces enzymes des cibles hautement stratégiques pour vaincre cette maladie émergente.

La recherche se poursuit

Au cours de la dernière année, d'importants progrès ont également été réalisés dans le cadre de nos programmes de recherche sur le cancer et les maladies infectieuses. Une méthode efficace de production bactérienne de masse de petits ARN d'interférence (siRNA) et de courts ARN en épingle à cheveux (shRNA) a été développée. Cette technologie permettra d'accélérer les études de génomique fonctionnelle ainsi que le développement de médicaments à base de molécules ARN inhibitrices. Dans le cadre d'un projet de repositionnement de médicaments, il a été démontré qu'on peut modifier des tétracyclines de façon à ce qu'elles agissent plutôt comme inhibiteurs spécifiques des protéases de types calpaïnes. Ces enzymes sont des cibles thérapeutiques potentielles pour le traitement des infections, des accidents vasculaires ou des cancers. La plateforme de protéomique structurale a quant à elle permis d'établir la structure tridimensionnelle de l'héparinase II en complexe avec un produit disaccharidique. Cette réalisation procure une base pour la conception de variants de cette enzyme communément utilisée pour l'analyse des glycosaminoglycanes complexes.



Le secteur Bioprocédés
exploite des technologies aussi
diverses que la fermentation
microbienne, la culture cellulaire,
la biocatalyse et les bioréacteurs
pour la production de bioproduits
thérapeutiques.

Secteur Bioprocédés

Le secteur Bioprocédés utilise des cellules d'origine microbienne, animale ou humaine ainsi que des enzymes et des vecteurs de transfert de gènes pour développer des produits et des procédés biotechnologiques novateurs. Le secteur peut compter sur des équipes multidisciplinaires qui mettent à profit leur expertise et leurs installations à la fine pointe pour assister l'industrie de la biotechnologie et, plus généralement, la communauté de la recherche sur le plan de la conception, du développement, de l'optimisation et de la mise à l'échelle des bioprocédés de production ainsi que sur celui de la purification. On exploite des technologies aussi diverses que la fermentation microbienne, la culture cellulaire, la biocatalyse et les bioréacteurs pour la production de bioproduits thérapeutiques tels que des vaccins, des anticorps monoclonaux, des vitamines, des hormones, ou des bioproduits industriels tels que des bioplastiques et des insecticides.

Programme de recherche

Développement de bioprocédés

Grâce au développement de la biologie moléculaire, il est dorénavant possible d'orienter le fonctionnement d'une variété de cellules vivantes à des fins utilitaires précises. Des bactéries, des levures, des cellules d'insectes, des cellules animales ou humaines ont ainsi été adaptées de façon à les transformer en « usine cellulaire » pour la production de composés chimiques ou de protéines recombinantes. Aussi bien dans le domaine de la chimie que dans les secteurs de l'alimentation ou de la santé, les perspectives d'applications y sont nombreuses. Le programme des bioprocédés a pour principal objectif d'optimiser l'utilisation de différents types de cellules hôtes et leurs composés afin de développer des produits novateurs. Le secteur Bioprocédés se distingue tout particulièrement par son expertise au niveau de la conception de vecteurs d'expression uniques et du développement, de l'optimisation et de la mise à l'échelle

des bioprocédés. Parmi les sphères d'activité auxquelles le secteur Bioprocédés consacre des efforts importants on retrouve la thérapie génique. Ce domaine, qui suscite présentement un grand intérêt à travers le monde en raison des nombreux essais cliniques qui sont en cours, offre en effet des possibilités intéressantes aussi bien sur le plan de la conception et de l'optimisation des vecteurs que sur celui de la production.

Progrès majeurs

Raffinement du système d'expression inductible au cumate

La technologie de l'ADN recombinant permet de produire des protéines étrangères chez des micro-organismes ou des cellules eucaryotes. Selon l'approche sélectionnée, la synthèse de cette protéine sera constitutive ou inductible. Lors de la synthèse constitutive, la protéine étrangère est produite en continu. Dans certaines circonstances, par exemple lorsque la protéine étrangère est mal tolérée par la cellule hôte, il peut être



avantageux de contrôler le moment, la durée ou le niveau de production de cette protéine. Les systèmes d'expression inductibles visent à offrir un tel contrôle en réponse à la présence ou à l'absence d'un régulateur spécifique, l'inducteur. Les systèmes inductibles sont toutefois d'usage restreint chez les cellules de mammifères en raison des effets secondaires de leurs inducteurs, du faible niveau d'expression atteint ou des lacunes au niveau du contrôle fin de l'expression.

Le système d'expression inductible au cumate se révèle être un outil précieux autant pour l'expression inductible de protéines recombinantes dans les cellules de mammifères que dans les bactéries.

Au cours des dernières années, le groupe Vecteur de génomique et thérapie génique a mis au point et optimisé un système d'expression inductible au cumate dont les éléments génétiques constitutifs sont issus de la bactérie *Pseudomonas putida* F1. Diverses applications de ce système ont récemment permis de démontrer son utilité pour la production de protéines recombinantes chez des cellules de mammifères. Une lignée cellulaire CHO exprimant de façon stable le transactivateur cTA du cumate a été produite (CHO-cTA). Avec cette lignée, il a été possible de produire de manière stable 500 mg par litre d'anticorps recombinant en mode cuvée avec un milieu de culture sans sérum de composition chimique définie. Cette nouvelle lignée cellulaire CHO-cTA a également été modifiée pour la rendre permissive à l'adénovirus. Pour ce faire, le gène codant le récepteur primaire pour l'adénovirus (CAR) a été introduit chez ces cellules pour qu'il y soit exprimé de manière stable. On a ainsi démontré que ces cellules, suite à leur infection par un vecteur adénovirus, peuvent atteindre des rendements élevés en protéines recombinantes (100 mg par litre) en milieu sans sérum.

Par ailleurs, les travaux du groupe Technologie microbienne et enzymatique ont permis de démontrer la polyvalence du système d'expression inductible au cumate, un système qui se révèle être un outil précieux autant pour l'expression inductible de protéines recombinantes dans les cellules de mammifères que dans les bactéries. En effet, le système a récemment servi d'assise au développement du premier commutateur génique permettant de réguler efficacement l'expression de protéines hétérologues chez la bactérie méthylophile *Methylobacterium extorquens* (ATCC 55366). D'autre part, cette même équipe de recherche a

développé un procédé qui permet l'intégration de copies multiples de gènes hétérologues et leur expression stable chez *M. extorquens*. Cette nouvelle technologie ne requiert pas l'utilisation de gènes de résistance aux antibiotiques et permet une modulation du niveau d'expression. De façon intéressante, un locus d'intégration unique et spécifique a été identifié sur le chromosome. Les résultats récents obtenus avec *M. extorquens* faciliteront grandement les activités futures d'ingénierie métabolique avec cette bactérie.

Système novateur pour la production de protéines recombinantes à l'aide de cellules d'insectes

Les cellules d'insectes sont fréquemment utilisées en biotechnologie pour la production de protéines recombinantes. Les virus d'insectes du groupe des baculovirus sont généralement utilisés pour produire les vecteurs nécessaires à l'introduction et à l'expression de gènes d'intérêt chez ces cellules. Ces systèmes d'expression baculovirus sont le plus souvent utilisés comme outil de laboratoire, toutefois la production de vaccins et de réactifs diagnostics s'avèrent des applications prometteuses. Les cellules d'insectes offrent des avantages déterminants : rendements élevés de production, croissance rapide en suspension et capacité d'effectuer la plupart des modifications post-transductionnelles. Par contre, l'inconvénient majeur demeure l'utilisation du baculovirus pour l'introduction du gène désiré. En effet, seule une production transitoire des protéines recombinantes peut être obtenue puisque la réplication du baculovirus induit une lyse cellulaire.

Le groupe Technologie des cellules animales a mis au point des lignées cellulaires d'insectes qui permettent d'exprimer de manière stable des protéines d'intérêt. Ces lignées sont obtenues par la transfection de cellules de *Spodoptera frugiperda* (Sf-9) ou de *Trichoplusia ni* (High-Five™). Cette transfection, indépendante du système baculovirus, est suivie de l'intégration stable du gène d'intérêt couplé à un promoteur fort au génome de la cellule hôte. Ces lignées cellulaires ont permis le développement du premier procédé en mode perfusion pour la production de protéines recombinantes à l'aide d'un système d'expression en cellules d'insectes. Afin de maximiser le

rendement de ce procédé, le groupe a exploité son expertise des paramètres critiques d'utilisation du procédé de perfusion sur filtre acoustique. Ce filtre offre les avantages d'une rétention cellulaire fiable, d'une réduction du stress hydrodynamique sur les cellules et d'un risque restreint de colmatage. De plus, le groupe a utilisé les connaissances acquises à la suite d'une analyse du métabolisme des principales sources de carbone et d'énergie des cellules d'insectes, le glucose et la glutamine, pour définir de manière rationnelle la composition du milieu nutritif et la stratégie d'alimentation utilisée lors du processus de perfusion. La combinaison de ces avancées et de la capacité nouvelle que procurent les lignées stables de cellules d'insectes a permis de développer, d'optimiser et d'appliquer un procédé par perfusion sur filtre acoustique pour la production de protéines recombinantes. La stabilité à long terme ainsi que la robustesse de ce procédé ont été démontrées par la production de la protéine à fluorescence verte (*GFP*) et de diverses protéines thérapeutiques jusqu'à l'échelle de 20 litres. Ces caractéristiques, jumelées à l'obtention d'une haute densité cellulaire et d'un rendement élevé, confirment le potentiel de cette nouvelle technologie pour la production de protéines recombinantes, de pseudo-particules virales ou de virus adéno-associés.



Stratégie pour la production des vecteurs adénoviraux de troisième génération

Les virus ont développé des stratégies qui leur permettent d'introduire leur matériel génétique dans les cellules qu'ils infectent de façon à assurer leur réplication. Dans le cadre de ses efforts thérapeutiques, l'homme tente d'utiliser cette capacité à son avantage. En effet, le concept de la thérapie génique s'appuie sur la conversion de certains virus en véhicules, ou vecteurs, capables de cibler et d'introduire de

manière sûre un gène « réparateur » spécifique dans les cellules d'un individu. L'adénovirus est un des virus fréquemment utilisé à cette fin, et à ce jour, trois générations de vecteurs adénoviraux ont été développées. Les première et deuxième générations induisent une réponse immunitaire qui limite leur efficacité et leur usage. Par contre, la troisième génération, dite évidée, est peu immunogène et offre une plus grande capacité de clonage que ses congénères ; sa production est toutefois problématique.

Le groupe Technologie des cellules animales a mis au point une stratégie qui permet de produire les vecteurs adénoviraux de troisième génération. À la suite de la modification d'une lignée cellulaire humaine, une optimisation des étapes initiales de production a été réalisée. Ordinairement, le procédé de production débute par la transfection des génomes du vecteur évidé et du virus auxiliaire dans les cellules hôtes, suivi de passages cellulaires successifs. Ces passages cellulaires répétés sont nécessaires puisqu'ils permettent d'obtenir une quantité suffisante de vecteurs évidés pour accéder aux échelles de production élevée. Une des innovations importantes de la présente stratégie est d'avoir réussi à minimiser le nombre de passages nécessaires à l'obtention d'une quantité suffisante de vecteurs pour le démarrage d'une production en bioréacteur. Puisque des événements de recombinaison nuisibles et cumulatifs peuvent se produire à chacun des passages, la réduction de leur nombre est un élément primordial pour le développement d'une méthode efficace de production des vecteurs adénoviraux de troisième génération. De façon à parfaire le processus de production, la stratégie développée fait également appel à la culture en suspension en absence de sérum, à une encapsidation sélective du vecteur évidé aux dépens du virus auxiliaire et à un processus de purification optimisé. Une validation du procédé de production et de purification à l'échelle de 3 litres a démontré la capacité de ce système à produire des vecteurs adénoviraux de troisième génération qui sont compatibles pour une utilisation en thérapie génique.

Production à haut rendement de protéines recombinantes

À l'origine, les protéines naturelles d'intérêt thérapeutique telles le facteur VIII pour les hémophiles ou l'insuline pour



les diabétiques, étaient extraites de fluides biologiques ou d'organes. Ces méthodes d'extraction présentaient des inconvénients considérables en raison d'une disponibilité souvent limitée et du risque de contamination si ces protéines provenaient de sujets atteints de maladies non détectées. La technologie des protéines recombinantes permet dorénavant de produire en quantité abondante des protéines thérapeutiques efficaces et sûres. L'insuline, l'interféron, l'érythropoïétine et les anticorps monoclonaux sont au nombre des protéines recombinantes qui sont dorénavant utilisées chez l'homme. Les cellules de mammifères et les cellules humaines sont des hôtes de choix pour la production de ces protéines puisqu'elles permettent la maturation complète des protéines désirées. Malgré de nombreuses avancées, les processus de production de protéines recombinantes à l'aide de cellules humaines demeurent perfectibles.

Au cours de la dernière année, le groupe Technologie des cellules animales a poursuivi l'amélioration de son procédé de production de protéines recombinantes dans la lignée cellulaire humaine brevetée HEK293 cultivée en absence de sérum. Cette nouvelle évolution a permis d'augmenter de façon appréciable la densité cellulaire, l'échelle de production, le rendement en protéines recombinantes et la qualité du produit. Elle fait appel à des améliorations au niveau du vecteur d'expression, de la lignée cellulaire et des procédés. À ce niveau, l'optimisation de la technique de transfection, la conception rationnelle du milieu de culture et la mise au point et l'utilisation de méthodes et de systèmes avancés pour le contrôle et le monitoring en continu ont été des facteurs critiques de réussite. Cette technologie de transfection et de production robuste à grande échelle a permis, en moins de trois semaines, de produire à partir d'ADN complémentaire

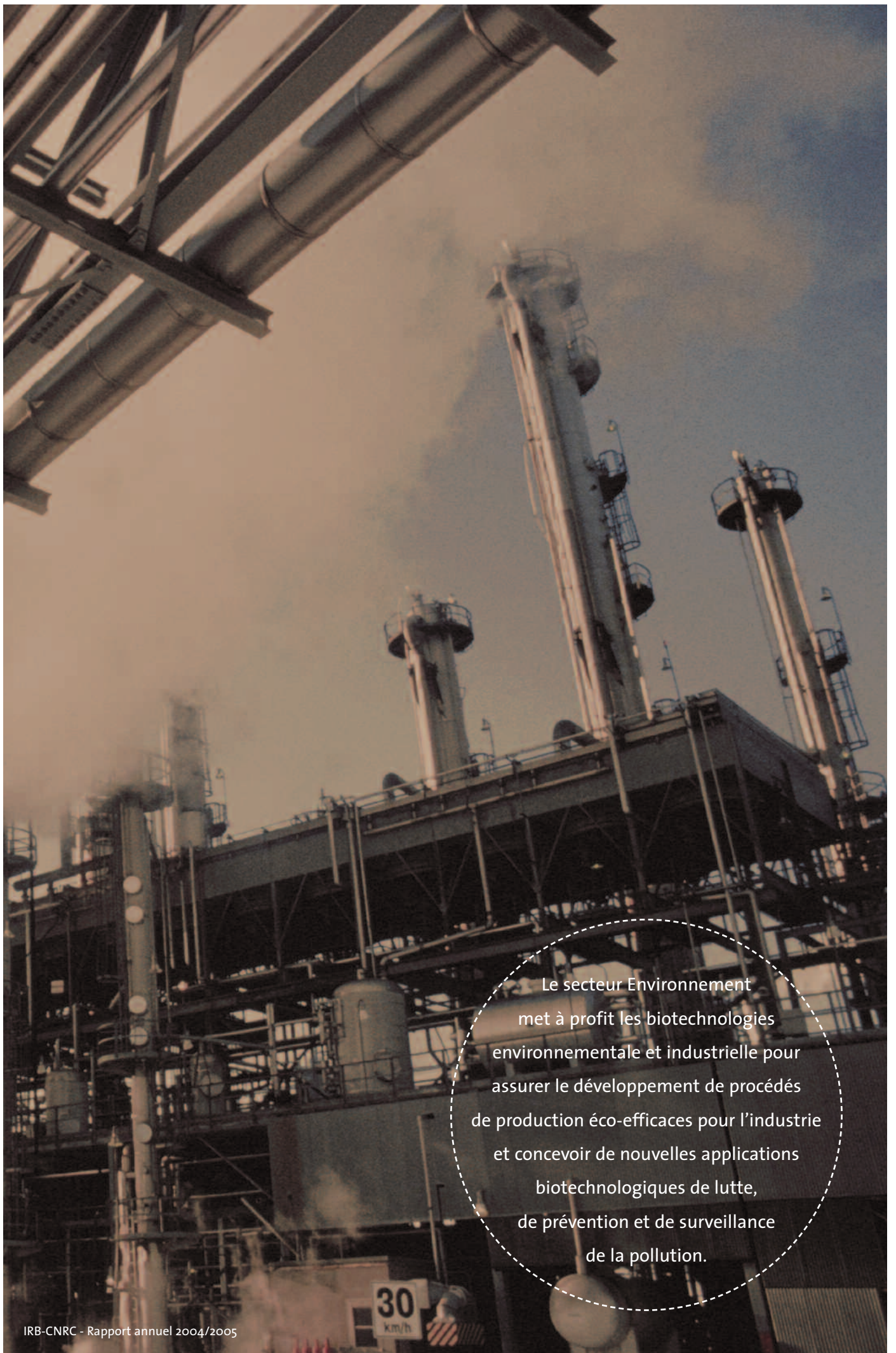
des quantités de protéines recombinantes pouvant atteindre un rendement aussi élevé que 150 mg par litre. Au cours de la dernière année, cette technologie a été régulièrement utilisée, jusqu'à une échelle de 40 litres, pour la production d'une vaste gamme de protéines secrétées, intracellulaires ou liées aux membranes. Ce procédé optimisé peut non seulement avoir de nombreuses applications pour la production de protéines complexes comme les anticorps monoclonaux, mais il peut aussi s'avérer utile pour la production de vecteurs viraux comme les virus adéno-associés et les lentivirus dans le domaine des thérapies géniques.

La recherche se poursuit

Les groupes du secteur Bioprocédés ont également grandement contribué à l'avancement de la science et de la technologie durant la dernière année, incluant des contributions à plusieurs projets de recherche externes. Une petite compagnie canadienne a ainsi pu bénéficier des améliorations significatives qui ont été apportées au protocole de purification de la lactoferrine. Ce nouveau protocole permet en effet d'obtenir de la lactoferrine pure à environ 99% et exempte d'activité protéasique détectable. La lactoferrine est une protéine qui présente une activité contre les virus et contre de nombreux types de cellules dont les cellules cancéreuses.

Une petite compagnie canadienne a pu bénéficier des améliorations significatives qui ont été apportées au protocole de purification de la lactoferrine.

Des efforts ont également été consacrés à la production et à la purification d'une bactéricine, la pédiocine PA-1 et ce, dans le but de supporter des activités additionnelles de criblage. Ainsi, des tests sur des lignées de cellules cancéreuses ont permis l'identification préliminaire d'une activité antitumorale prometteuse. L'expertise des scientifiques du secteur a également été exploitée pour développer une nouvelle lignée cellulaire qui permet de produire de façon efficiente, à grande échelle et en absence de sérum, des vecteurs lentiviraux auto-inactivants.



Le secteur Environnement met à profit les biotechnologies environnementale et industrielle pour assurer le développement de procédés de production éco-efficaces pour l'industrie et concevoir de nouvelles applications biotechnologiques de lutte, de prévention et de surveillance de la pollution.

Secteur Environnement

L'impact négatif des activités de l'homme sur la biosphère se fait sentir sous différentes formes : réchauffement de la planète, pollution de l'eau, recul de la biodiversité, destruction de la couche d'ozone, pluies acides, désertification et déforestation. Grâce à ses deux programmes de recherche, protection de l'environnement et production industrielle éco-efficace, le secteur Environnement met à profit les biotechnologies environnementale et industrielle pour assurer le développement de procédés de production éco-efficaces pour l'industrie et concevoir de nouvelles applications biotechnologiques de lutte, de prévention et de surveillance de la pollution. Le secteur peut compter sur l'expertise de ses sept groupes de recherche, sur les techniques modernes de la biotechnologie et sur des infrastructures à la fine pointe de la technologie pour mettre au point des solutions qui permettront de réduire l'exploitation des ressources dans un objectif de sauvegarde, d'assainissement et de surveillance du sol, de l'eau et de l'air.

Programmes de recherche

Protection de l'environnement

Maintenir l'équilibre et l'intégrité du sol, de l'eau et de l'air a une importance vitale pour répondre aux besoins présents sans compromettre l'avenir des générations futures. Au cours des 40 dernières années, l'exploitation des ressources et le volume de la consommation ont augmenté à une échelle sans précédent. Le résultat : les richesses naturelles s'épuisent, les stocks de poissons sont menacés, les déchets s'accumulent, les nappes phréatiques baissent, les calottes glaciaires fondent et la déforestation s'accélère. Certains des préjudices causés à l'environnement ont des répercussions directes sur la santé humaine. Ainsi, les polluants chimiques et bactériens qui contaminent les réserves d'eau, l'air et les aliments sont responsables de la mort de plusieurs millions d'individus chaque année et ce, principalement dans les pays en voie de développement.

Pour faire face à ces problèmes, le programme de protection de

l'environnement, qui s'inscrit dans les objectifs de développement durable, exploite l'expertise unique des chercheurs du secteur Environnement dans le domaine de la surveillance et de l'assainissement des sols, des eaux souterraines, des sédiments, de l'air contaminé et des eaux usées industrielles. L'équipe multidisciplinaire de scientifiques et d'ingénieurs du secteur Environnement collabore étroitement avec l'industrie à la recherche et au développement de technologies environnementales novatrices qui permettent de restaurer des sites contaminés, d'étudier des communautés microbiennes et leur réponse aux principaux problèmes environnementaux (changements climatiques, émissions toxiques), et de détecter les agents pathogènes et les contaminants environnementaux présents dans l'alimentation, les eaux et les sols.

Production industrielle éco-efficace

Bien que le développement industriel contribue à l'essor du niveau de vie d'une partie de l'humanité, l'accroissement de la production et de la consommation



entraînent une importante détérioration de l'environnement et portent atteinte à la qualité de vie de nombreux individus. Il suffit de penser à la capacité limitée de l'environnement à régénérer les ressources naturelles ou à absorber les émissions polluantes comme les gaz à effet de serre. L'introduction du protocole de Kyoto ainsi que les efforts de conscientisation auprès des entreprises et des gouvernements en faveur du développement durable représentent les premiers pas vers la recherche de solutions.

L'éco-efficacité, l'efficacité avec laquelle les ressources naturelles sont utilisées et sont affectées par les systèmes industriels de production et de consommation, est une des avenues préconisées dans la recherche de solutions. Cela signifie pour les entreprises, l'adoption de technologies plus propres ainsi qu'une modification dans les procédés de fabrication pour réduire les rejets gazeux ou les substances toxiques, l'optimisation de la consommation de ressources naturelles (utilisation de matières renouvelables, efficacité énergétique, etc.) ainsi que l'amélioration du potentiel de recyclage des matériaux et l'augmentation de la durée de vie des produits. Le programme Production industrielle éco-efficace du secteur Environnement mise sur les compétences multidisciplinaires de ses scientifiques pour l'évaluation de l'éco-efficacité de nouveaux produits ou de nouveaux procédés, la valorisation de la biomasse et mise au point de procédés industriels sous contrôle rigoureux qui utilisent moins de ressources et produisent moins de déchets et de polluants.



Progrès majeurs

Biodégradation du MTBE présent dans les eaux souterraines

Le méthyl-tertiobutyl éther (MTBE) est un additif de l'essence qui contribue à réduire les émissions de monoxyde de carbone et d'hydrocarbures imbrûlés. Chaque année, 20 millions de tonnes de MTBE sont ainsi utilisées à l'échelle mondiale. En raison de sa grande solubilité dans l'eau et de la fréquence élevée des déversements d'essence dans les sols, le MTBE contamine déjà de nombreux aquifères. Son goût prononcé, sa persistance et le peu de connaissance des effets de l'ingestion de faibles doses de MTBE sur la santé

humaine à long terme indiquent que des mesures doivent être envisagées pour éliminer des sources d'eau souterraines. Les procédures de dégradation physico-chimiques étant peu efficaces, les procédés microbiens semblent la voie la plus prometteuse.

Les groupes Microbiologie environnementale et Bioingénierie environnementale de l'IRB-CNRC, en collaboration avec des chercheurs de l'Institut Français du Pétrole (IFP), ont réalisé des progrès dans le domaine de l'atténuation naturelle du MTBE. Ces progrès ont été rendus possibles grâce à l'isolement, par des chercheurs de l'IFP, de l'un des premiers micro-organismes capables d'utiliser le MTBE comme seule source de carbone et d'énergie, le *Mycobacterium austroafricanum*. Cette fonction métabolique lui procure une capacité pour la minéralisation complète de ce polluant organique, c'est-à-dire sa transformation en eau et en dioxyde de carbone. Le groupe Microbiologie environnementale a étudié les voies de dégradation du MTBE chez *M. austroafricanum* à l'échelle moléculaire. Un groupe de gènes dont l'expression est spécifiquement induite lors de la croissance du micro-organisme sur un milieu contenant du MTBE comme seule source de carbone a ainsi été cloné, séquencé et exprimé chez *M. smegmatis*. Ces gènes sont les premiers, associés à une voie de dégradation du MTBE, à être clonés et exprimés dans une bactérie hétérologue afin de confirmer leur rôle. La caractérisation de ces gènes fournit un outil précieux d'identification de nouveaux micro-organismes qui sont capables de minéraliser le MTBE pour qu'il soit possible de procéder à l'étude de la distribution de ce type de micro-organismes dans l'environnement.

Parallèlement, le groupe Bioingénierie environnementale a développé et établi les principaux paramètres nécessaires à l'application d'un procédé utilisant *M. austroafricanum* pour la remédiation de sources d'eau contaminées par le MTBE. Ce procédé, développé sous la forme d'une barrière biologique, s'est montré très efficace pour éliminer le MTBE de l'eau en condition de laboratoire. Ces nouvelles données démontrent qu'il est dorénavant possible d'envisager la conception et l'implantation de stratégies de bioremédiation efficaces pour éliminer ce contaminant potentiellement carcinogénique des aquifères.

De nouvelles données démontrent qu'il est dorénavant possible d'envisager la conception et l'implantation de stratégies de bioremédiation efficaces pour éliminer le MTBE des aquifères.

Comprendre le comportement et les impacts d'une nouvelle substance

Les nitramines forment la plus récente classe d'explosifs contenant des nitrates organiques. Le CL-20 fait partie de cette classe de composés hautement énergétiques. Synthétisé pour la première fois en 1987, le CL-20 est appelé à remplacer des composés hautement énergétiques tels que le RDX et le HMX en raison de sa plus grande stabilité et de sa puissance supérieure. Par le passé, l'introduction de composés tels que le RDX et le HMX a contaminé les sols et les eaux souterraines. Il est donc important d'établir si le CL-20 et ses produits de dégradation auront des impacts sur la santé humaine et l'environnement avant que son usage ne se généralise.

À cet effet, les groupes Chimie environnementale et Écotoxicologie appliquée ont étudié la migration et la dégradation du CL-20. Les mécanismes qui gouvernent la migration de ce composé dans les systèmes sol-eau jusqu'à la nappe phréatique ont été établis et on a déterminé les voies de dégradation chimiques et microbiennes de ce composé. Après avoir développé des outils analytiques permettant de mesurer le CL-20 et ses produits de dégradation dans l'eau et les sols, une approche à l'interface de la microbiologie et de la chimie a été utilisée. Cette approche, qui combine les techniques de chimie analytique et l'étude en microécosystèmes, a permis d'identifier plusieurs voies de dégradation du CL-20. Les voies de dégradation chimique ou abiotique représentées par la photodégradation et la dégradation par le fer à valence zéro ont été caractérisées de même que les voies de dégradation biotique, aérobie et anaérobie de communautés microbiennes et d'isolats. Le groupe a également réalisé avec succès la transformation du CL-20 en son composé de synthèse initial, le glyoxal. La connaissance

des voies de dégradation du CL-20 nous permet dorénavant de mieux comprendre les mécanismes de transport et de transformation de ce composé et de prédire ses effets toxiques sur la santé humaine ainsi que sur les écosystèmes aquatique et terrestre. De plus, ces nouveaux acquis serviront d'assise pour la conception, l'optimisation et le contrôle de futures stratégies de bioremédiation des environnements contaminés par le CL-20.

Surveillance des pathogènes dans les eaux

La présence d'agents pathogènes dans les sources d'eau utilisées par l'homme pour sa consommation, pour la préparation de ses aliments, pour son hygiène corporelle et pour ses activités récréatives a un impact important sur sa santé. Plusieurs bactéries, virus et protozoaires peuvent être la cause d'infections d'origine hydrique ; elles pénètrent généralement dans les approvisionnements en eau à partir de sources telles que les eaux usées, les déchets agricoles et la faune. Il est donc primordial que les organismes de santé publique aient à leur disposition des tests pour détecter les pathogènes transmissibles par l'eau.

Le groupe Génétique environnementale développe des biopuces d'ADN qui permettent de dépister et d'identifier de façon rapide et précise les agents pathogènes qui sont présents dans l'environnement. *Escherichia coli*, une bactérie qu'on retrouve communément dans les intestins de l'homme et des animaux est généralement inoffensive, mais certaines souches pathogènes peuvent parfois causer la mort chez l'homme. Au cours des dernières années, le groupe a mis au point une biopuce spécifique aux souches pathogènes d'*E. coli*. Suite à de nouvelles améliorations, cette biopuce regroupe dorénavant plus de 30 gènes de résistance aux antibiotiques ainsi que 130 gènes de virulence et leurs variants spécifiques à certains hôtes. On a présentement recours à cette biopuce dans les domaines de la médecine vétérinaire, de la santé humaine et de l'environnement. Faite en collaboration avec Environnement Canada, une étude de la contamination des eaux dans le port de Hamilton a révélé des résultats surprenants : plus de 30 % des souches de *E. coli* identifiées lors de cette étude étaient potentiellement pathogènes. De plus, une différence significative a été observée entre les souches pathogènes retrouvées au printemps et en été. Une évaluation de l'impact de la contamination d'origine humaine et aviaire



dans les eaux du port et des plages environnantes est présentement en cours. Cette capacité qu'offre la biopuce à identifier la source de contamination est importante puisqu'elle permettra de mieux cibler les initiatives de prévention et de nettoyage.

Améliorer le contrôle des bioprocédés par la mesure en temps réel

La surveillance étroite des bioprocédés est requise pour maximiser leur efficacité. Le suivi en continu, le contrôle et la détection des défaillances au niveau du processus dépendent tous de l'obtention de mesures fiables en temps réel. Le plus souvent, la surveillance en continu est limitée à la mesure des biogaz tandis que des méthodes hors circuits doivent être utilisées pour la mesure de paramètres clés comme la concentration en produits et substrats. En plus d'imposer un délai significatif entre l'échantillonnage et la disponibilité des résultats, les méthodes hors-circuit ne permettent pas la détection rapide des déséquilibres et de l'activité métabolique au cours du processus. Ceci mène ultimement à une procédure de diagnostic inopportune et à une capacité limitée de contrôle du procédé. Des mesures instantanées et justes sur une base continue sont donc d'une importance indiscutable pour l'industrie des bioprocédés.

Le groupe Bioingénierie environnementale a développé un système novateur de surveillance en temps réel de bioprocédés qui s'appuie sur la spectrofluorométrie à longueurs d'onde multiples associée à des modèles de régression, pour évaluer la concentration *in situ* de composantes clés de la phase liquide tels que le substrat, les produits de dégradation ou le produit final. Une source optique LED couplée à un spectromètre CCD-matrice est utilisée pour la mesure et l'acquisition des spectres de fluorescence ; cette architecture offre les avantages de réduire le temps de réponse ainsi que le coût du dispositif. Le recours à

une méthode d'analyse multivariée étant nécessaire pour déterminer une relation linéaire entre les mesures analytiques et les spectres multi-longueurs d'ondes, différentes méthodes ont été évaluées pour développer le modèle de régression. La méthode de régression linéaire par les moindres carrés partiels (*PLS, Partial Least Square*) s'est montrée la plus fiable pour prédire la composition des eaux testées. Le système fluorométrique à longueurs d'onde multiples a été utilisé avec succès pour la surveillance en temps réel du processus de fermentation et de digestion anaérobie à l'échelle du laboratoire. Plus récemment, l'utilisation de ce système pour la mesure en temps réel de la demande chimique en oxygène et de la concentration en acides gras volatils dans une installation de traitement des eaux usées a démontré que cette méthode peut être appliquée avec succès dans un cadre industriel. Celle-ci offre donc une solution novatrice et efficace aux compagnies dont les procédés de production biotechnologiques ou de traitement des eaux usées exigent l'obtention en temps réel de mesures fiables pour assurer un niveau de diagnostic et de contrôle élevé.

La recherche se poursuit

De nombreuses autres percées scientifiques ont également marqué la dernière année en matière de protection de l'environnement et de production industrielle éco-efficace. Parmi celles-ci, la stabilité biocatalytique d'un système de culture biphasique en bioréacteur a été améliorée de manière à augmenter le rendement du processus et à optimiser la récupération des bioproduits. Ce système possède un avantage indéniable pour la production de composés hydrophobes. Par ailleurs, des travaux sur la remédiation des sites contaminés par des substances chimiques hautement énergétiques ont mené à l'isolement d'une nouvelle espèce bactérienne, *Schewanella sediminis*. Cette bactérie, obtenue de sédiments marins dans le port d'Halifax, fait montre d'une capacité naturelle d'atténuation du RDX *in situ*. Dans le cadre d'un projet d'optimisation de bioprocédés pour la dégradation de polluants organiques, une approche basée sur le couplage méthanogène/méthanotrophe a été développée pour le traitement *in situ* d'eaux contaminées par des solvants chlorés. Ce processus de transformation co-métabolique se distingue par son excellent rapport coûts-efficacité.

des voies de dégradation du CL-20 nous permet dorénavant de mieux comprendre les mécanismes de transport et de transformation de ce composé et de prédire ses effets toxiques sur la santé humaine ainsi que sur les écosystèmes aquatique et terrestre. De plus, ces nouveaux acquis serviront d'assise pour la conception, l'optimisation et le contrôle de futures stratégies de bioremédiation des environnements contaminés par le CL-20.

Surveillance des pathogènes dans les eaux

La présence d'agents pathogènes dans les sources d'eau utilisées par l'homme pour sa consommation, pour la préparation de ses aliments, pour son hygiène corporelle et pour ses activités récréatives a un impact important sur sa santé. Plusieurs bactéries, virus et protozoaires peuvent être la cause d'infections d'origine hydrique ; elles pénètrent généralement dans les approvisionnements en eau à partir de sources telles que les eaux usées, les déchets agricoles et la faune. Il est donc primordial que les organismes de santé publique aient à leur disposition des tests pour détecter les pathogènes transmissibles par l'eau.

Le groupe Génétique environnementale développe des biopuces d'ADN qui permettent de dépister et d'identifier de façon rapide et précise les agents pathogènes qui sont présents dans l'environnement. *Escherichia coli*, une bactérie qu'on retrouve communément dans les intestins de l'homme et des animaux est généralement inoffensive, mais certaines souches pathogènes peuvent parfois causer la mort chez l'homme. Au cours des dernières années, le groupe a mis au point une biopuce spécifique aux souches pathogènes d'*E. coli*. Suite à de nouvelles améliorations, cette biopuce regroupe dorénavant plus de 30 gènes de résistance aux antibiotiques ainsi que 130 gènes de virulence et leurs variants spécifiques à certains hôtes. On a présentement recours à cette biopuce dans les domaines de la médecine vétérinaire, de la santé humaine et de l'environnement. Faite en collaboration avec Environnement Canada, une étude de la contamination des eaux dans le port de Hamilton a révélé des résultats surprenants : plus de 30 % des souches de *E. coli* identifiées lors de cette étude étaient potentiellement pathogènes. De plus, une différence significative a été observée entre les souches pathogènes retrouvées au printemps et en été. Une évaluation de l'impact de la contamination d'origine humaine et aviaire



dans les eaux du port et des plages environnantes est présentement en cours. Cette capacité qu'offre la biopuce à identifier la source de contamination est importante puisqu'elle permettra de mieux cibler les initiatives de prévention et de nettoyage.

Améliorer le contrôle des bioprocédés par la mesure en temps réel


La surveillance étroite des bioprocédés est requise pour maximiser leur efficacité. Le suivi en continu, le contrôle et la détection des défaillances au niveau du processus dépendent tous de l'obtention de mesures fiables en temps réel. Le plus souvent, la surveillance en continu est limitée à la mesure des biogaz tandis que des méthodes hors circuits doivent être utilisées pour la mesure de paramètres clés comme la concentration en produits et substrats. En plus d'imposer un délai significatif entre l'échantillonnage et la disponibilité des résultats, les méthodes hors-circuit ne permettent pas la détection rapide des déséquilibres et de l'activité métabolique au cours du processus. Ceci mène ultimement à une procédure de diagnostic inopportune et à une capacité limitée de contrôle du procédé. Des mesures instantanées et justes sur une base continue sont donc d'une importance indiscutable pour l'industrie des bioprocédés.

Le groupe Bioingénierie environnementale a développé un système novateur de surveillance en temps réel de bioprocédés qui s'appuie sur la spectrofluorométrie à longueurs d'onde multiples associée à des modèles de régression, pour évaluer la concentration *in situ* de composantes clés de la phase liquide tels que le substrat, les produits de dégradation ou le produit final. Une source optique LED couplée à un spectromètre CCD-matrice est utilisée pour la mesure et l'acquisition des spectres de fluorescence ; cette architecture offre les avantages de réduire le temps de réponse ainsi que le coût du dispositif. Le recours à

une méthode d'analyse multivariée étant nécessaire pour déterminer une relation linéaire entre les mesures analytiques et les spectres multi-longueurs d'ondes, différentes méthodes ont été évaluées pour développer le modèle de régression. La méthode de régression linéaire par les moindres carrés partiels (*PLS, Partial Least Square*) s'est montrée la plus fiable pour prédire la composition des eaux testées. Le système fluorométrique à longueurs d'onde multiples a été utilisé avec succès pour la surveillance en temps réel du processus de fermentation et de digestion anaérobie à l'échelle du laboratoire. Plus récemment, l'utilisation de ce système pour la mesure en temps réel de la demande chimique en oxygène et de la concentration en acides gras volatils dans une installation de traitement des eaux usées a démontré que cette méthode peut être appliquée avec succès dans un cadre industriel. Celle-ci offre donc une solution novatrice et efficace aux compagnies dont les procédés de production biotechnologiques ou de traitement des eaux usées exigent l'obtention en temps réel de mesures fiables pour assurer un niveau de diagnostic et de contrôle élevé.

La recherche se poursuit

De nombreuses autres percées scientifiques ont également marqué la dernière année en matière de protection de l'environnement et de production industrielle éco-efficace. Parmi celles-ci, la stabilité biocatalytique d'un système de culture biphasique en bioréacteur a été améliorée de manière à augmenter le rendement du processus et à optimiser la récupération des bioproduits. Ce système possède un avantage indéniable pour la production de composés hydrophobes. Par ailleurs, des travaux sur la remédiation des sites contaminés par des substances chimiques hautement énergétiques ont mené à l'isolement d'une nouvelle espèce bactérienne, *Schewanella sediminis*. Cette bactérie, obtenue de sédiments marins dans le port d'Halifax, fait montre d'une capacité naturelle d'atténuation du RDX *in situ*. Dans le cadre d'un projet d'optimisation de bioprocédés pour la dégradation de polluants organiques, une approche basée sur le couplage méthanogène/méthanotrophe a été développée pour le traitement *in situ* d'eaux contaminées par des solvants chlorés. Ce processus de transformation co-métabolique se distingue par son excellent rapport coûts-efficacité.



Les conditions flexibles de nos ententes, ainsi que l'accessibilité à l'expertise de nos chercheurs favorisent la croissance rapide des activités de recherche des organismes tout en leur faisant épargner des frais d'infrastructure et de fonctionnement.

Affaires industrielles

Le personnel chevronné du secteur Affaires industrielles travaille en collaboration avec des entreprises biotechnologiques et pharmaceutiques, des institutions d'enseignement et des organismes gouvernementaux et ce, sur les plans local et international. Il offre à tous ces organismes un large éventail de possibilités d'affaires : ententes de collaboration, transfert technologique, partenariats et services contre honoraires. Nos conditions flexibles ainsi que l'accessibilité de l'expertise de nos chercheurs favorisent la croissance rapide des activités de recherche de ces organismes tout en leur faisant épargner des frais d'infrastructure et de fonctionnement.

Les ententes de collaboration

En 2004-2005, le secteur Affaires industrielles a conclu de nouvelles ententes de collaboration d'une valeur totale de 3,3 M\$ répartis sur plusieurs années. Ces nouvelles ententes ont permis à l'IRB-CNRC de maintenir 56 collaborations actives, ce qui représente une légère hausse par rapport à 2003-2004. Voici un aperçu des ententes de collaboration qui méritent d'être soulignées cette année :

- Étude écotoxicologique d'une portion définie du fleuve Saint-Laurent en collaboration avec le ministère de la Défense nationale ;
- En collaboration avec un institut européen, identification d'une famille de gènes de *Micobacterium austroafricanum*, impliqué dans la biodégradation du méthyl-tert-butyl-ether (MTBE) ; des démarches sont en cours pour l'obtention d'un brevet sur ces gènes ;
- En collaboration avec une entreprise européenne, développement d'un procédé de production d'une molécule thérapeutique; on prévoit une option de licence pour l'utilisation d'un clone stable de la lignée cellulaire brevetée 293ST-3F6 ;



- En collaboration avec l'Université de Montréal, accessibilité élargie des services de laboratoire de cristallographie et du synchrotron laser XB-C et leur adaptation aux mesures de dispersion spectrales multilongueurs d'ondes (*Multiwavelength Anomalous Dispersion Measurement*);
- En collaboration avec une jeune entreprise canadienne, développement de thérapeutiques anticancérigènes et modulation des propriétés cinétiques de sa plateforme technologique;
- En collaboration avec une entreprise canadienne, développement d'un procédé industriel de fabrication de petits ARN d'interférence (*siRNA*); le projet pourrait générer des retombées majeures dans le domaine de la production de nouvelles thérapeutiques.

En plus de ces contrats majeurs, une centaine d'ententes contractuelles d'une valeur totale de 1,5 M\$ ont été conclues avec plus de 50 organismes.

Les activités de transfert technologique

En 2004-2005, sept nouvelles licences technologiques ont été octroyées.

- Une licence a été octroyée à une grande compagnie pharmaceutique œuvrant dans le domaine des réactifs de recherche pour la technologie *Novel Coumarin On/Off Switching Gene Expression System*. Cette technologie fournit un instrument efficace pour l'expression inductible des protéines.
- Une licence a été octroyée à une firme de biotechnologie œuvrant dans le domaine de la production de nouvelles molécules thérapeutiques pour la technologie *Production of siRNA*. Cette technologie a été développée afin de faciliter la production de nouvelles molécules thérapeutiques à partir de petits ARNi.
- Cinq nouvelles licences pour la technologie *pTT Vectors* ont été octroyées à

de grandes firmes pharmaceutiques ce qui porte à onze le nombre de licences émises pour cette technologie qui représente un système efficace à moindre coût pour la transfection transitoire et la production de protéines recombinantes. Elle permet d'obtenir un rendement plus élevé lors de la production de nouveaux outils thérapeutiques à l'échelle laboratoire.

Le réseautage et les partenariats

En octobre 2004, l'IRB-CNRC et Laborium™, une nouvelle entreprise québécoise à la recherche de financement, ont conclu un accord stratégique visant à offrir des services complémentaires pour la production et le conditionnement de lots cliniques de composés biologiques régis par les normes en matière de bonnes pratiques de fabrication (BPF ou *cGMP*). Cet accord englobe aussi l'établissement d'un profil de formation spécialisée ainsi qu'un programme conjoint de R-D de pointe pour le développement et le perfectionnement des méthodes en biofabrication.

Par la suite, en novembre de la même année, l'IRB-CNRC, l'université McGill et le cégep John Abbott ont signé une entente afin d'instaurer un programme intégré en bioprocédés et biofabrication sur le mode des bonnes pratiques de fabrication (BPF). Cette alliance est une première entre une université, un collège et un centre fédéral de recherches; elle permettrait de regrouper efficacement la formation des techniciens au niveau collégial, des ingénieurs au niveau universitaire et des professionnels de l'industrie. Le consortium est à la recherche de financement pour mettre sur pied ce programme novateur.

En l'occurrence, ces alliances s'insèrent parfaitement dans un projet stratégique de création d'un centre intégré de biofabrication *cGMP* et de formation sur le site de l'IRB-CNRC. Elles visent en effet à couvrir efficacement toute la chaîne de la valeur ajoutée de la fabrication biopharmaceutique ainsi que l'intégration d'éléments pratiques dans la formation de personnel spécialisé dans le domaine.

Il faudra rechercher activement du financement et d'autres alliances afin de consolider cette initiative stratégique du Montréal métropolitain en biofabrication *cGMP*. Il est permis d'espérer que d'ici quelques années la région devienne un des chefs de file parmi les biopôles internationaux dans le domaine de la biofabrication *cGMP*.

Les brevets

L'IRB-CNRC veut maintenir une banque de technologies et de futurs produits détenant un potentiel d'application dans l'industrie. Cette année, outre les brevets actifs d'un portefeuille de 54 technologies protégées, une trentaine de nouvelles demandes de brevets ont été faites, ce qui représente une vitesse de croisière pour l'Institut.

De plus, une quinzaine d'évaluations détaillées des brevets qui excèdent trois ans ont permis de prioriser 4 ou 5 brevets pour assurer le maintien de leur protection, notamment celle du brevet d'un agent de protection contre la cécité due au diabète a ainsi été maintenue. Des industriels ont manifesté leur intérêt pour les brevets ainsi priorités mais ils ont jugé leur développement trop en amont et le risque commercial trop élevé. On s'assurera de mettre en valeur ces technologies et ces futurs produits à l'interne tout en maintenant un lien étroit avec le secteur privé pour favoriser leur transfert éventuel.



Le marketing et les communications

Pour accroître sa visibilité auprès de sa clientèle d'affaires, l'équipe des Affaires industrielles a procédé à une refonte complète du site Web de l'IRB-CNRC. La présentation a été entièrement modifiée et est davantage axée sur le développement des affaires; il est maintenant plus facile d'y naviguer et de repérer les services et les occasions de transfert technologique. On y retrouve maintenant une section Services où il est facile d'accéder aux différentes unités de services qu'offre l'IRB-CNRC. Une base de données dynamique ainsi qu'un moteur de recherche permettent d'obtenir la plus récente information sur les publications et les brevets de l'Institut.

On peut consulter le site Web de l'IRB-CNRC au www.irb-bri.cnrc-nrc.gc.ca



Une plus grande vitrine pour nos services

En plus d'offrir une vaste gamme de services de R-D spécialisés qui profitent à l'ensemble de la communauté scientifique, l'IRB-CNRC a mis en place une installation de partenariat industriel qui accueille des entreprises en émergence dans le domaine des biotechnologies.

Florissante au Canada, la biotechnologie possède un potentiel considérable pour améliorer la qualité de vie des Canadiens et des Canadiennes, et pour développer une économie fondée sur le savoir. L'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC, acteur incontournable sur le plan de la promotion, du soutien et de l'intégration d'une des grappes biotechnologique les plus importantes et dynamiques en Amérique du Nord, s'est vu attribuer la responsabilité de stimuler et d'appuyer la communauté scientifique canadienne œuvrant en biotechnologie. Ainsi, en plus d'offrir une vaste gamme de services de R-D spécialisés qui profitent à l'ensemble de la communauté scientifique, l'IRB-CNRC a mis en place une installation de partenariat industriel qui accueille des entreprises en émergence dans le domaine des biotechnologies.

Des services de R-D spécialisés

L'Institut de recherche en biotechnologie du CNRC propose à la communauté scientifique une large gamme de services de R-D spécialisés dans les domaines de la santé, des bioprocédés ou de l'environnement. Ces plateformes technologiques bénéficient de l'expertise et des compétences des chercheurs et des employés de l'IRB-CNRC ainsi que de ses installations de pointe.

Ces services clés en main constituent une ressource inestimable pour des tiers provenant des secteurs public ou privé, qui requièrent un accès occasionnel à des équipements spécialisés, qui souhaitent utiliser les dernières technologies ou qui doivent avoir recours à du personnel expérimenté pour soutenir et compléter leurs efforts de recherche.

En 2004-2005, nous avons adopté une stratégie de commercialisation plus dynamique qui repose sur une visibilité accrue des services grâce au site Internet et à une offre plus étendue. Ainsi, aux services déjà offerts (biopuces, criblage à haut rendement et usine-pilote pour la fermentation microbienne et la culture de cellules de mammifères) cinq nouveaux services se sont ajoutés : production d'anticorps, synthèse de peptides, cytométrie en flux, microscopie et imagerie, biotraitabilité des matières résiduelles.

Activités en 2004-2005

Le service de cytofluorométrie a procédé à l'acquisition ainsi qu'à l'installation d'un cytomètre en flux de dernière génération, un FACSAria. Cet appareil offre une plus grande sensibilité ainsi qu'une vitesse et une efficacité accrues lors des activités d'analyse et de triage cellulaire ; l'acquisition et le tri peuvent excéder 70 000 événements à la seconde.

Le laboratoire de biopuces a fait un investissement majeur en capital échelonné sur deux ans en faisant l'acquisition d'un système robotisé de manipulation des liquides, le Biomek FX.

L'usine pilote pour cellules animales a réalisé sa plus importante campagne de production pour un partenaire industriel : un volume total de 330 litres de culture de cellules mammifères. Elle a également accompli la mise à l'échelle (45 litres) du procédé de production par transfection transitoire développé par le groupe Technologie de cellules animales. Cette percée a conduit à la production de 3 lots de protéines recombinantes à cette échelle pour différentes entreprises.

Le service de biotraitabilité des matières résiduelles a effectué, pour une compagnie de pâtes et papiers qui connaissait des problèmes importants de traitement des eaux usées, une caractérisation et un diagnostic préliminaire de son procédé. Les

L'Installation de partenariat industriel fournit aux entreprises résidentes un cadre idéal pour accélérer leur processus de développement, réduire leur risque technologique et atteindre leurs objectifs corporatifs.



recommandations du service ainsi que l'application ultérieure de ses conseils ont permis à la compagnie de réduire de façon significative la charge polluante émise dans l'environnement et d'augmenter ses niveaux de production.

Le service d'anticorps s'est doté d'une nouvelle salle de culture cellulaire comprenant de nouveaux équipements à la fine pointe de la technologie.

Installation de partenariat industriel

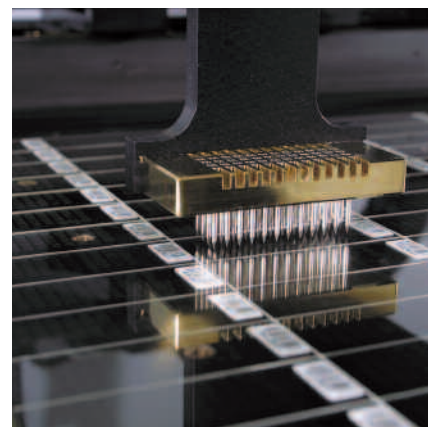
L'Installation de partenariat industriel (IPI) de l'Institut de recherche en biotechnologie est un complexe scientifique locatif expressément conçu pour offrir des espaces de laboratoires clés en main modernes et modulaires aux entreprises effectuant de la R-D en biotechnologie. À l'instar des sociétés établies, les entreprises en démarrage peuvent ainsi disposer de laboratoires de haute qualité adaptés à leurs besoins.

L'IPI offre un environnement unique aux jeunes compagnies novatrices et à des sociétés déjà reconnues puisque celles-ci bénéficient d'un accès privilégié à l'expertise des scientifiques de l'IRB-CNRC ainsi qu'à ses installations à la fine pointe de la technologie.

Cet emplacement stratégique favorise la création d'une synergie en permettant aux compagnies qui s'y installent de conclure des ententes profitables avec les équipes multidisciplinaires de l'IRB-CNRC. De plus, l'IPI fournit aux entreprises résidentes un cadre idéal pour accélérer leur processus de développement, réduire leur risque technologique et atteindre leurs objectifs corporatifs.

Activités en 2004-2005

Encore cette année, l'IPI compte sur un taux d'occupation de plus de 95 %. Afin de donner plus de visibilité à ses services industriels, un programme d'activités promotionnelles a été initié et mis en place. La refonte du site Web de l'IRB-CNRC a, entre autres permis d'élaborer une section plus complète sur les nombreux services qu'offre l'IPI.



Nous sommes fiers d'annoncer que deux nouvelles entreprises se sont installées à l'IPI cette année : Advanomics Corporation et Ethanol Technology.

Et enfin, l'entente de collaboration scientifique dans le domaine des nanotechnologies entre Biophage Pharma Inc. et l'Institut de recherche en biotechnologie a été renouvelée.



Favoriser l'alliance science-affaires à l'échelle internationale

Intitulé *Biofabrication : technologies et stratégies innovatrices en bioprocédés*, le 10^e symposium *Carrefour de la biotechnologie* a connu un franc succès. L'événement a réuni plus de 135 organismes dont quelque 100 entreprises privées provenant de 10 pays.

Chaque année, des employés de l'IRB-CNRC organisent des événements d'envergure qui retiennent l'attention.

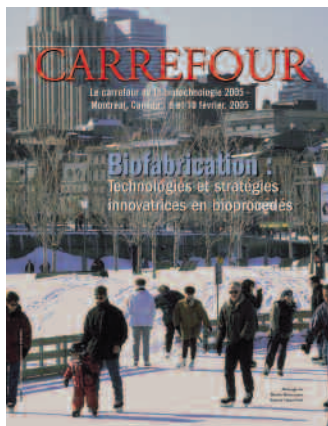
Le Carrefour de la biotechnologie 2005

Le 10^e symposium *Carrefour de la biotechnologie* qui s'est tenu à l'Institut de recherche en biotechnologie les 9 et 10 février 2005 a connu un franc succès. Intitulé *Biofabrication : technologies et stratégies innovatrices en bioprocédés*, l'événement a réuni plus de 135 organismes dont quelque 100 entreprises privées provenant de 10 pays. Les participants ont apprécié la qualité des conférences données par 26 spécialistes en biofabrication du Canada, des États-Unis, de la France, des Pays-Bas, du Royaume-Uni, de la Suède et de la Suisse. De plus, les entreprises exposantes ont tiré profit de cette exceptionnelle occasion de réseautage.

Présidé par M. J. Mark Lievonon, président de Sanofi Pasteur Ltée, le symposium a permis de mettre en lumière diverses tendances dans l'industrie de la biofabrication : production de nouveaux composés à coûts moindres, déficit de la capacité

de production de l'industrie, amélioration de la caractérisation des produits afin de répondre aux exigences grandissantes des agences de réglementation.

Le dîner d'honneur de l'événement s'est révélé une occasion propice pour démontrer que Montréal est l'une des grappes biopharmaceutiques les plus dynamiques en Amérique du Nord. M. Alan DeSousa, membre du Comité exécutif de la Ville de Montréal et responsable du Développement durable, a d'ailleurs déclaré lors de son discours d'ouverture que « Montréal est une plaque tournante des sciences de la vie. Nous y avons toutes les composantes principales de la biotechnologie : la recherche et le développement, la fabrication et la distribution », a-t-il ajouté. Cette conférence internationale 2005 qui a réuni plusieurs centaines de participants du secteur biopharmaceutique s'inscrit parfaitement dans cette stratégie de pôle technologique pour Montréal.



Pour vous renseigner sur cette importante activité annuelle où l'alliance science-affaires est à l'honneur, nous vous invitons à visiter son site Web au www.carrefourbiotech.ca.

Symposium de Montréal sur les biopuces

Les 17 et 18 mars 2005 s'est tenu le 4^e symposium de Montréal sur les biopuces, événement incontournable permettant aux chercheurs œuvrant dans le domaine de la technologie des biopuces de se rencontrer et de discuter de nouvelles idées, de stratégies et des réalisations les plus récentes.

Les excellentes présentations du Dr Michel Bergeron, directeur du Centre de recherche en infectiologie de l'Université Laval et du Dr John Weinstein, chercheur principal au *National Cancer Institute* de Bethesda au Maryland ont donné le ton au programme qui réunissait cette année 19 conférenciers prestigieux.

Plus de 350 participants provenant de l'industrie, d'organismes gouvernementaux et d'universités, ont pu se familiariser avec les réalisations les plus récentes dans le domaine ; les sujets présentés incluaient le profilage d'expression, l'identification de cibles pour la détection du cancer, les maladies génétiques, le génotypage, les réseaux de facteurs de transcription, le monitoring environnemental, les interactions hôtes-pathogènes et la bioinformatique.

L'immense succès de cet événement offre une excellente visibilité à l'IRB-CNRC et à son laboratoire de biopuces.

Digestion anaérobie – 10^e congrès mondial

Pour la première fois au Canada a eu lieu le congrès mondial sur la digestion anaérobie. Organisé par le CNRC sous les auspices de l'*International Water Association* (IWA), la 10^e édition de cet événement s'est tenue à Montréal du 29 août au 2 septembre 2004.

Présidé par Serge Guiot, chef du groupe Bioingénierie environnementale du secteur Environnement, le congrès a accueilli 523 délégués représentant 52 pays auxquels 190 présentations ont été données.

Les nombreux spécialistes du domaine environnemental qui étaient présents ont pu discuter des principes fondamentaux, de l'application et de la promotion des procédés de bioconversion anaérobie.

Nul doute qu'avec l'intérêt croissant des gouvernements pour le développement durable, l'avenir du processus de digestion anaérobie est assuré.

5^e Assemblée générale annuelle de l'Initiative en génomique et en santé (IGS) du Conseil national de recherches Canada

Du 16 au 19 mai 2004, l'IRB-CNRC a accueilli la 5^e Assemblée générale annuelle de l'Initiative en génomique et en santé (IGS) du CNRC. L'Initiative en génomique et en santé a été lancée en 1999 pour faire connaître les retombées positives des progrès révolutionnaires de la recherche en génomique et en santé aux différentes régions et industries canadiennes. Ces progrès sont notamment attribuables à l'expertise des instituts de recherche en biotechnologie du CNRC, ainsi qu'aux réseaux d'innovation régionaux partout dans le pays.

Présidée en 2004 par Peter Hackett, alors vice-président Recherche, Sciences de la vie et technologie de l'information au CNRC, l'Assemblée générale annuelle de l'IGS de mai 2004 a rassemblé quelque 215 participants qui ont pu assister à des présentations scientifiques abordant les grands thèmes suivants : cibles/thérapies ; application des technologies de protéomique ; application de la biopuce ; de l'atomique vers l'anatomique des structures ; et voies de signalisation et procédés.

Alliant le savoir et les talents de collaborateurs et de partenaires issus des milieux gouvernementaux, du secteur privé et du monde universitaire, l'Initiative en génomique et en santé positionne le secteur des sciences de la vie à l'avant-plan de la scène scientifique nationale et mondiale.



Nos chercheurs partagent le fruit de leurs découvertes

Le rayonnement de l'IRB-CNRC dans la communauté scientifique s'exerce entre autres par la publication d'un grand nombre d'articles dans des revues scientifiques de prestige ; en voici un aperçu.

Secteur Santé

Lazar C, Kluczyk A, Kiyota T, Konishi Y (2004) Drug evolution concept in drug design: I. hybridization method. *J. Med. Chem.* 47: 6973-6982.

Lee CM, Nantel A, Jiang L, Whiteway M, Shen SH (2004) The serine/threonine protein phosphatase SIT4 modulates yeast-to-hypha morphogenesis and virulence in *Candida albicans*. *Mol. Microbiol.* 51: 691-709.

Harcus D, Nantel A, Marcil A, Rigby T, Whiteway M (2004) Transcription profiling of cyclic AMP signaling in *Candida albicans*. *Mol. Biol. Cell.* 15: 4490-4499.

Lunin VV, Munger C, Wagner J, Ye Z, Cygler M, Sacher M (2004) The structure of the MAPK scaffold, MP1, bound to its partner, p14. A complex with a critical role in endosomal map kinase signaling. *J. Biol. Chem.* 279: 23422-23430.

Zhao HF, Kiyota T, Chowdhury S, Purisima E, Banville D, Konishi Y, Shen SH (2004) A mammalian genetic system to screen for small molecules capable of disrupting protein-protein interactions. *Anal. Chem.* 76: 2922-2927.

Michel G, Projasek K, Li Y, Sulea T, Linhardt RJ, Raman R, Prabhakar V, Sasisekharan R, Cygler M (2004) The structure of chondroitin B lyase complexed with glycosaminoglycan oligosaccharides unravels a calcium-dependent catalytic machinery. *J. Biol. Chem.* 279: 32882-32896.

Nagler DK, Kruger S, Kellner A, Ziomek E, Menard R, Buhtz P, Krams M, Roessner A, Kellner U (2004) Up-regulation of cathepsin X in prostate cancer and prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 60: 109-119.

De Crescenzo G, Pham PL, Durocher Y, Chao H, O'Connor-McCourt MD (2004) Enhancement of the antagonistic potency of transforming growth factor-beta receptor extracellular domains by coiled coil-induced homo- and heterodimerization. *J. Biol. Chem.* 279: 26013-26018.

Lenferink AE, Magoon J, Cantin C, O'Connor-McCourt MD (2004) Investigation of three new mouse mammary tumor cell lines as models for transforming growth factor (TGF)-beta and Neu pathway signaling studies: identification of a novel model for TGF-beta-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Breast Cancer Res.* 6: R514-R530.

Au total, 138 articles,
29 rapports techniques
et 6 comptes rendus
de conférences ont paru
en 2004-2005.

Bhattacharjya S, Xu P, Gingras R, Shaykhutdinov R, Wu C, Whiteway M, Ni F (2004) Solution structure of the dimeric SAM domain of MAPKKK Ste11 and its interactions with the adaptor protein Ste50 from the budding yeast: implications for Ste11 activation and signal transmission through the Ste50-Ste11 complex. *J. Mol. Biol.* 344: 1071-87.

Secteur Bioprocédés

Bélanger L, Figueira MM, Bourque D, Morel L, Béland M, Laramée L, Groleau D, Miguez CB (2004) Production of heterologous protein by *Methylobacterium extorquens* in high cell density fermentation. *FEMS Microbiol. Lett.* 231: 197-204.

Bourbeau D, Lavoie G, Nalbantoglu J, Massie B (2004) Suicide gene therapy with an adenovirus expressing the fusion gene CD::UPRT in human glioblastomas: different sensitivities correlate with p53 status. *J. Gene Med.* 6: 1320-1332.

Hagedorn A, Levadoux W, Groleau D, Tartakovsky B (2004) Evaluation of multiwavelength culture fluorescence for monitoring the aroma compound 4-hydroxy-2(or 5)-ethyl-5(or 2)-methyl-3(2H)-furanone (HEMF) production. *Biotechnol. Prog.* 20: 361-367.

Elias CB, Zeiser A, Kamen A (2004) Advances in high cell density culture technology using the Sf-9 insect cell baculovirus expression system: the fed batch approach. *Bioprocessing J.* 2: 22-29.

Kamen A, Henry O (2004) Development and optimization of an adenovirus production process. *J. Gene Med.* 6: S184-S192.

Mullick A, Elias M, Harakidas P, Marcil A, Witheway M, Ge B, Hudson TJ, Caron AW, Bourget L, Picard S, Jovcevski O, Massie B, Thomas DY (2004) Gene expression in HL60-granulocytoids and human polymorphonuclear leukocytes exposed to *Candida albicans*. *Infect. Immun.* 72: 414-429.

Ogorelkova M, Elahi SM, Gagnon D, Massie B (2004) DNA delivery to cells in culture: generation of adenoviral libraries for high-throughput functional screening. *Methods Mol. Biol.* 246:15-27.

Shirgaonkar IZ, Lanthier S, Kamen A (2004) Acoustic cell filter: a proven cell retention technology for perfusion of animal cell cultures. *Biotechnol. Adv.* 22: 433-444.

Trani M, Ducret A, Lortie R (2004) Influence of water-miscible solvents on hydrolytic activity of crude almond β -glucosidase. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* 28: 15-18.

Transfiguracion J, Coelho H, Kamen A (2004) High-performance liquid chromatographic total particles quantification of retroviral vectors pseudotyped with vesicular stomatitis virus-G glycoprotein. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 813: 167-173.

Secteur Environnement

Dubois JW, Hill S, England LS, Edge T, Masson L, Trevors JT, Brousseau R (2004) The development of a DNA microarray-based assay for the characterization of commercially formulated microbial products. *J. Microbiol. Methods* 58: 251-262.

Fournier D, Halasz A, Thiboutot S, Ampleman G, Manno D, Hawari J (2004) Biodegradation of octahydro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5,7-tetrazocine (HMX) by *Phanerochaete chrysosporium*: new insight into the degradation pathway. *Environ. Sci. Technol.* 38: 4130-4133.

Hrapovic S, Liu Y, Male KB, Luong JH (2004) Electrochemical biosensing platforms using platinum nanoparticles and carbon nanotubes. *Anal. Chem.* 76: 1083-1088.

Lawrence JR, Chénier MR, Roy R, Beaumier D, Fortin N, Swerhone GD, Neu TR, Greer CW (2004) Microscale and molecular assessment of impacts of nickel, nutrients, and oxygen level on structure and function of river biofilm communities. *Appl. Environ. Microbiol.* 70: 4326-4339.

Lemarchand K, Masson L, Brousseau R (2004) Molecular biology and DNA microarray technology for microbial quality monitoring of water. *Crit. Rev. Microbiol.* 30: 145-172.

Maynard C, Bekal S, Sanschagrin S, Lévesque RC, Brousseau R, Masson L, Larivière S, Harel J (2004) Heterogeneity among virulence and antimicrobial resistance gene profiles of extraintestinal *Escherichia coli* isolates of animal and human origin. *J. Clin. Microbiol.* 42: 5444-5552.

Morel E, Santamaria K, Perrier M, Guiot SR, Tartakovsky B (2004) Application of multi-wavelength fluorometry for on-line monitoring of an anaerobic digestion process. *Water Res.* 38: 3287-3296.

Robidoux PY, Sunahara GI, Savard K, Berthelot Y, Dodard S, Martel M, Gong P, Hawari J (2004) Acute and chronic toxicity of the new explosive CL-20 to the earthworm (*Eisenia andrei*) exposed to amended natural soils. *Environ. Toxicol. Chem.* 23: 1026-1034.

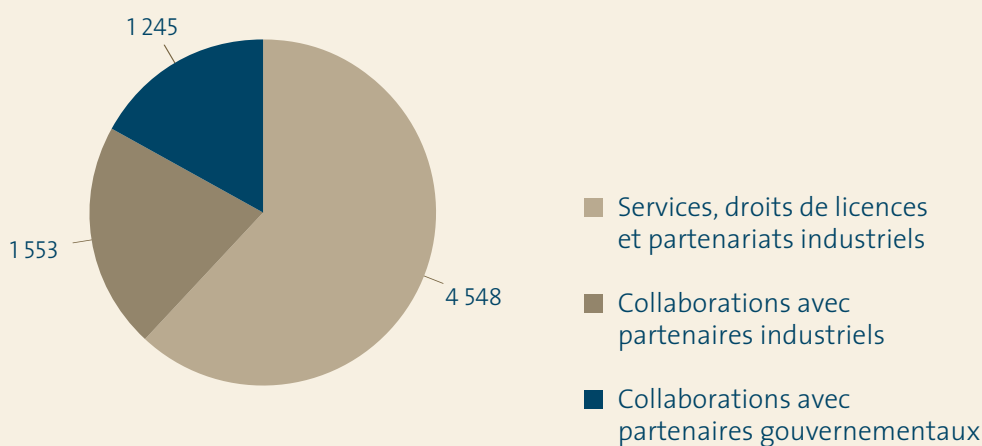
Sylvestre JP, Poulin S, Kabashin AV, Sacher E, Meunier M, Luong JH (2004) Surface chemistry of gold nanoparticles produced by laser ablation in aqueous media. *J. Phys. Chem. B* 108: 16864-16869.

Lorrain MJ, Tartakovsky B, Peisajovich-Gilkstein A, Guiot SR (2004) Comparison of different carbon sources for ground water denitrification. *Environ. Technol.* 25: 1041-1049.

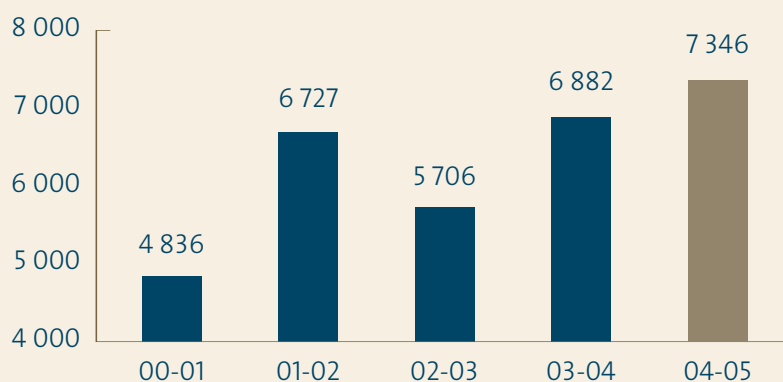
Information financière pour l'année 2004-2005

Revenus

Revenus de l'IRB-CNRC en 2004-2005 (en milliers de dollars)



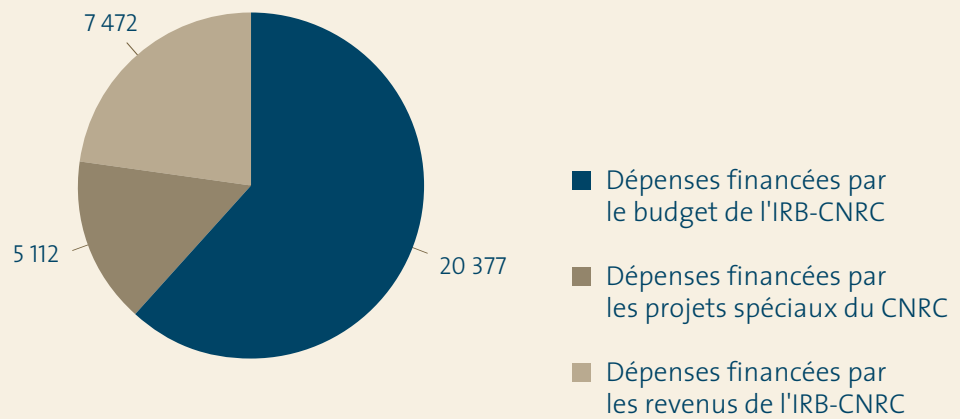
Évolution des revenus de l'IRB-CNRC (en milliers de dollars)



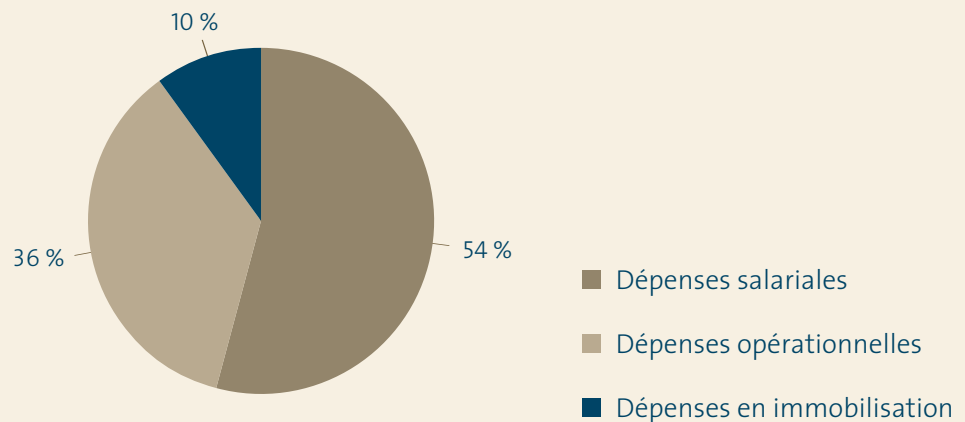
En 2004-2005, l'IRB-CNRC a généré les revenus totaux les plus élevés depuis sa création. Grâce à des contrats de services et des redevances provenant de licences, les revenus de l'Institut lui permettent de pallier les hausses significatives de ses frais d'opération.

Dépenses

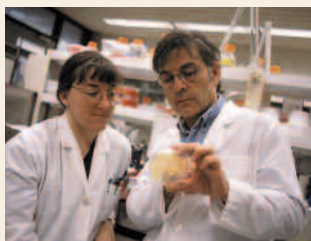
Répartition des dépenses de l'IRB-CNRC en 2004-2005 selon leurs sources de financement (en milliers de dollars)



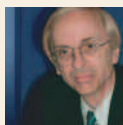
Répartition des dépenses de l'IRB-CNRC en 2004-2005



En 2004-2005, les dépenses de l'IRB-CNRC se sont élevées à 32 961 k\$ et sont réparties comme suit : 20 377 k\$ ont été tirés de son budget ; 7 472 k\$ ont été prélevés à même ses revenus de l'année en cours et des revenus de l'année antérieure, et enfin 5 112 k\$ ont été obtenus par la participation dans différents projets spéciaux du CNRC. Les dépenses d'immobilisation de l'IRB-CNRC ont doublé en 2004-2005, passant de 5 % à 10 % de façon à respecter les échéances du plan quinquennal.



Direction générale



Michel J. Desrochers, Ph.D.
Directeur général
(514) 496-6101
michel.desrochers@cnrc-nrc.gc.ca

Line Béliveau

Agente de soutien à la gestion
(514) 496-2852
line.beliveau@cnrc-nrc.gc.ca

Secteur Santé



Andrew Storer, Ph.D.
Directeur
(514) 496-6256
andrew.storer@cnrc-nrc.gc.ca

RMN biomoléculaire et recherche sur les protéines

Caractériser les interactions protéine-protéine par RMN et génie peptidique dans le but de soutenir et de guider les efforts de développement dans les domaines de l'imagerie médicale et de la découverte de molécules d'intérêt thérapeutique

Feng Ni, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6729
feng.ni@cnrc-nrc.gc.ca

Biologie chimique

Développer de nouvelles stratégies de conception et de génération de drogues et évaluer le potentiel thérapeutique et les effets de ces nouveaux composés chimiques sur des processus biologiques associés à des maladies humaines.

Yasuo Konishi, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6339
yasuo.konishi@cnrc-nrc.gc.ca

Chimie et biologie computationnelles

Développer et utiliser une gamme variée d'outils computationnels pour créer des modèles moléculaires permettant de caractériser les interactions protéine-protéine au niveau atomique ainsi que concevoir et optimiser des molécules thérapeutiques.

Enrico Purisima, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6343
enrico.purisima@cnrc-nrc.gc.ca

Enzymologie

Identifier et caractériser de nouvelles enzymes associées au développement et à la progression du cancer ainsi qu'aux maladies infectieuses émergentes afin de déterminer leur valeur potentielle comme cibles thérapeutiques pour développer des médicaments.

Robert Ménard, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6317
robert.menard@cnrc-nrc.gc.ca

Génétique

Étudier les voies de signalisation intracellulaire de façon à caractériser les événements menant à la survie cellulaire, au cancer ou au développement de maladies infectieuses et concevoir des interventions thérapeutiques ciblées.

Malcolm Whiteway, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6146
malcolm.whiteway@cnrc-nrc.gc.ca

Structure macromoléculaire

Déterminer la structure de protéines bactériennes ou de mammifères ainsi que les caractéristiques structurales de complexes de protéines à l'aide de méthodes à haut rendement; découvrir leur fonction, caractériser leur mécanisme d'action à l'échelle moléculaire et développer des inhibiteurs efficaces et sélectifs.

Mirek Cygler, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6321
mirek.cygler@cnrc-nrc.gc.ca

Génétique des cellules de mammifères

Développer et utiliser de nouveaux outils moléculaires permettant d'identifier et de caractériser les protéines des machineries cellulaires et des réseaux de signalisation qui jouent un rôle clé dans le développement du cancer ou de maladies infectieuses, réguler ou attaquer ces processus à l'aide d'outils moléculaires conçus à cet effet ou d'agents thérapeutiques.

Shi-Hsiang Shen, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6318
shi.shen@cnrc-nrc.gc.ca

Récepteurs, signalisation et protéomique

Élucider les mécanismes moléculaires qui sont à l'origine de cancers induits par les facteurs de croissance EGF et TGF- β , associer l'imagerie et le diagnostic moléculaires à des thérapies reposant sur l'inhibition de ces voies de signalisation.

Maureen O'Connor-McCourt, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6382
maureen.o'connor@cnrc-nrc.gc.ca

Secteur Bioprocédés



Amine Kamen, Ph.D.
Directeur
(514) 496-2264
amine.kamen@cnrc-nrc.gc.ca

Technologie des cellules animales

Développer et optimiser des bioprocédés intégrés utilisant des cellules d'insectes, des cellules de mammifères ou des cellules humaines pour la production à grande échelle de protéines recombinantes thérapeutiques, de vecteurs viraux et de vaccins.

Yves Durocher, Ph.D.
Chef de groupe
(514) 496-6192
yves.durocher@cnrc-nrc.gc.ca



Technologie microbienne et enzymatique

Développer, optimiser et mettre à l'échelle des bioprocédés utilisant des micro-organismes ou des enzymes pour la production de composés chimiques ou de protéines recombinantes.

Denis Groleau, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6186

denis.groleau@cnrc-nrc.gc.ca

Vecteurs de génomique et de thérapie génique

Concevoir et développer des systèmes d'expression et des lignées cellulaires efficaces et polyvalents en vue de produire des virus (vaccins, vecteurs de thérapie génique), des protéines recombinantes et des anticorps monoclonaux destinés aux études fonctionnelles et aux applications thérapeutiques.

Bernard Massie, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6131

bernard.massie@cnrc-nrc.gc.ca

Secteur Environnement



Adrien Pilon, M.Sc. Env.

Directeur

(514) 496-6180

adrien.pilon@cnrc-nrc.gc.ca

Génétique environnementale

Dépister, identifier et caractériser des bactéries et virus contenus dans des échantillons provenant de sites potentiellement contaminés dans le but d'étudier la propagation et prévenir des maladies, exploiter les micro-organismes et la diversité microbienne comme instruments environnementaux.

Roland Brousseau, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6152

roland.brousseau@cnrc-nrc.gc.ca

Microbiologie environnementale

Développer et appliquer des techniques moléculaires permettant d'une part d'isoler, de quantifier et d'effectuer le suivi des micro-organismes associés à la biodégradation des polluants organiques dans les sols, les sédiments et l'eau, et, d'autre part, d'analyser la diversité microbienne et sa réponse aux stress environnementaux.

Charles Greer, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6182

charles.greer@cnrc-nrc.gc.ca

Bioingénierie environnementale

Développer des technologies efficaces et intégrées pour procéder au traitement des eaux usées et des eaux souterraines contaminées, et à la conversion des matières résiduelles organiques en bioénergie.

Serge Guiot, D.Sc.

Chef de groupe

(514) 496-6181

serge.guiot@cnrc-nrc.gc.ca

Chimie environnementale et analytique

Développer et utiliser des outils d'analyse permettant d'évaluer les risques et d'étudier la transformation des contaminants émergents et de leurs produits de dégradation dans l'environnement, analyser et optimiser des procédés associés à la combustion de la biomasse.

Jalal Hawari, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6267

jalal.hawari@cnrc-nrc.gc.ca

Biocapteurs et nanobiotechnologie

Élaborer des technologies novatrices afin de fabriquer des nanocapteurs dotés d'éléments biologiques et de composantes électroniques permettant de détecter des pathogènes, des polluants et des molécules d'intérêt biologique dans les secteurs de l'environnement, de l'alimentation, de la santé et de la défense.

John Luong, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6175

john.luong@cnrc-nrc.gc.ca

Bioconversion et développement durable

Exploiter la diversité microbienne, l'information génomique et l'évolution moléculaire dirigée dans le but d'identifier des bioréactifs novateurs. Mettre au point de nouveaux systèmes biocatalytiques durables pour la synthèse de nouveaux bioproduits et de bioprocédés industriels éco-efficaces.

Peter Lau, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-6325

peter.lau@cnrc-nrc.gc.ca

Écotoxicologie appliquée

Développer et effectuer des essais écotoxicologiques pour évaluer, caractériser et prédire l'impact environnemental de contaminants existants ou nouveaux, tels que des composés chimiques, des mélanges, des bioproduits ou des bioprocédés, sur des constituants clés de l'écosystème.

Geoffrey Sunahara, Ph.D.

Chef de groupe

(514) 496-8030

geoffrey.sunahara@cnrc-nrc.gc.ca

Affaires industrielles



Eileen Raymond, Ing. M.Sc.

Directrice

(514) 496-6349

eileen.raymond@cnrc-nrc.gc.ca

Daniel Desmarteaux, M.Sc. MBA

Agent de développement des affaires

(514) 496-5300

daniel.desmarteaux@cnrc-nrc.gc.ca

Yves Quenneville, B.Sc. MBA

Agent de développement des affaires

(514) 496-8507

yves.quenneville@cnrc-nrc.gc.ca

Martine Bernardin

Agente de contrats

(514) 496-6104

martine.bernardin@cnrc-nrc.gc.ca

Louise Demers-Thorne

Agente de liaison

Installation de partenariat industriel

(514) 496-1733

louise.demers-thorne@cnrc-nrc.gc.ca

Commission consultative de l'IRB-CNRC

Président de la Commission consultative

Jacques Girard

Consultant
Corporation Sun Media

Représentante du Conseil d'administration

Conseil national de recherches Canada

Louise Proulx

Vice-présidente
Développement des produits
Topigen inc.

Secrétaire

Louis-Daniel Levac

Agent, Portefeuille du Vice-Président
Recherche, Sciences de la vie et
technologies de l'information
Conseil national de recherches Canada

Membres d'office

Michel J. Desrochers

Directeur général
Institut de recherche en biotechnologie
du CNRC

Andrew Woodsworth

Vice-président Recherche par intérim
Sciences de la vie et technologies
de l'information
Conseil national de recherches Canada

Autres membres

Juliana Akit Ramsay

Professeure agrégée
Department of Chemical Engineering
Queen's University

Christian Bélanger

Chargé de projet en R-D
Biogénie S.R.D.C. inc.

Daniel Bouthillier

Directeur principal
Secteur Administration, planification
et activités de la recherche
Merck Frosst Canada

Alain Caillé

Vice-recteur à la recherche
Université de Montréal

Hélène Desmarais

Présidente du conseil et
chef de la direction
Centre d'entreprises et
d'innovation de Montréal

Louis Drouin

Médecin responsable
et chef du service clinique
Unité Santé au travail
et environnementale
Direction de la santé publique
de Montréal-Centre
Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Harvey Mead

Président
Union québécoise pour la conservation de
la nature (UQCN)

Carol Montreuil

Vice-président, Division de l'Est
Institut canadien des produits pétroliers

Samuel H. Ronel

Président du conseil d'administration
Interferon Sciences inc.

François Schubert

Chef de l'exploitation
Bioniche Life Sciences inc.

Hélène P. Tremblay

Présidente
Conseil de la science et de la technologie
du Québec

Luc Vinet

Vice-principal exécutif et
aux affaires académiques
Université McGill

Philippe Walker

Vice-président Découvertes
AstraZeneca R&D Montréal



Institut de recherche en biotechnologie

6100, avenue Royalmount
Montréal (Québec) Canada H4P 2R2
(514) 496-6100
www.irb-bri.cnrc-nrc.gc.ca

Rédaction :
Stéphane Mercure
Line Béliveau

Also available in English.