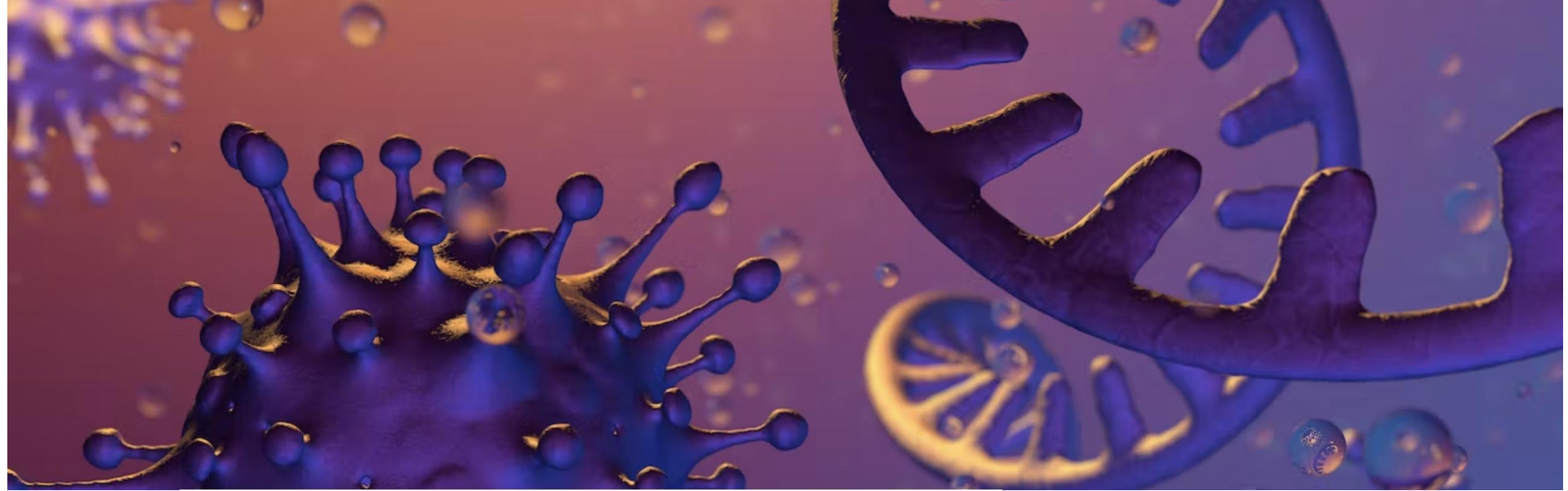




Apport des thérapies innovantes (ARN messenger) sur le traitement des infections

Paul-Henri WICKY



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité



Université
Paris Cité



Absolument
aucun conflit d'intérêt...
mais de la curiosité!





PLAN

Exploitation du patrimoine

Enjeux stratégiques

Processus d'industrialisation

Défis vaccins - traitements



Page 3

LOU HÉLIOT

JOURNALISTE

Katalin Karikó :
du parcours d'obstacles
au triomphe scientifique

Page 6

CATHERINE MALABOU

PHILOSOPHE

Comment la « nouvelle »
logique du vivant contredit
la théorie du tout-génétique

Pages 5-6 : LE GRAND ENTRETIEN

MICHEL MORANGE

BIOLOGISTE

« Il ne faut pas voir l'ARN
comme un médicament
miracle, mais on peut noter
ce bond extraordinaire :
en deux ans, on a fait
la démonstration que
la connaissance du vivant
au niveau moléculaire
pouvait se révéler
fondamentale pour lutter
contre certaines maladies. »

Notre grand poster illustré

**LES CLÉS DE L'ARN
ET SES PROMESSES
THÉRAPEUTIQUES**

APRÈS LE COVID, PEUT-ON TOUT GUÉRIR ?



© Rozalia Simionovic

LE REGARD DU GÉNÉTICIEN ALBERT JACQUARD (1925-2013)

« Comment ne pas être émerveillé par les découvertes de la génétique, toute jeune pourtant puisqu'elle est née avec ce siècle ? Successivement, la structure du matériel génétique (la fameuse double hélice d'acide désoxyribonucléique, l'ADN, qui contient sous forme codée l'information de base), le mode de fabrication des protéines (le « code » génétique), les mécanismes de régulation (l'« opéron ») ont été élucidés. Des processus qui paraissent, il y a peu de temps, des mystères

inaccessibles sont maintenant expliqués par des modèles, parfaitement clairs, exposés dans des manuels. La génétique moléculaire, la génétique cellulaire nous permettent de comprendre de mieux en mieux ce qu'est le fonctionnement du vivant. (...) Si l'Homme veut infléchir le cours des choses, s'il veut remplacer le jeu des vieux acteurs, hasard, nécessité, dieux, ou Dieu, par son propre jeu, il lui faut regarder en face son savoir, c'est-à-dire son ignorance. »

Éloge de la différence : la génétique et les hommes, Seuil, 1978

ÉCONOMIE • VACCINS CONTRE LE COVID-19

L'ARN messenger, nouvel eldorado des Big Pharma

Grâce au succès des vaccins contre le Covid-19 développés par l'Américain Moderna et l'Allemand BioNTech, cette technologie suscite l'intérêt des laboratoires et des chercheurs.

Par Zeliha Chaffin



Le Monde

C'est quoi un ARN messenger ?





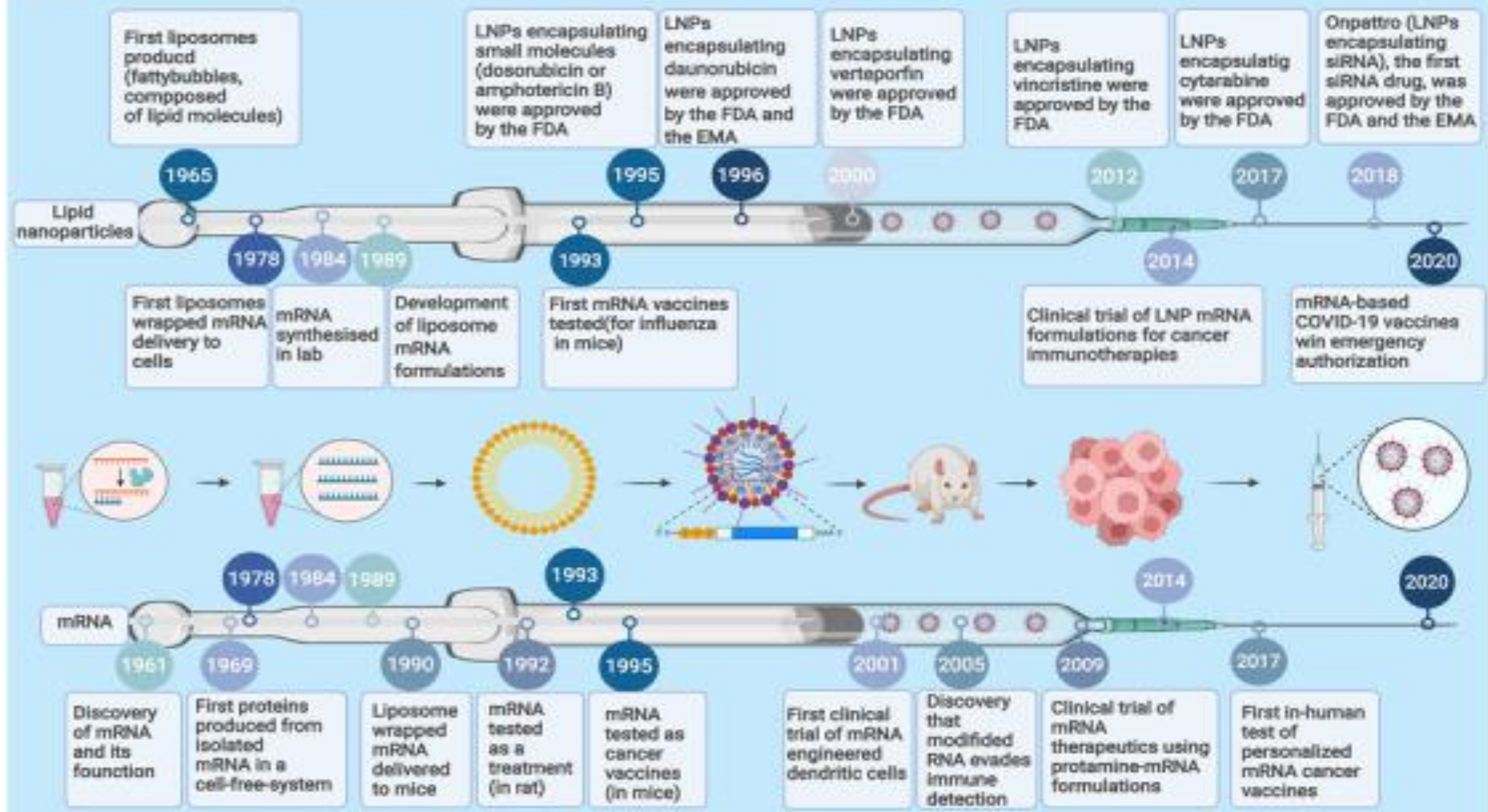
Exploitation du patrimoine

Le Code et la Conduite ...



M Chagall, *Moïse recevant les tables de la loi*, huile sur toile, 1960

THE HISTORY OF mRNA VACCINES



nature

1961



AN UNSTABLE INTERMEDIATE CARRYING INFORMATION FROM GENES TO RIBOSOMES FOR PROTEIN SYNTHESIS

By DR. S. BRENNER

Medical Research Council Unit for Molecular Biology, Cavendish Laboratory,
University of Cambridge

DR. F. JACOB

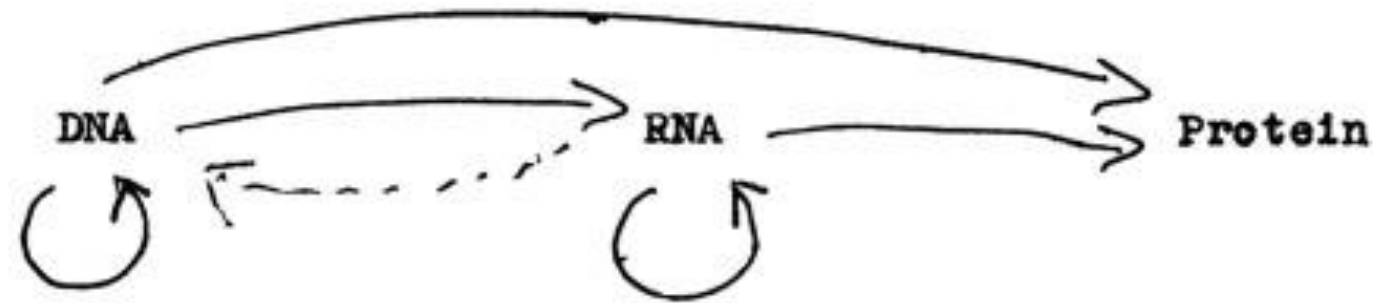
Institut Pasteur, Paris

AND

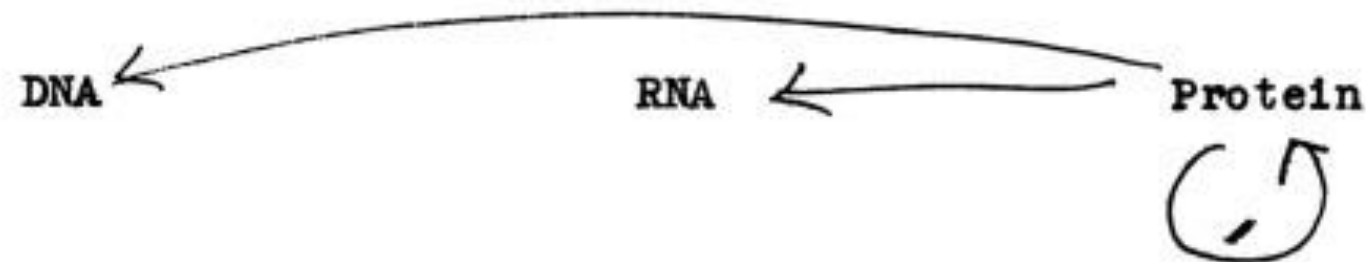
DR. M. MESELSON

Gates and Crellin Laboratories of Chemistry, California Institute of Technology,
Pasadena, California

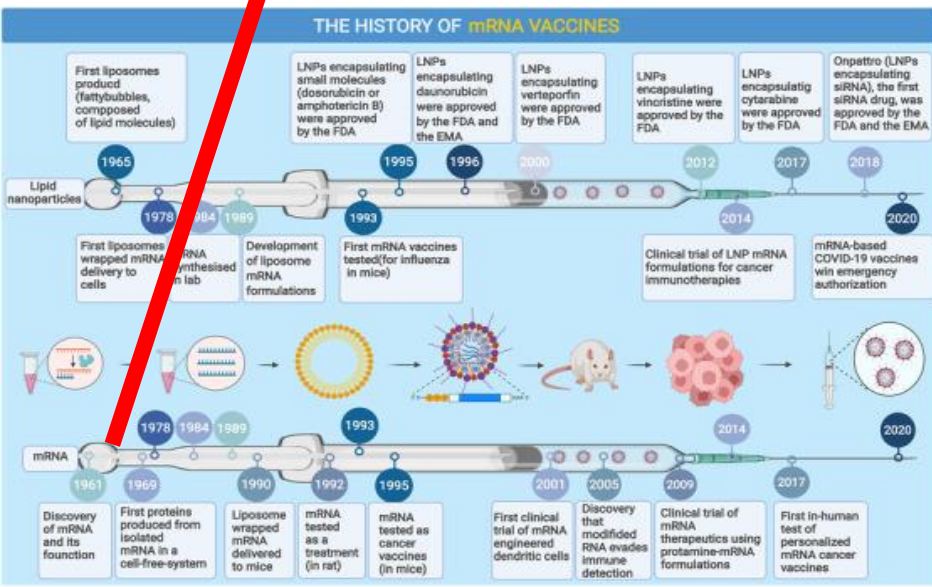
That is, we may be able to have



but never



where the arrows show the transfer of information.



nature

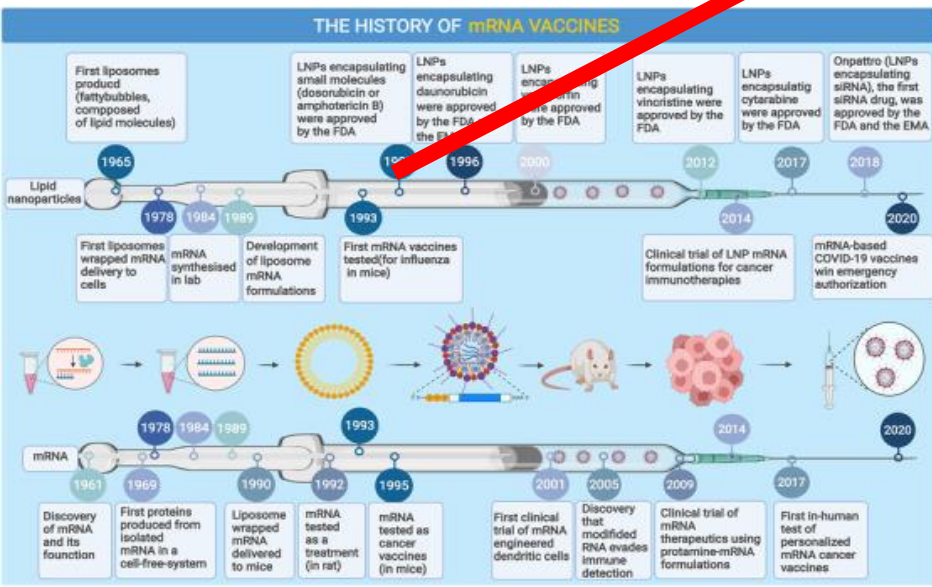
1961



Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA

Frédéric Martinon, Sivadasan Krishnan, Gerlinde Lenzen, Rémy Magné, Elisabeth Gomard, Jean-Gérard Guillet, Jean-Paul Lévy, Pierre Meulien

1993



nature

1961



Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA

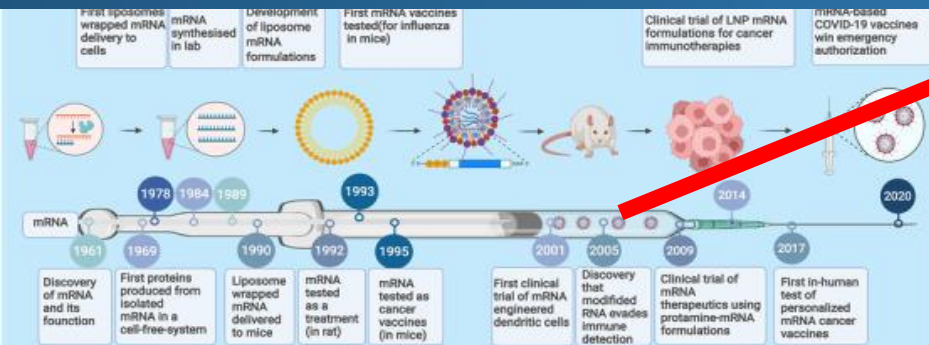
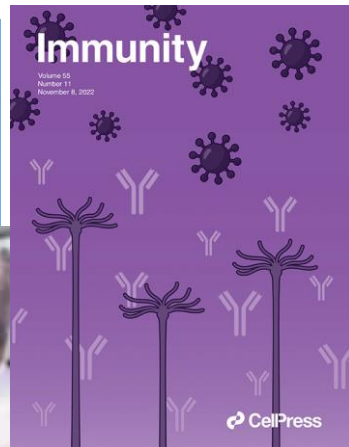
Frédéric Martinon, Sivadasan Krishnan, Gerlinde Lenzen, Rémy Magné, Elisabeth Gomard, Jean-Gérard Guillet, Jean-Paul Lévy, Pierre Meulien

1993



Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: The Impact of Nucleoside Modification and the Evolutionary Origin of RNA

Katalin Karikó • Michael Buckstein • Houping Ni • Drew Weissman



2005



nature

1961



Induction of virus-specific cytotoxic T lymphocytes *in vivo* by liposome-entrapped mRNA

Frédéric Martinon, Sivadasan Krishnan, Gerlinde Lenzen, Rémy Magné, Elisabeth Gomard, Jean-Gérard Guillet, Jean-Paul Lévy, Pierre Meulien

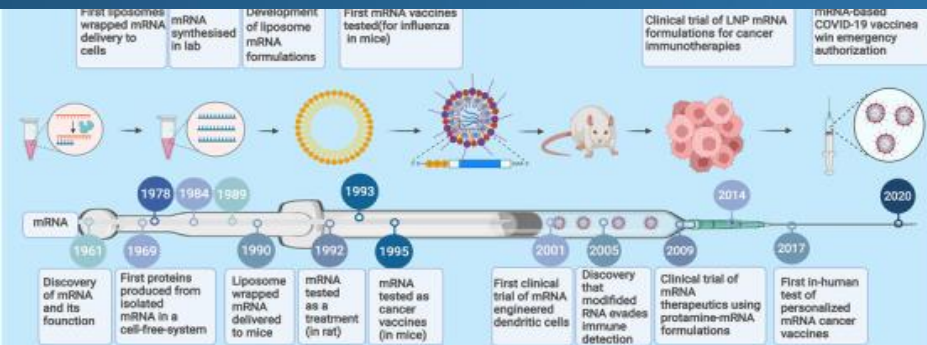
1993

Suppression of RNA Recognition by Toll-like Receptors: of Nucleoside Modification and

Katalin Karikó • Michael Buckstein • Hou

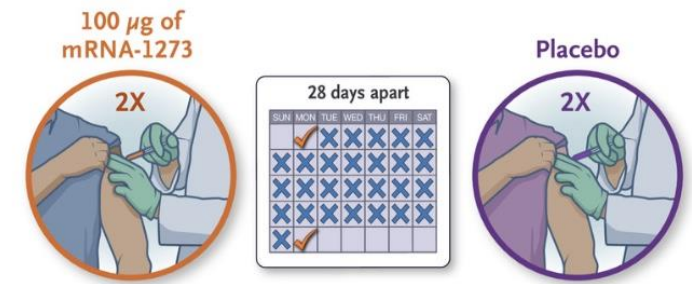


The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

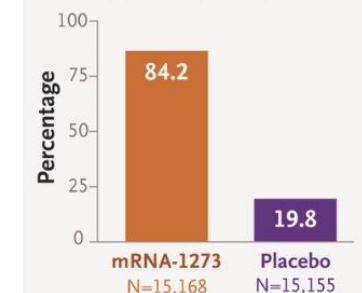


2005

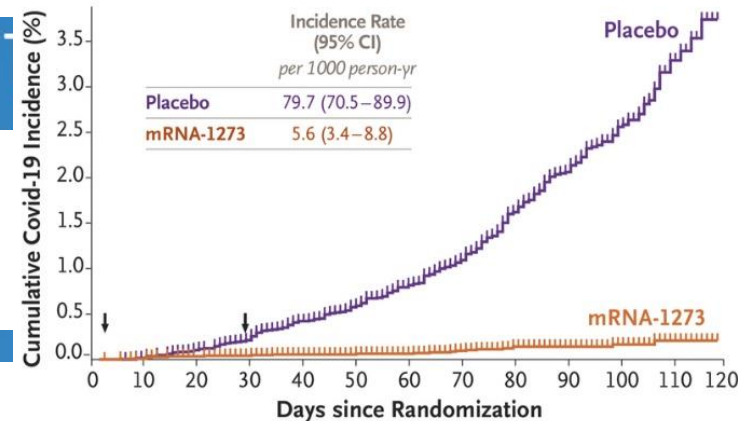
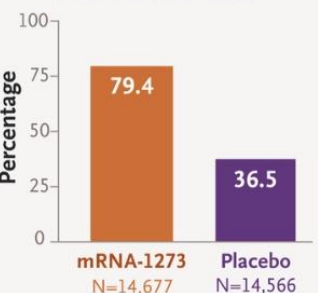
2020



Injection-Site Adverse Events after First Dose



Systemic Adverse Events after Second Dose



	mRNA-1273 Vaccine N=14,550	Placebo N=14,598
Symptomatic Covid-19	11	185
Severe Covid-19	0	30

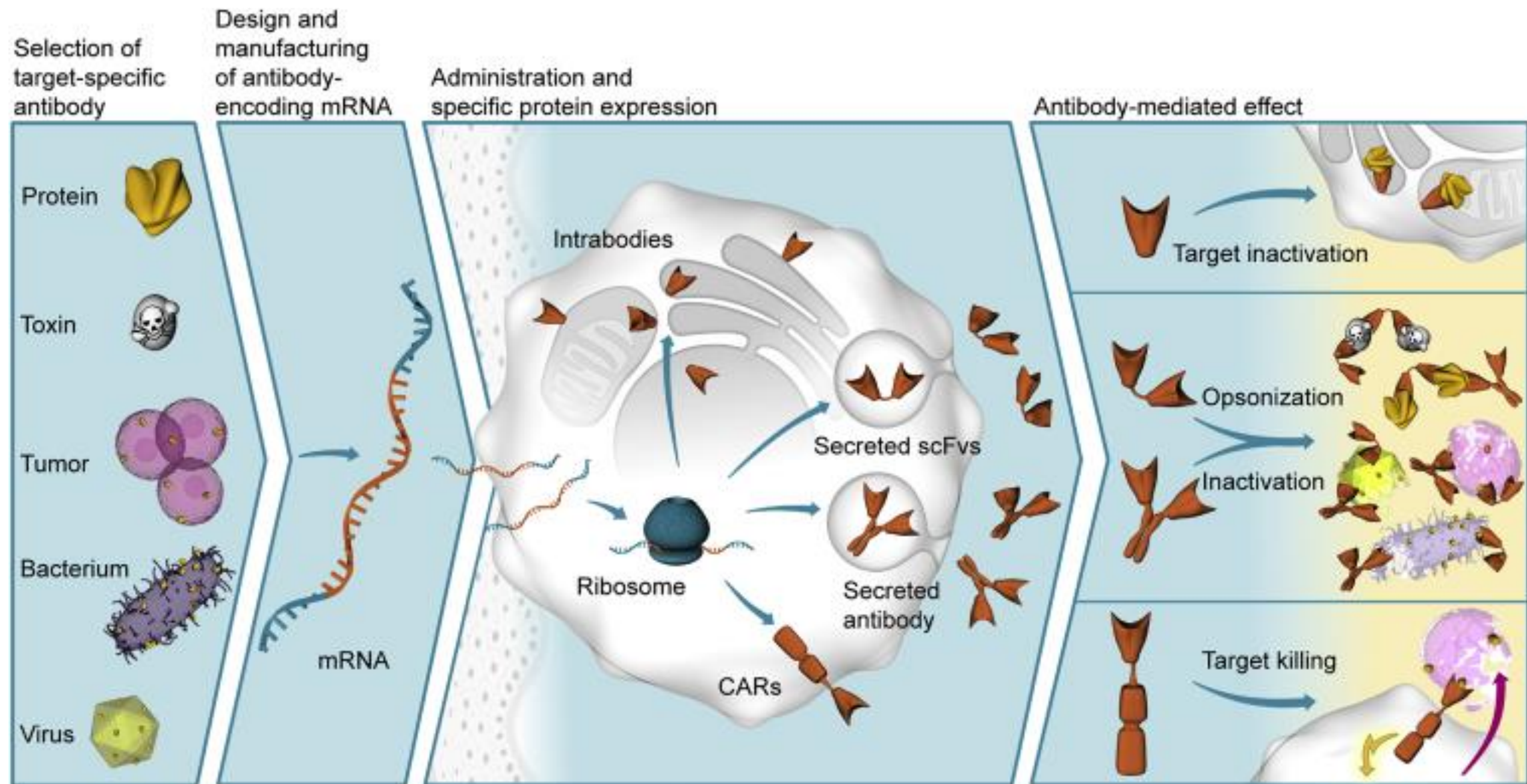
Vaccine efficacy of 94.1% (95% CI, 89.3–96.8%; P<0.001)

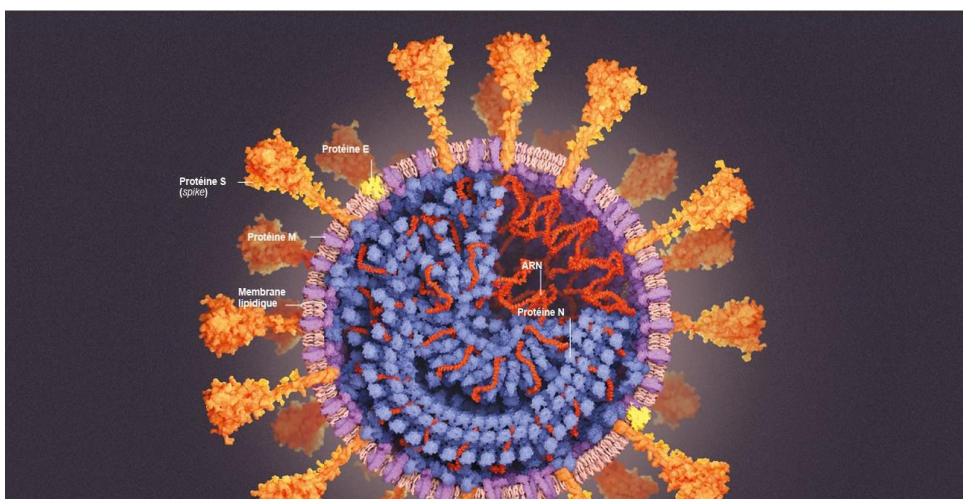


Enjeux stratégiques

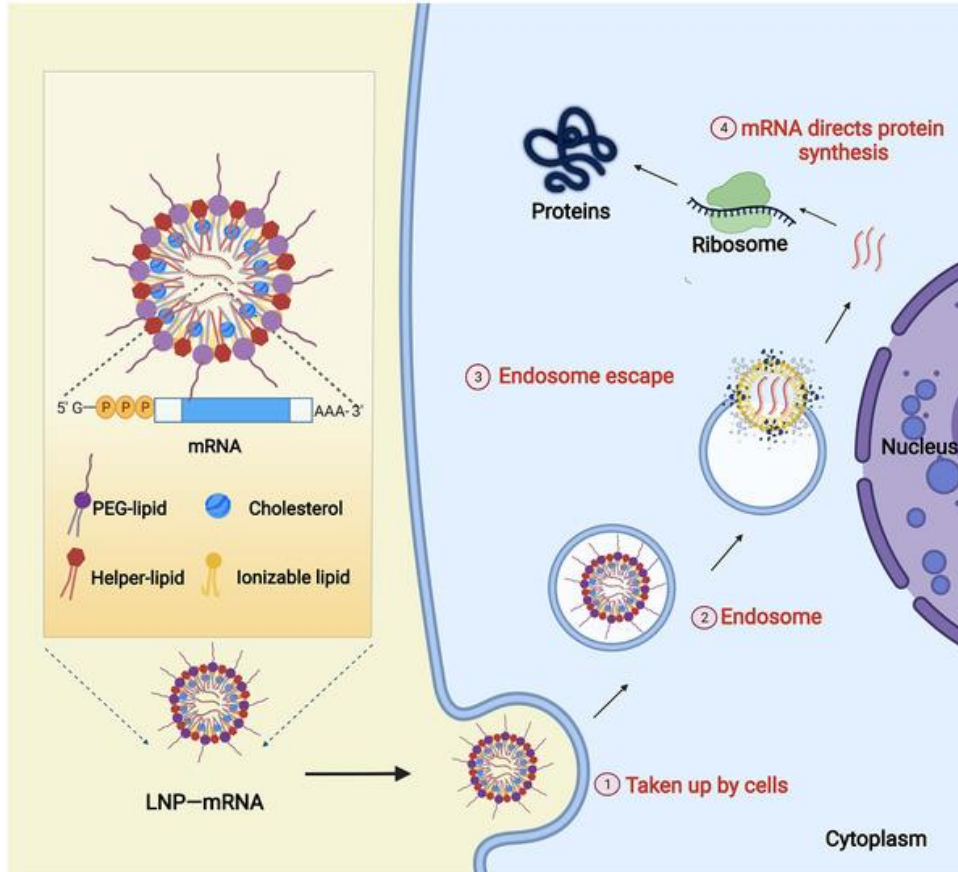
La bonne cible
et les vecteurs pour y parvenir...





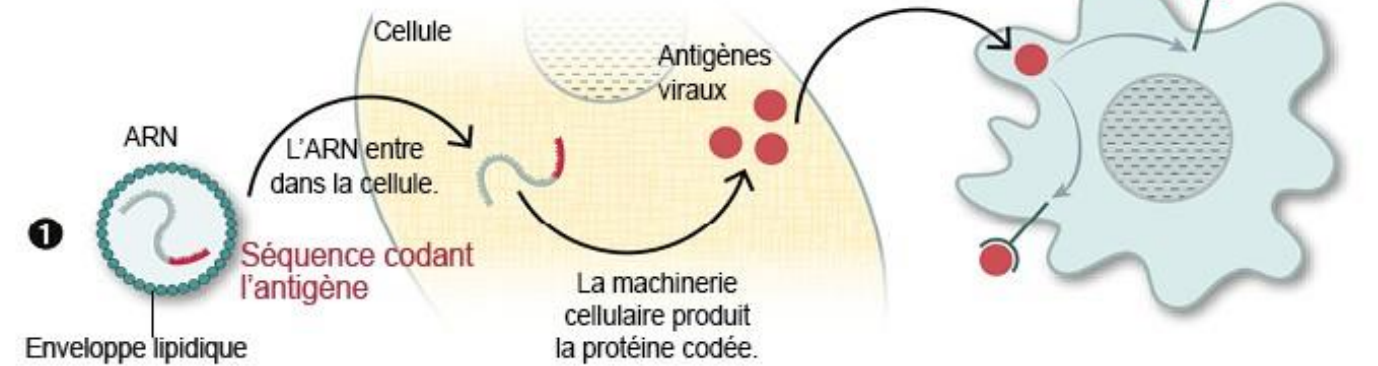


Cibles & Vecteurs

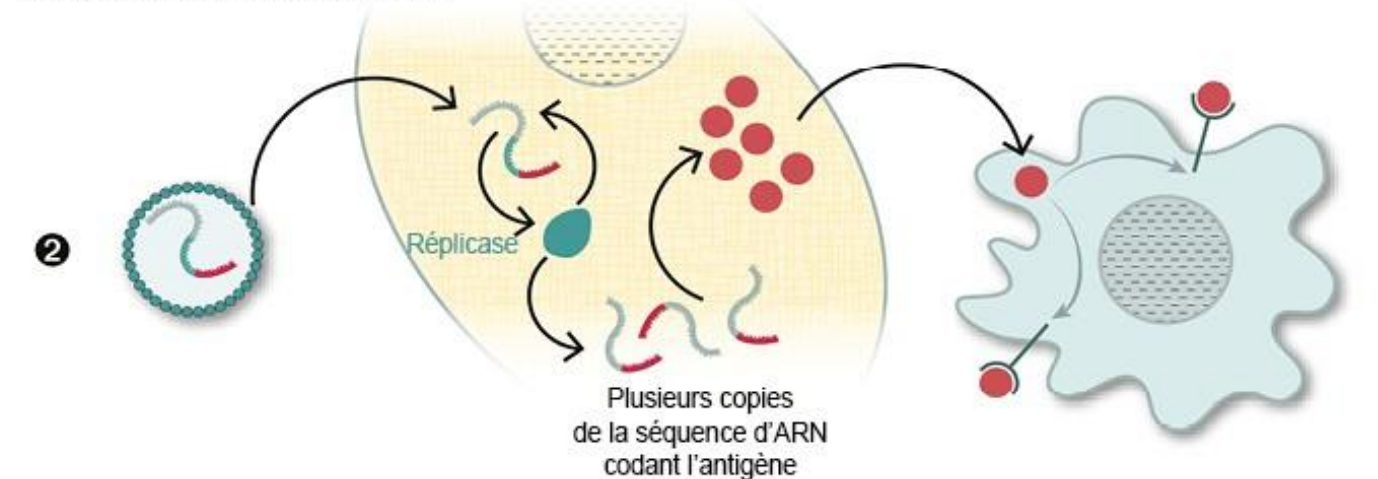


Gu et al, Med Comm, 2020

VACCIN À ARN CLASSIQUE



VACCIN À ARN AUTOAMPLIFIÉ



Miser sur le bon cheval



de Troie...

Targets	Routes	Formulation	Immune response	Animal models	References
prM-E, Zika virus	i.d.	mRNA-LNP	Humoral	Mice and NHP	Pardi et al. (74)
HA, influenza virus	i.d.	Complex with protamine	Humoral and cellular	Mice, ferrets, and pigs	Petsch et al. (76)
prM-E, Zikavirus	i.m.	LNP	Humoral	Mice	Richner et al. (75)
GP, rabies virus	i.d.	Complex with protamine	Humoral and cellular	Mice and pigs	Schnee et al. (77)
GP, rabies virus	i.d.	Complex with protamine	Humoral	Mice	Stitz et al. (58)
GP, Ebola virus	i.m.	LNP	Humoral	Guinea pigs	Meyer et al. (52)
NP, influenza virus	s.c.	Liposome-entrapped	Humoral and cellular	Mice	Martinon et al. (72)
Gag, HIV	s.c.	Self-assembled cationic nanomicelles	Humoral	Mice	Zhao et al. (73)
Env, HIV	i.d.	LNP	Humoral and cellular	Mice	Pardi et al. (74)
IgG, HIV	i.v.	LNP	Humoral	Humanized mice	Pardi et al. (78)
prM and E POWV	i.m.	LNP	Humoral	mice	VanBlargan et al. (71)

prM-E, premembrane and envelope; NHP, nonhuman primates; id., intradermal; LNP, lipid nanoparticle; i.m., intramuscular; s.c., subcutaneous; i.v., intravenous; HA, hemagglutinin; POWV, Powassan virus.



Processus d'industrialisation de thérapies moléculaires

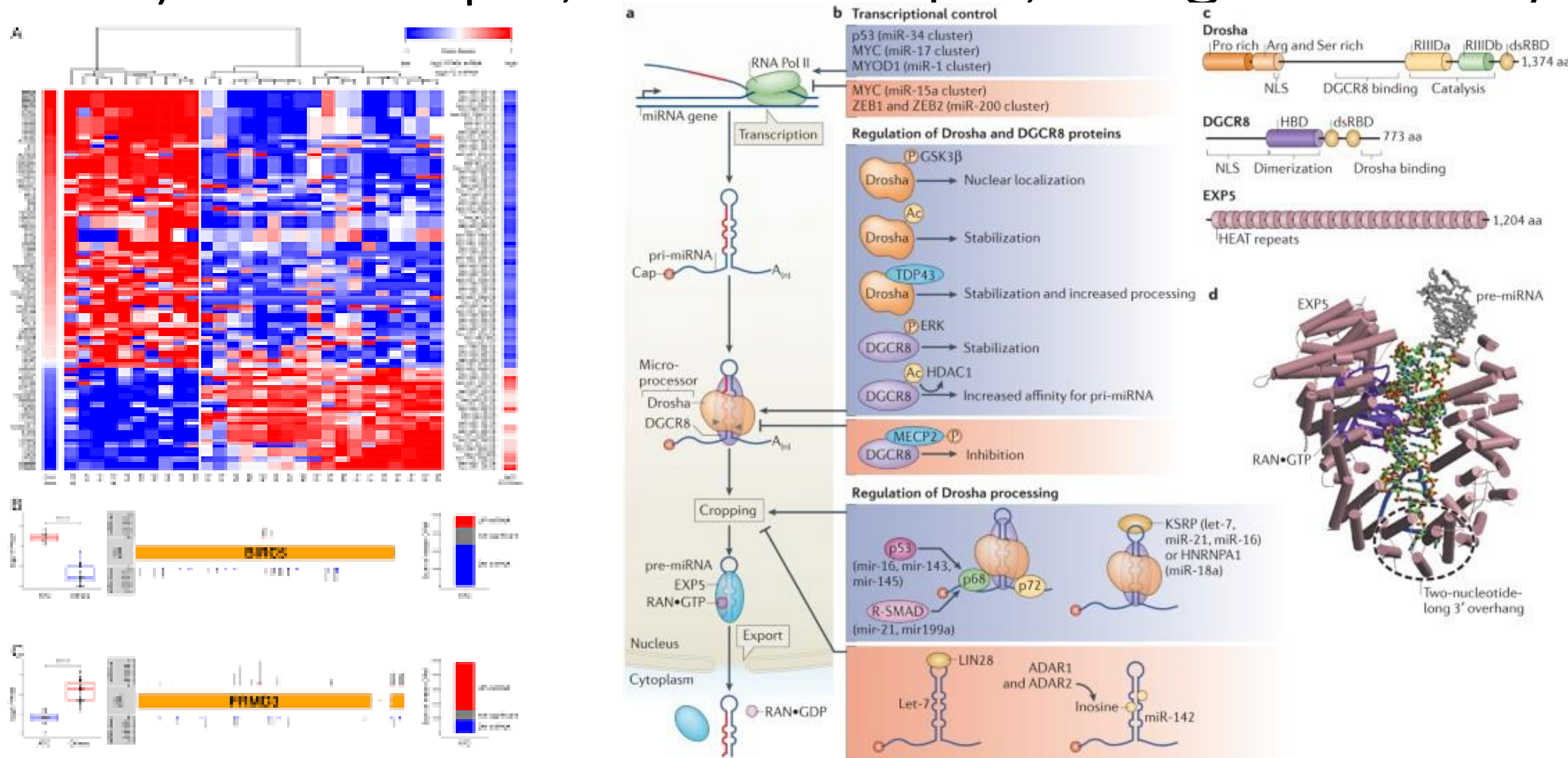


D'une approche personnalisée

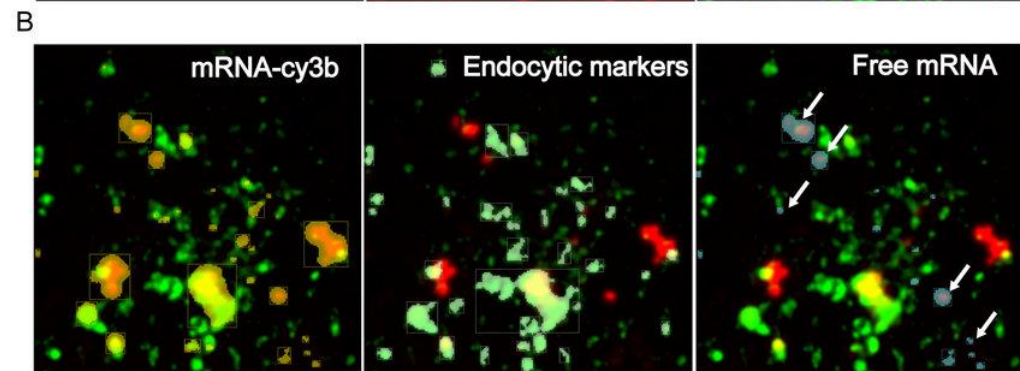
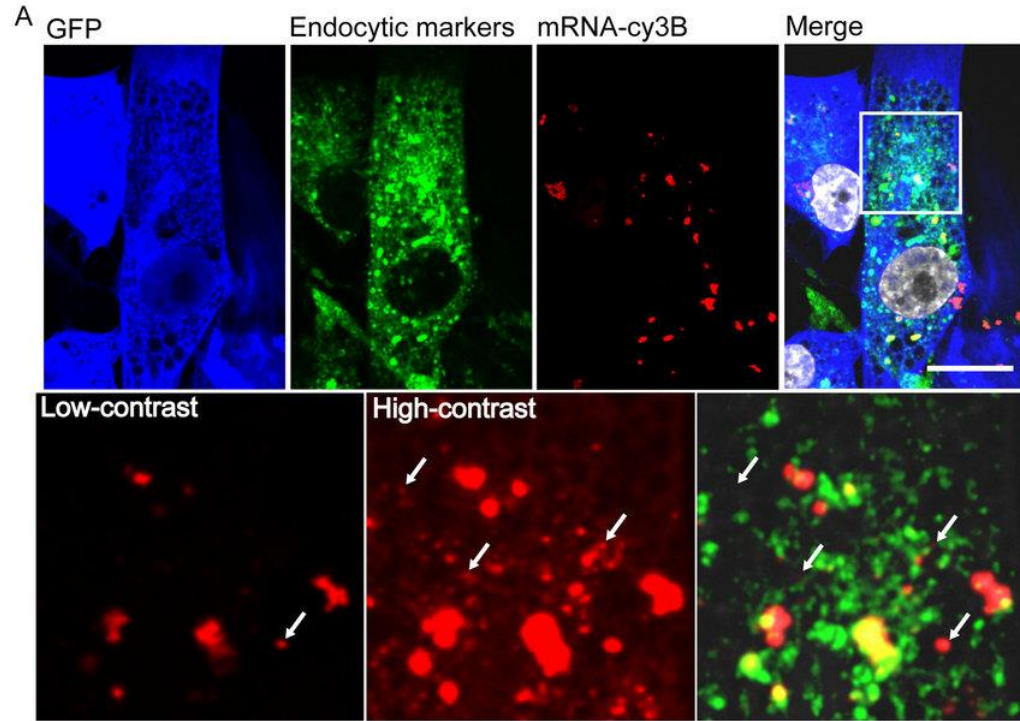


aux traitements de masse ©

(Méta)Génomique, Protéomique, Drug Discovery



Traffics, transport, régulation, délivrance



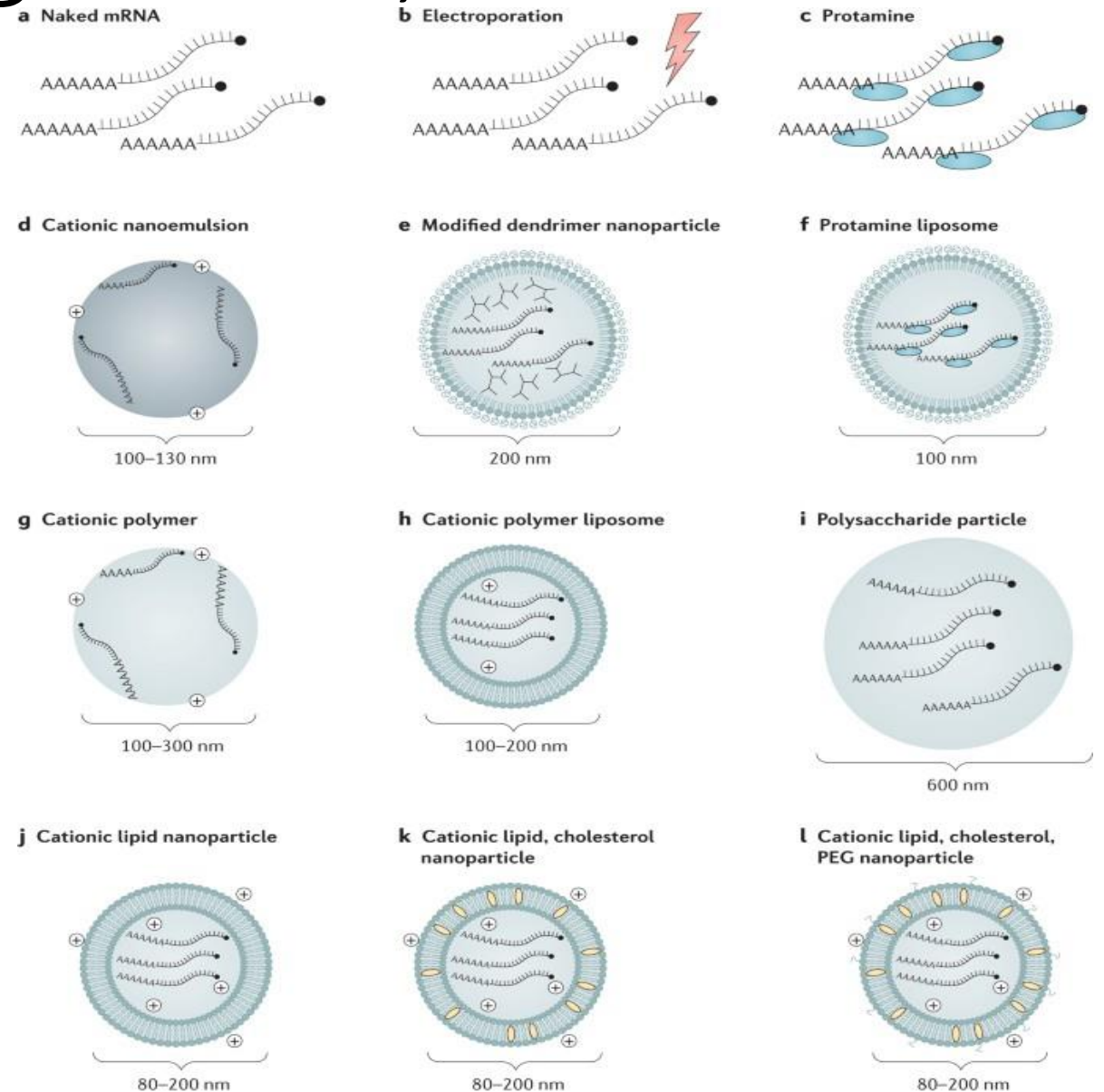
Identify mRNA granules
by an intensity
threshold



Identify endocytic
system by a marker
intensity threshold
(CD63, EEA1, LAMP1)



Exclude mRNA granules
overlapped with endocytic
objects and calculate sum
of object intensities





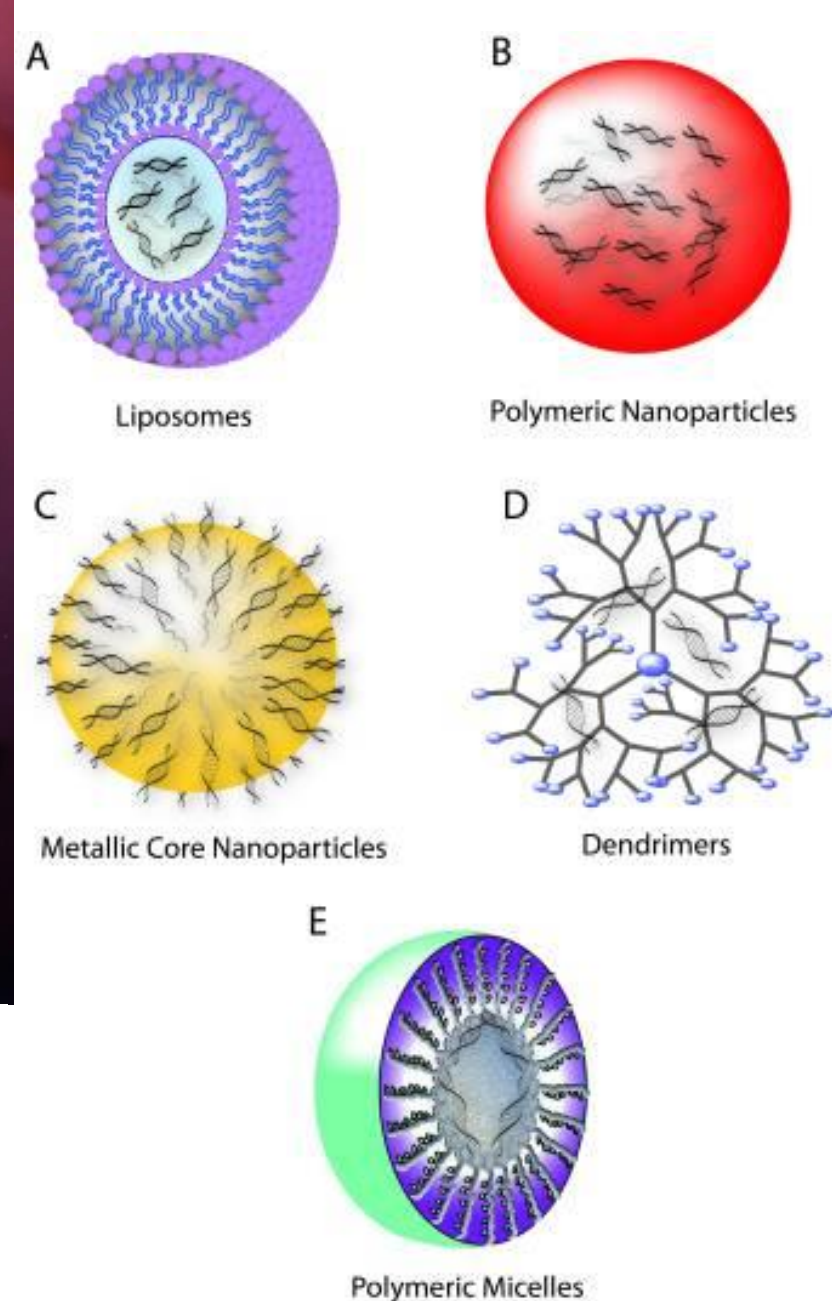
Drug Discovery Translational Medicine Infectious Diseases Insights Magazine RNA mRNA November 2022 Vol. 42 No. 11 OMICS
Therapeutics Vaccine Development Vaccines

Lipid Nanoparticles Deliver for mRNA Vaccines

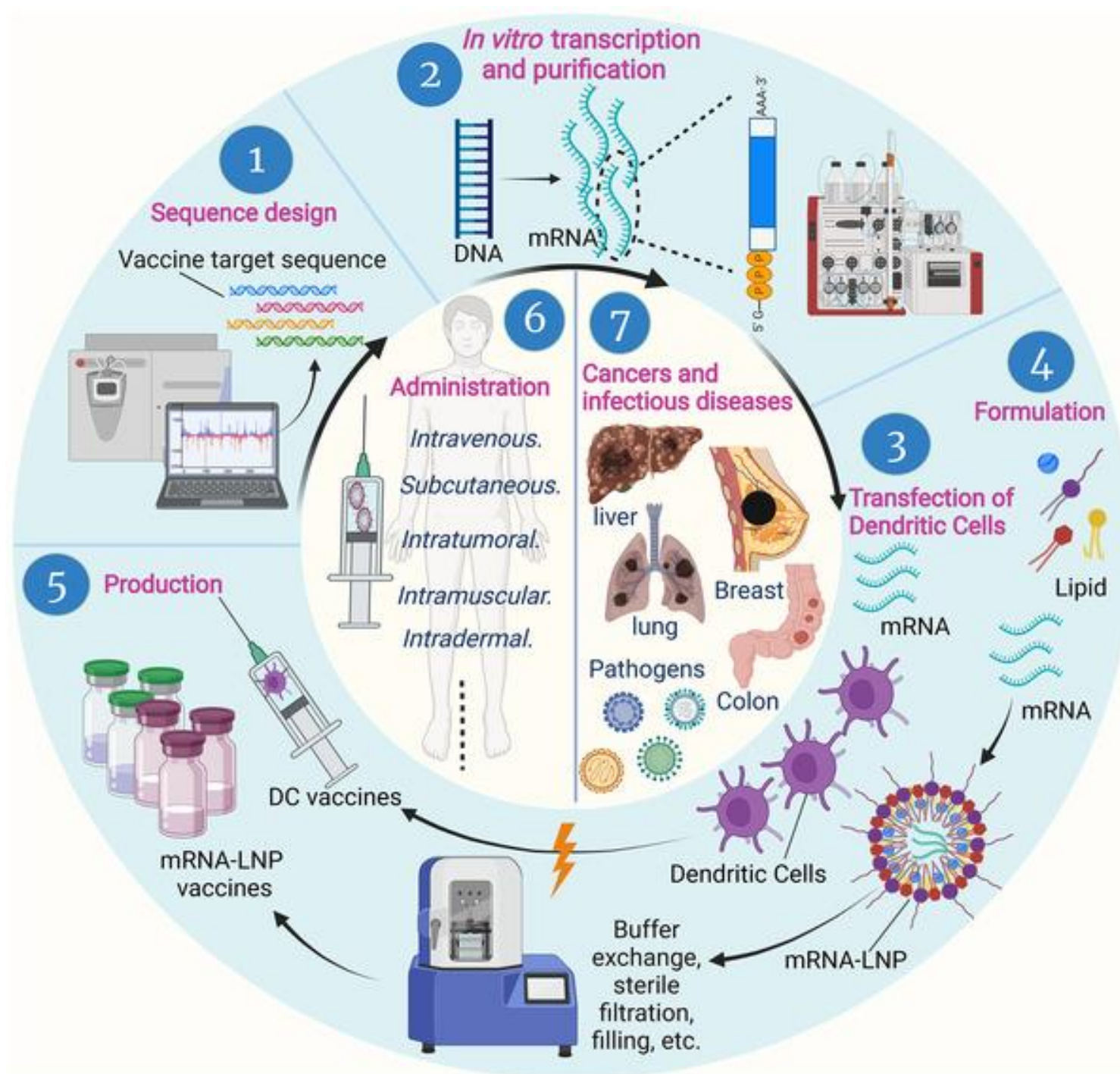
When COVID-19 struck, lipid nanoparticles met the immediate challenge—now they're overcoming barriers to global deployment of mRNA vaccines of all kinds

Moderna initiates Phase III trial of cytomegalovirus vaccine candidate

mRNA-1647 can potentially induce an immune response against the pentamer and gB to avert CMV infection.



Gavrilov et al, *Yale J Biol Med*, 2012

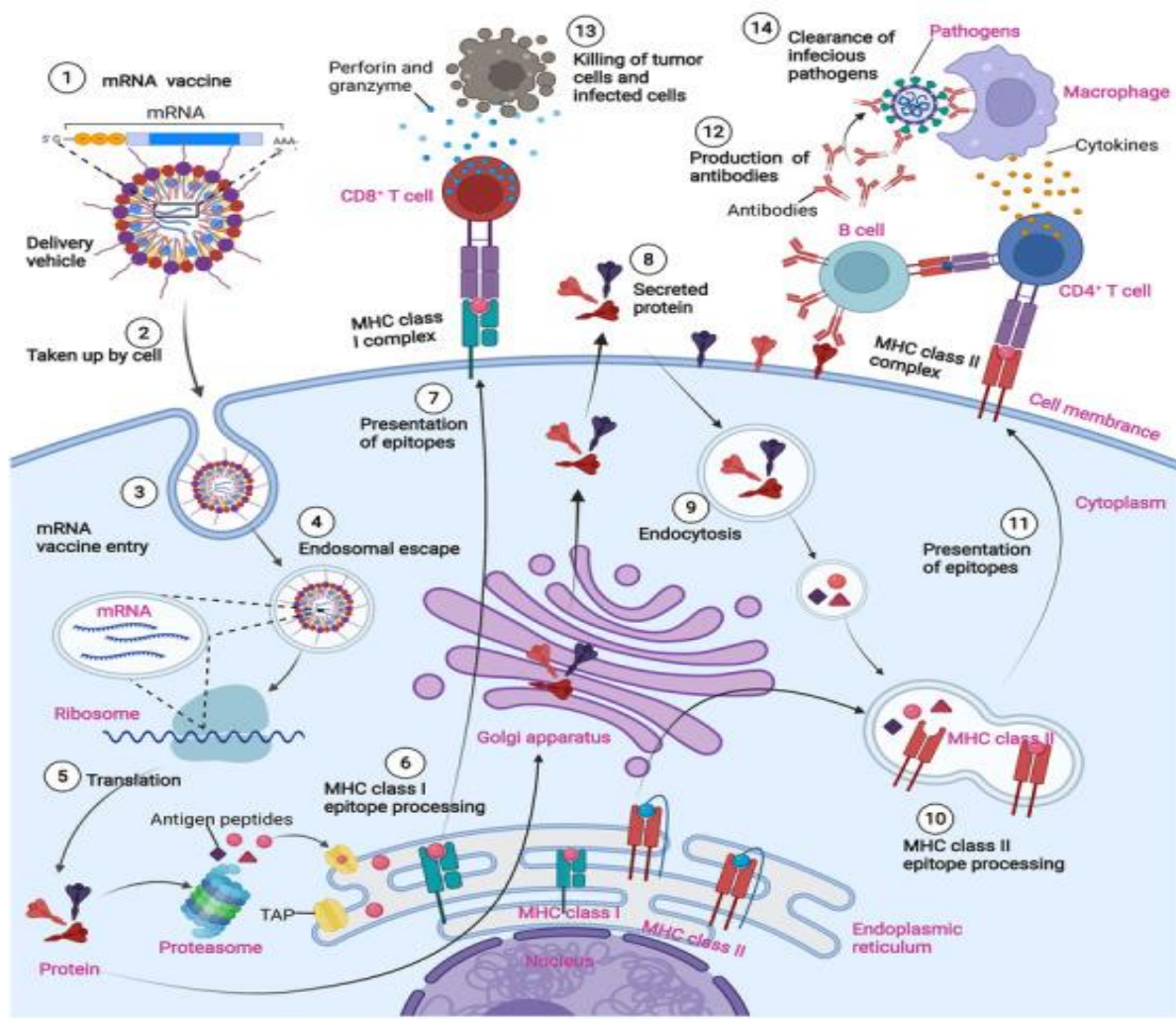




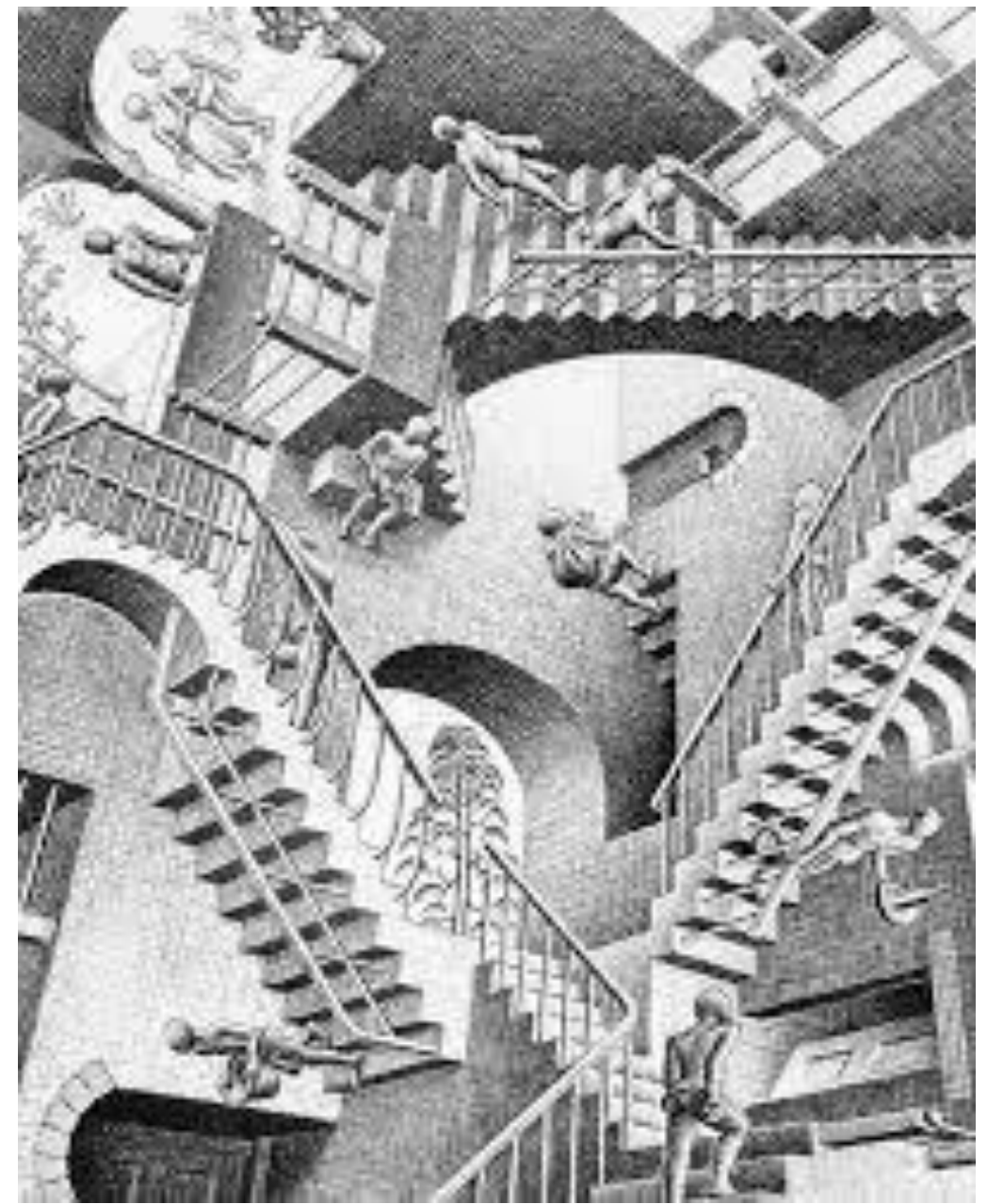
Défis

Challenges prophylactiques
Approche structurelle

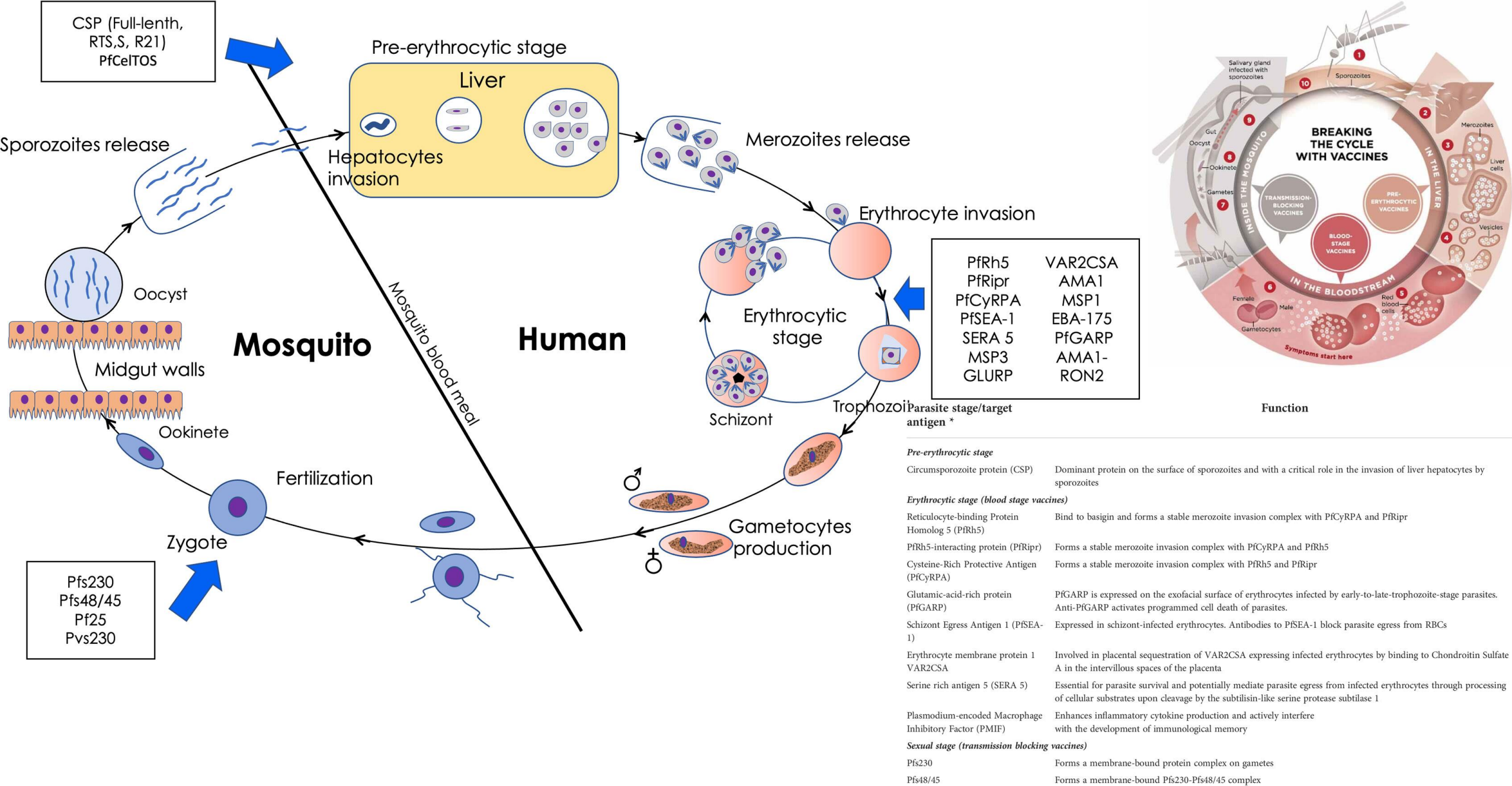




Connaître les plans
de la prison ...



Escher, *Relativity*, Lithographie, 1953



* Presented are leading plasmodial proteins among numerous potential vaccine antigens.

Potential new malaria vaccine shows promise in Burkina Faso trial



Vaccin 2015
(RTS/S)
Efficacité ~30%

Vaccin 2022
(R21/M)
Efficacité ~70%

Next-generation malaria subunit vaccines to reduce disease burden in African children

[Claudia A Daubenberger](#) ✉ • [Gemma Moncunill](#)

Published: September 07, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00523-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00523-0) •



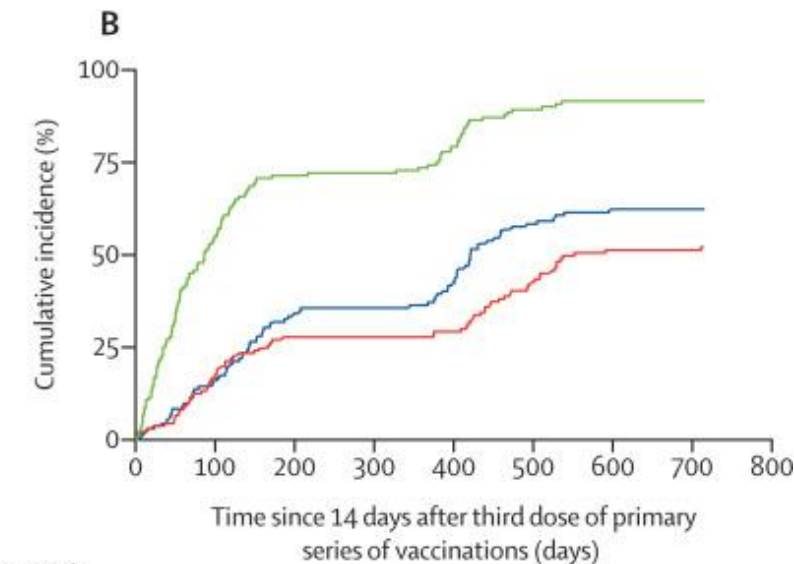
Check for updates

Efficacy and immunogenicity of R21/Matrix-M vaccine against clinical malaria after 2 years' follow-up in children in Burkina Faso: a phase 1/2b randomised controlled trial

Mehreen S Dattoo*, Hamtandi Magloire Natama*, Athanase Somé†, Duncan Bellamy†, Ousmane Traoré, Toussaint Rouamba, Marc Christian Tahita, N Félix André Ido, Prisca Yameogo, Daniel Valia, Aida Millogo, Florence Ouedraogo, Rachidatou Soma, Seydou Sawadogo, Faizatou Sorgho, Karim Derra, Eli Rouamba, Fernando Ramos-Lopez, Matthew Cairns, Samuel Provstgaard-Morys, Jeremy Aboagye, Alison Lawrie, Rachel Roberts, Innocent Valéa, Hermann Sorgho, Nicola Williams, Gregory Glenn, Louis Fries, Jenny Reimer, Katie J Ewer, Umesh Shaligram, Adrian V S Hill‡, Halidou Tinto‡



Dattoo et al, *Lancet Inf Dis*, 2022



Number at risk

Group 1	132	111	88	85	79	55	47	46	..
Group 2	137	114	99	99	96	76	63	62	..
Group 3	140	65	40	39	31	15	11	11	..

Flavivirus Genome

Review

mRNA Vaccines against Flaviviruses

Clayton J. Wollner  and Justin M. Richner 

Zika Virus

- Chahal, 2017 [85]  
- Pardi, 2017 [83]  
- Richner, 2017 [80]  
- Erasmus, 2018 [87]  
- Zhong, 2019 [47]  
- Luisi, 2020 [86]  

Powassan Virus

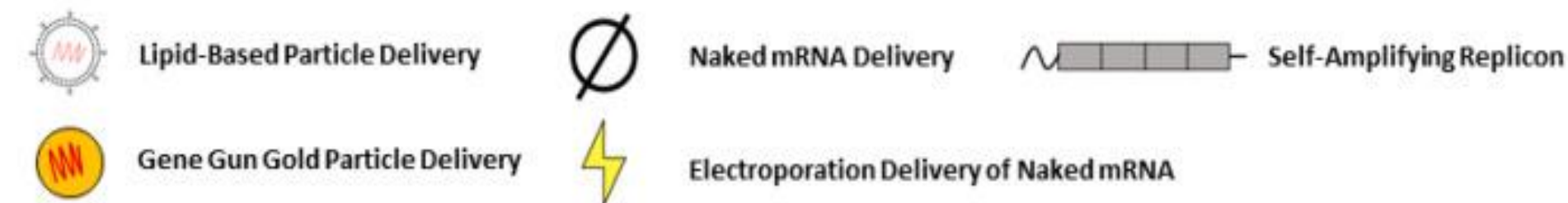
- VanBlargen, 2018 [97]  

Tick-Borne Encephalitis Virus

- Mandl, 1998 [70]  
- Fleeton, 2001 [73]  
- Kofler, 2004 [71]
• Aberle, 2005 [72]  

Dengue Virus

- Roth, 2019 [91]  
- Zhang, 2020 [92]  
- Wollner, 2021 [93]  



ClinicalTrials.gov
phase I

SCIENTIFIC
REPORTS



OPEN

A The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03325075

Recruitment Status ⓘ : Completed
First Posted ⓘ : October 30, 2017
Last Update Posted ⓘ : January 21, 2020

Infectious RNA vaccine protects mice against chikungunya virus infection

Szurgot et al, *Sci Reports*, 2020

Inga Szurgot^{1,4}✉, Karl Ljungberg^{1,3,4}, Beate M. Kümmerer² & Peter Liljeström¹

ClinicalTrials.gov
phase I

A The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03325075

Recruitment Status ⓘ : Completed
First Posted ⓘ : October 30, 2017
Last Update Posted ⓘ : January 21, 2020

SCIENTIFIC
REPORTS

OPEN

Infectious RNA vaccine protects mice against chikungunya virus infection

Szurgot et al, *Sci Reports*, 2020

Inga Szurgot^{1,4}✉, Karl Ljungberg^{1,3,4}, Beate M. Kümmerer² & Peter Liljeström¹

phase II

THE LANCET
Infectious Diseases



Novel chikungunya vaccine shows promise for durable protection

Kathryn E Stephenson ✉

Published: June 13, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00317-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00317-6) •



ClinicalTrials.gov
phase I

A The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03325075

Recruitment Status ⓘ : Completed
First Posted ⓘ : October 30, 2017
Last Update Posted ⓘ : January 21, 2020

SCIENTIFIC
REPORTS

OPEN

Infectious RNA vaccine protects mice against chikungunya virus infection

Szurgot et al, *Sci Reports*, 2020

Inga Szurgot^{1,4}✉, Karl Ljungberg^{1,3,4}, Beate M. Kümmerer² & Peter Liljeström¹

phase II

THE LANCET
Infectious Diseases



Safety and immunogenicity of PXV0317, an aluminium hydroxide-adjuvanted chikungunya virus-like particle vaccine: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 2 trial

Sean R Bennett, MD • James M McCarty, MD • Roshan Ramanathan, MD • Jason Mendy, MS • Jason S Richardson, PhD • Jonathan Smith, PhD • et al. [Show all authors](#)

Published: June 13, 2022 • DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00226-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00226-2)



ongoing
phase III

Bennett et al, *Lancet Inf Dis*, 2022



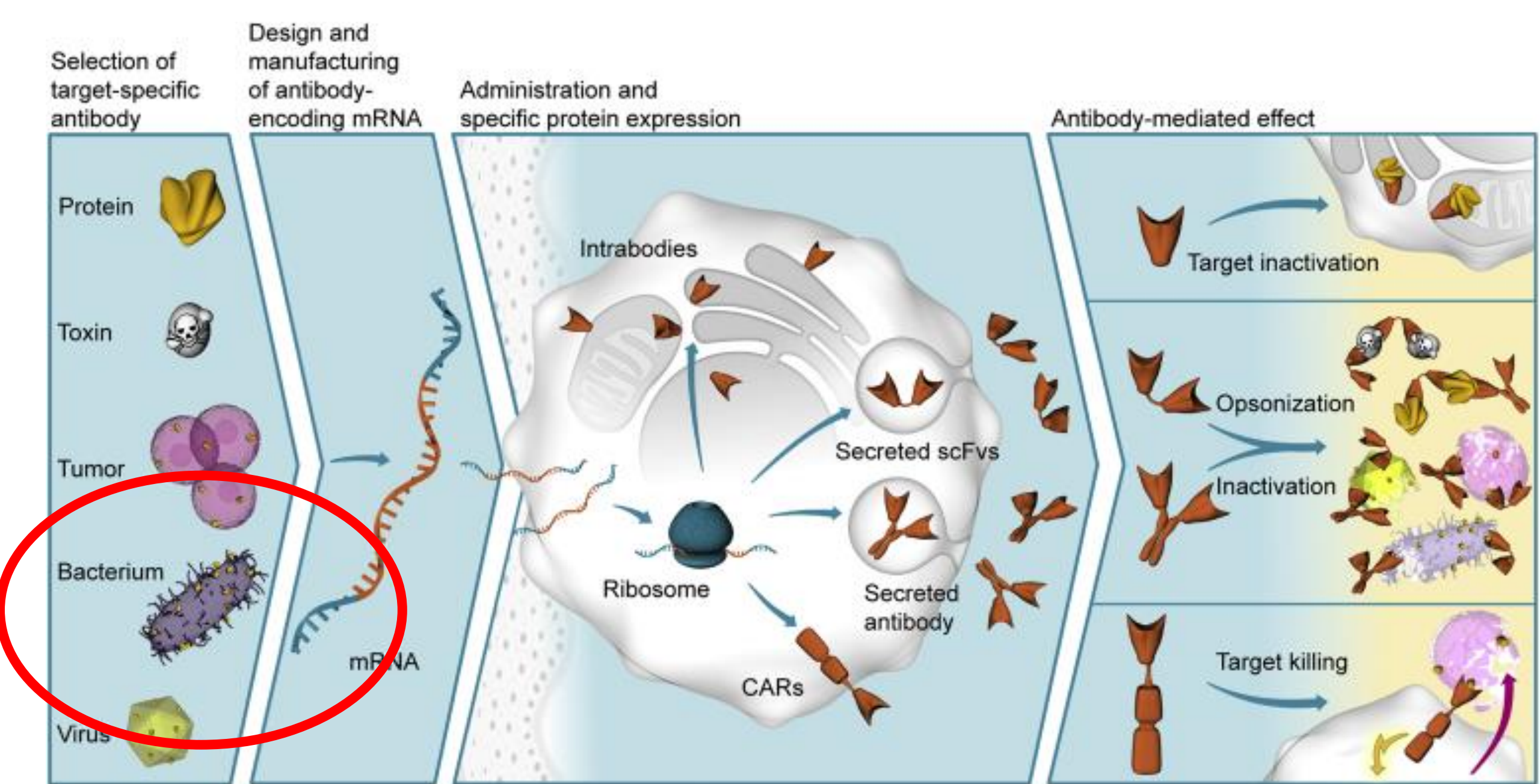
Défis

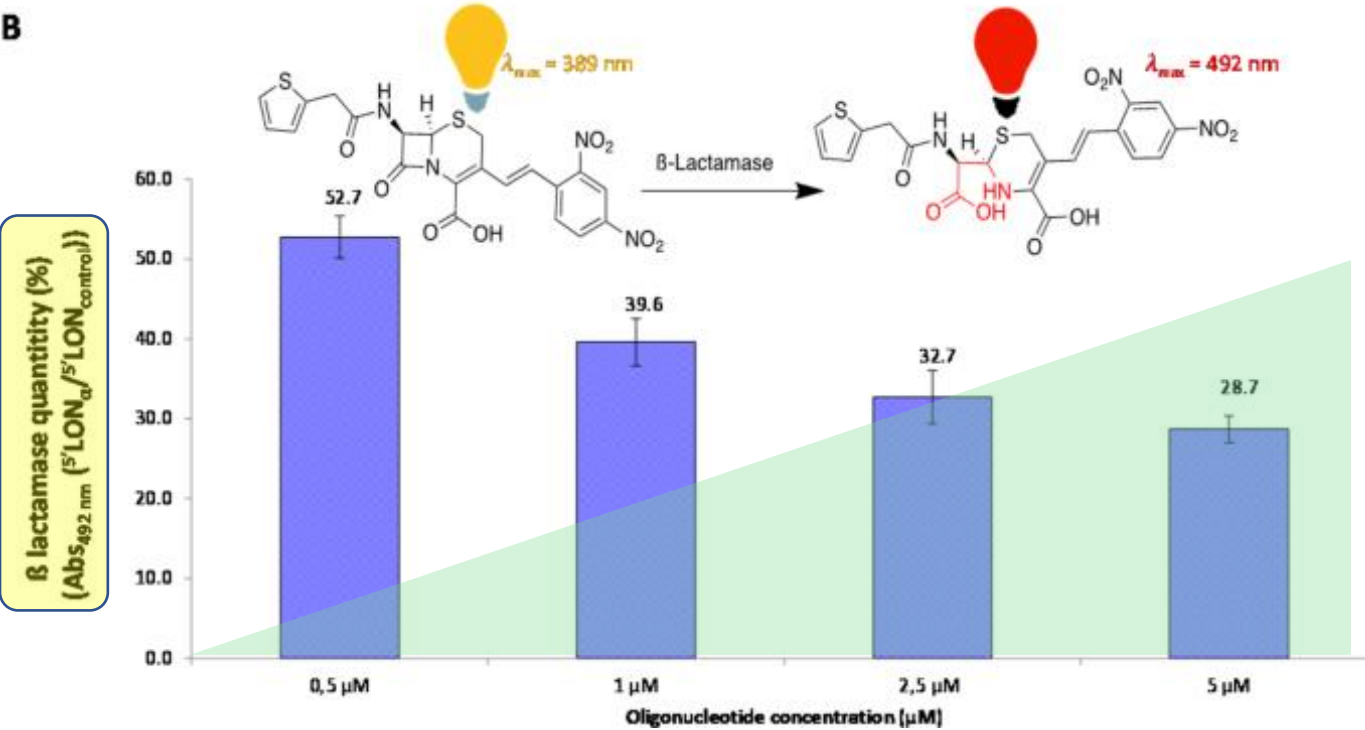
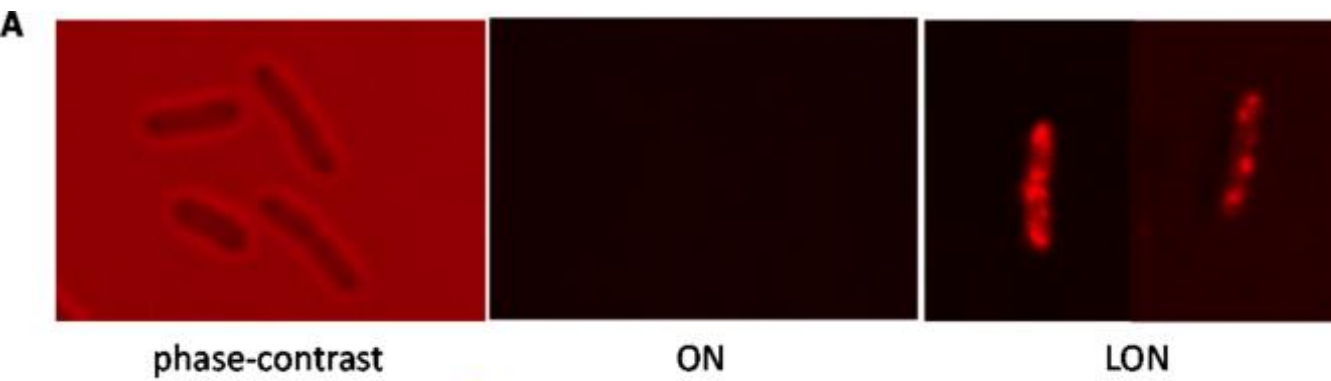
Challenges thérapeutiques
Approche fonctionnelle



Éviter que l'effet de la potion magique ne s'estompe...







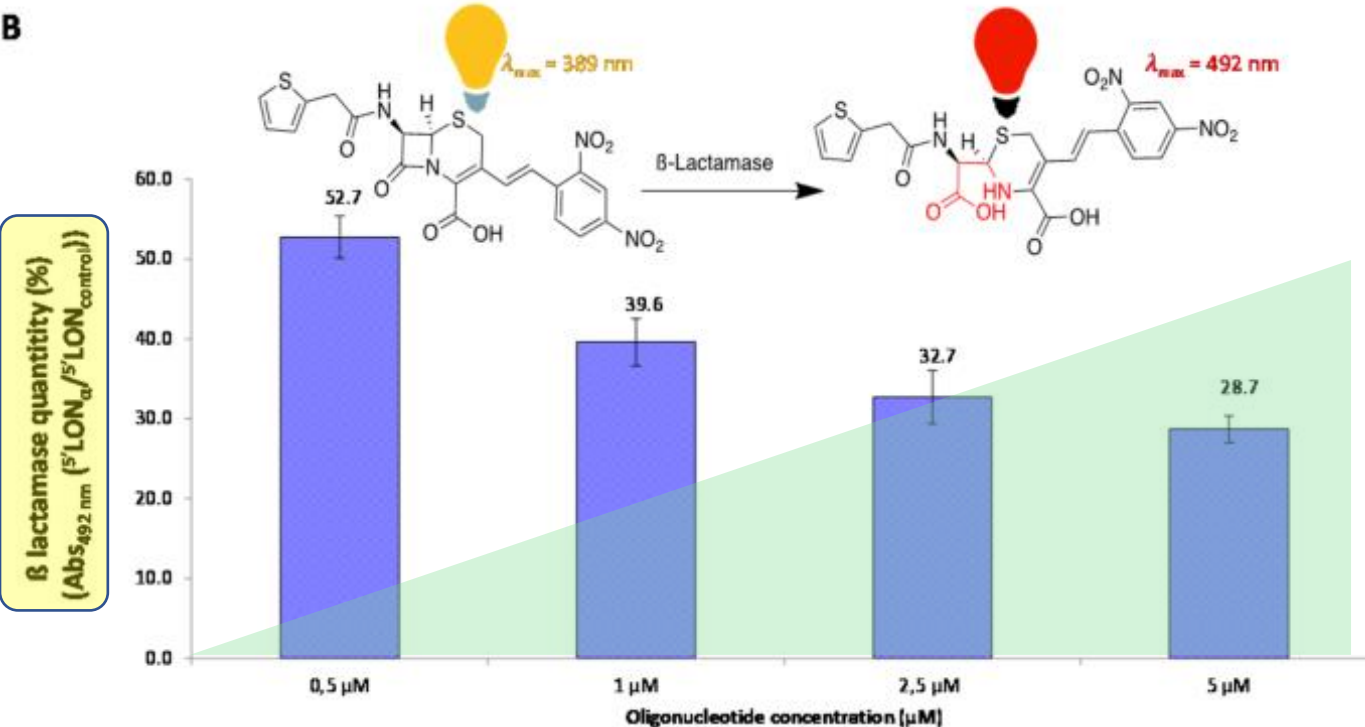
Système de production (enzymes détruisant les ATB) neutralisé



phase-contrast

ON

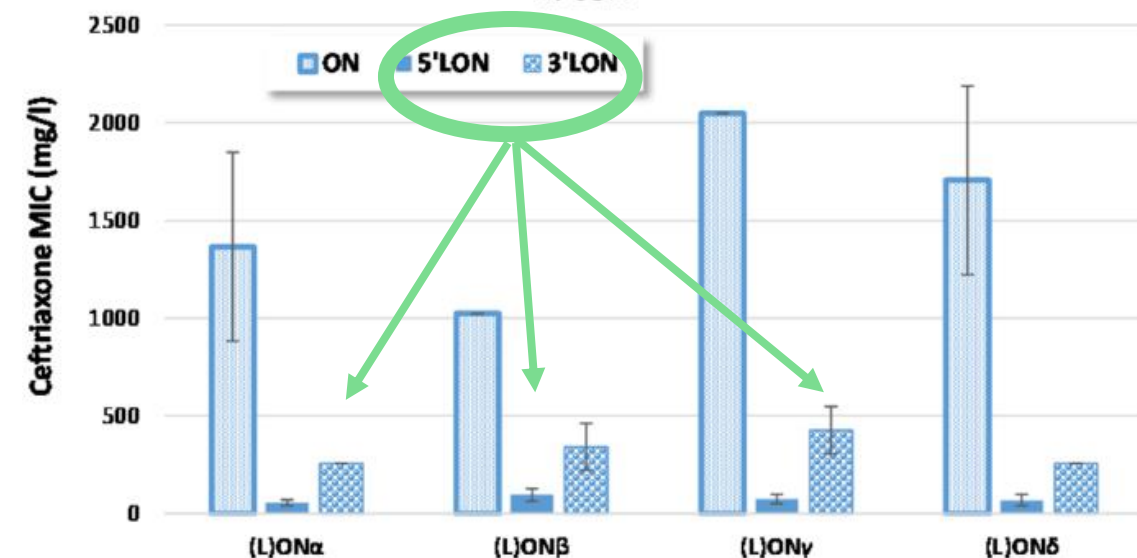
LON



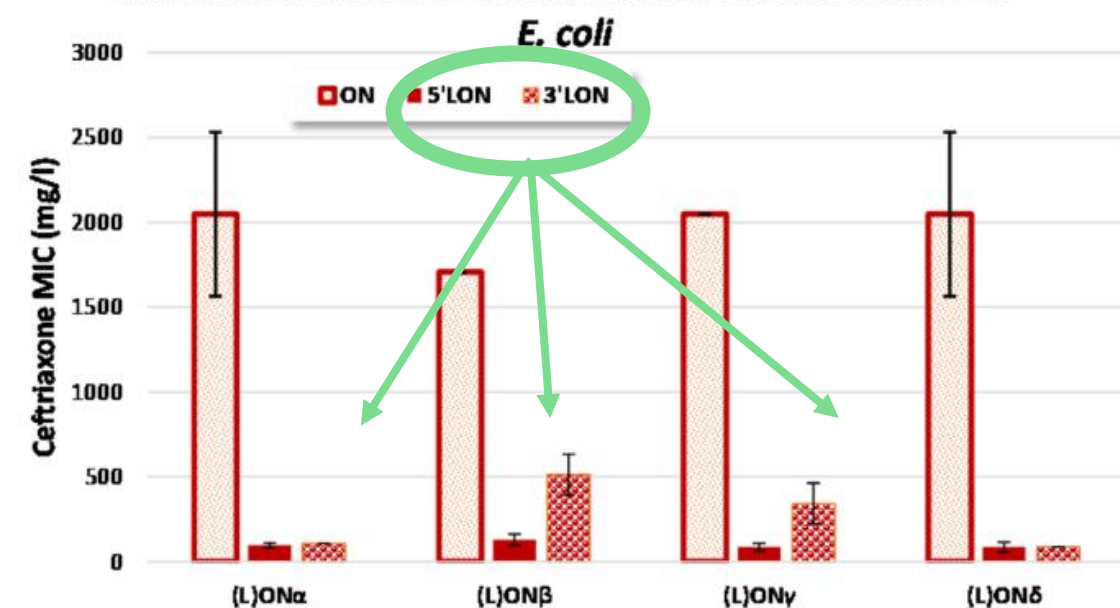
Système de production (enzymes détruisant les ATB) neutralisé
Diminution de la résistance aux ATB dose-dépendante
Augmentation de la sensibilité aux ATB

Kauss et al, *Sci Rep*, 2020

A Impact of lipid in antisense sequences for ceftriaxone
MIC of ceftriaxone in laboratory TcK12 resistant strain of *E. coli*



B Impact of lipid in antisense sequences for ceftriaxone
MIC of ceftriaxone in clinical Ec3536 resistant strain of *E. coli*



Page 3

LOU HÉLIOT

JOURNALISTE

Katalin Karikó :
du parcours d'obstacles
au triomphe scientifique

Page 6

CATHERINE MALABOU

PHILOSOPHE

Comment la « nouvelle »
logique du vivant contredit
la théorie du tout-génétique

Pages 5-6 : LE GRAND ENTRETIEN

MICHEL MORANGE

BIOLOGISTE

« Il ne faut pas voir l'ARN
comme un médicament
miracle, mais on peut noter
ce bond extraordinaire :
en deux ans, on a fait
la démonstration que
la connaissance du vivant
au niveau moléculaire
pouvait se révéler
fondamentale pour lutter
contre certaines maladies. »

Notre grand poster illustré

**LES CLÉS DE L'ARN
ET SES PROMESSES
THÉRAPEUTIQUES**

APRÈS LE COVID, PEUT-ON TOUT GUÉRIR ?



© Rozalia Simionescu

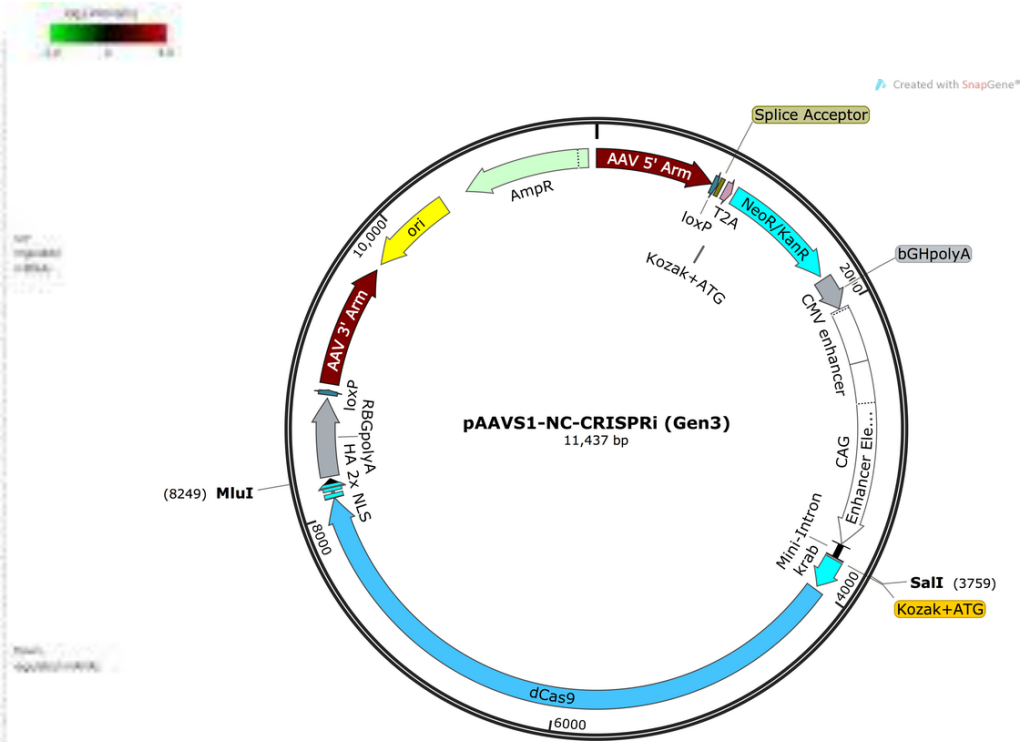
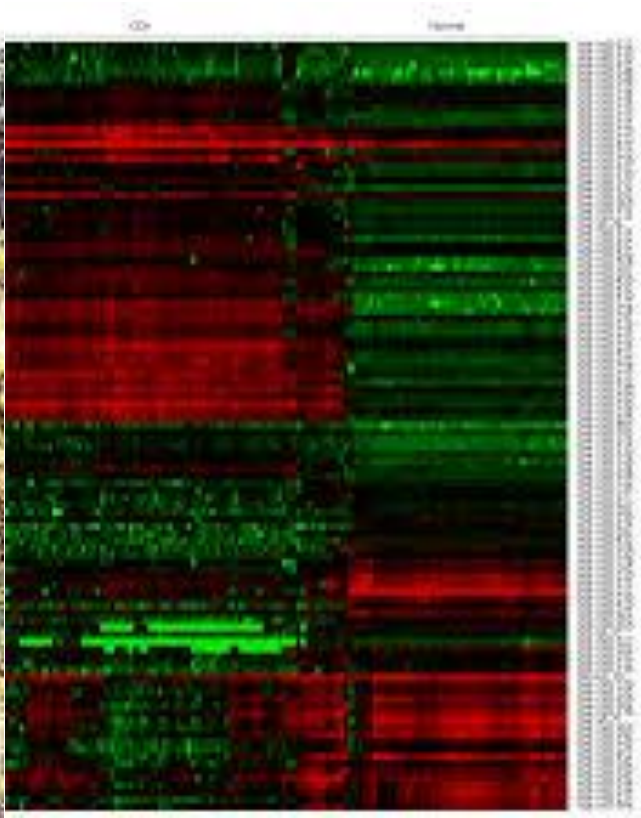
LE REGARD DU GÉNÉTICIEN ALBERT JACQUARD (1925-2013)

« Comment ne pas être émerveillé par les découvertes de la génétique, toute jeune pourtant puisqu'elle est née avec ce siècle ? Successivement, la structure du matériel génétique (la fameuse double hélice d'acide désoxyribonucléique, l'ADN, qui contient sous forme codée l'information de base), le mode de fabrication des protéines (le « code » génétique), les mécanismes de régulation (l'« opéron ») ont été élucidés. Des processus qui paraissent, il y a peu de temps, des mystères

inaccessibles sont maintenant expliqués par des modèles, parfaitement clairs, exposés dans des manuels. La génétique moléculaire, la génétique cellulaire nous permettent de comprendre de mieux en mieux ce qu'est le fonctionnement du vivant. (...) Si l'Homme veut infléchir le cours des choses, s'il veut remplacer le jeu des vieux acteurs, hasard, nécessité, dieux, ou Dieu, par son propre jeu, il lui faut regarder en face son savoir, c'est-à-dire son ignorance. »

Éloge de la différence : la génétique et les hommes, Seuil, 1978

Se référer au Code de bonne Conduite ...





Jacques-Louis David, *La Mort de Socrate*, 1787



**MERCI BEAUCOUP
DE VOTRE ATTENTION**

