

# ARNmessager: de la biologie fondamentale à la vaccination contre Covid-19



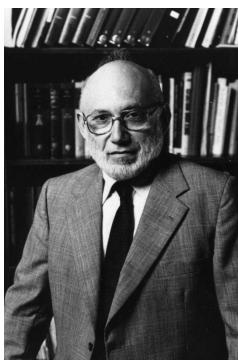
Hommage à François Gros  
Collège de France  
20 avril 2023

Philippe Sansonetti  
Institut Pasteur, Collège de France  
Académie des sciences



# Les « Quinze Glorieuses », ma galerie de héros

**Les contributions qui ont fondé la génétique moléculaire bactérienne et, plus largement, la biologie moléculaire**



J. Lederberg



E. Tatum



W. Hayes

**1946:** Joshua Lederberg et Edward Tatum démontrent le transfert inter-bactérien de l'information génétique

*E. coli* porte un « facteur de fertilité » (F) permettant les contacts inter-bactériens et le transfert génétique donatrice-réceptrice suivi de recombinaison (Lederberg J & Tatum EL. 1946. Gene recombination in *Escherichia coli*. Nature, 158:558)

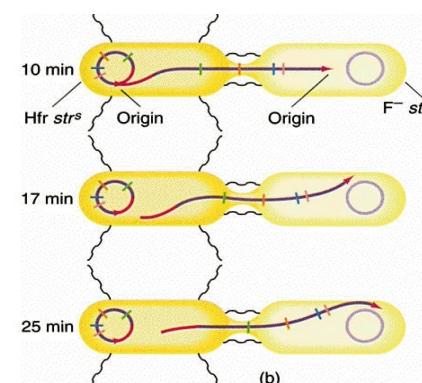
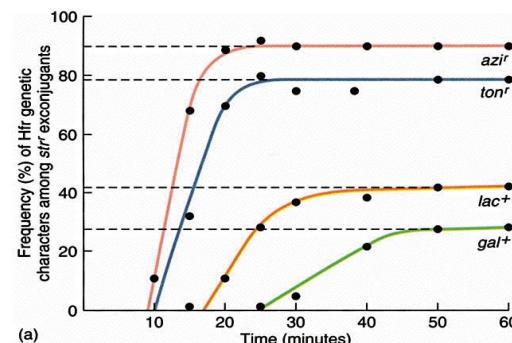
**1953:** William Hayes démontre l'unidirectionnalité du transfert génétique entre bactérie (F+) donatrice et bactérie (F-) réceptrice Il isole une souche « high frequency of recombination » (Hfr) d'*E. coli* transférant à haute fréquence les marqueurs génétiques (Hayes, W. 1952. Recombination in *Bacterium coli* K12: unidirectional d'*E. coli* dtransfer of genetic material. Nature, 169: 118-119)

# Les « Quinze Glorieuses »: ma galerie de héros



Elie Wollman

François Jacob



**1955-1959:** François Jacob a et Elie Wollman proposent la première analyse génétique d'une bactérie + circularité du chromosome

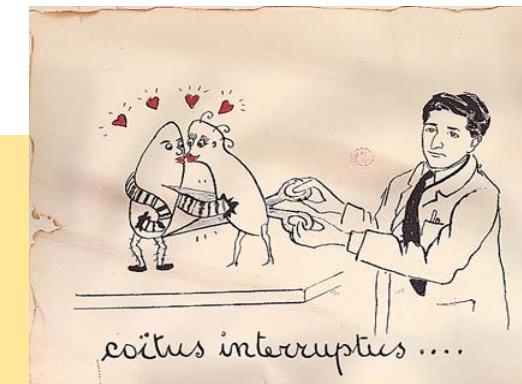
GÉNÉTIQUE. — *Sur le mécanisme du transfert de matériel génétique au cours de la recombinaison chez Escherichia coli K12*. Note de MM. ÉLIE L. WOLLMAN et FRANÇOIS JACOB, présentée par M. Jacques Tréfouël.

Dans un croisement entre bactéries Hfr et F<sup>-</sup>, le transfert des caractères génétiques du parent Hfr qui pénètrent dans la bactérie F<sup>-</sup> a lieu dans un ordre déterminé. Ce passage est assez lent pour qu'un traitement mécanique appliqué à temps variable permette de sectionner le segment chromosomal porteur de ces caractères et de régler ainsi la distribution, parmi les recombinants, des caractères transmis.

GÉNÉTIQUE. — *Analyse des groupes de liaison génétique de différentes souches donatrices d'Escherichia coli K12*. Note (\*) de MM. FRANÇOIS JACOB et ÉLIE L. WOLLMAN, transmise par M. Jacques Tréfouël.

L'analyse génétique des caractères transférés à haute fréquence par différents mutants Hfr conduit à disposer l'ensemble des caractères génétiques d'*E. coli* K12 sur une courbe fermée. La mutation F<sup>+</sup> → Hfr pourrait s'expliquer par l'ouverture de cette courbe fermée en un point et l'insertion du « facteur sexuel » à l'une des extrémités ainsi définies, l'autre extrémité devenant l'origine.

"Americans discovered sex in bacteria  
but it took two Frenchmen to understand  
the subtleties of how it worked"....  
Stanley Falkow





André Lwoff



Jacques Monod



François Jacob

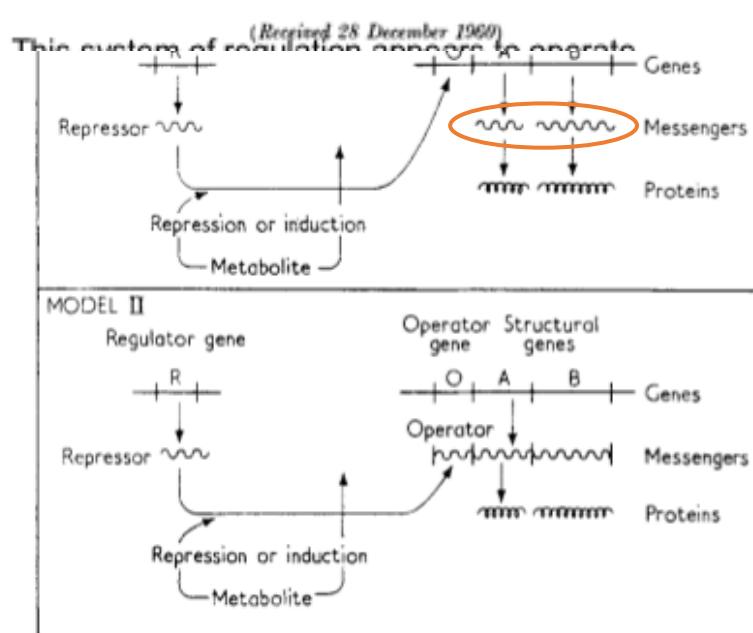
*J. Mol. Biol.* (1961) 3, 318-356

REVIEW ARTICLE

### Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins †

FRANÇOIS JACOB AND JACQUES MONOD

Services de Génétique Microbienne et de Biochimie Cellulaire,  
Institut Pasteur, Paris



## Les « Quinze Glorieuses »: ma galerie de héros

**1958-1961:** Travaux de Lwoff sur la synthèse des protéines de bactériophages, de Monod et Jacob sur la synthèse des enzymes (expérience « mythique » **PJaMa** = Pardee, Jacob, Monod), permettent la reconnaissance de deux types de gènes: les uns codant pour des protéines structurales/enzymes, les autres régulant l'expression des protéines. Existence d'une région opératrice en amont du gène régulé à laquelle doit s'associer un répresseur

**Il manquait le « messager » entre « gène » et « protéine »...**



1. Brenner, S., Jacob, F., and Meselson, M. (1961). An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190, 576-581.
2. Gros, F., Hiatt, H., Gilbert, W., Kurland, C.G., Risebrough, R.W., and Watson, J.D. (1961). Unstable ribonucleic acid revealed by pulse labelling of *Escherichia coli*. *Nature* 190, 581-585.

FIG. 6. Models of the regulation of protein synthesis.



François Gros

# Les « Quinze Glorieuses »: ma galerie de héros

No. 4776 May 13, 1961

NATURE

581

## UNSTABLE RIBONUCLEIC ACID REVEALED BY PULSE LABELLING OF ESCHERICHIA COLI

By DRs. FRANCOIS GROS and H. HIATT

The Institut Pasteur, Paris

DR. WALTER GILBERT

Departments of Physics, Harvard University

AND

DR. C. G. KURLAND, R. W. RISEBROUGH and DR. J. D. WATSON

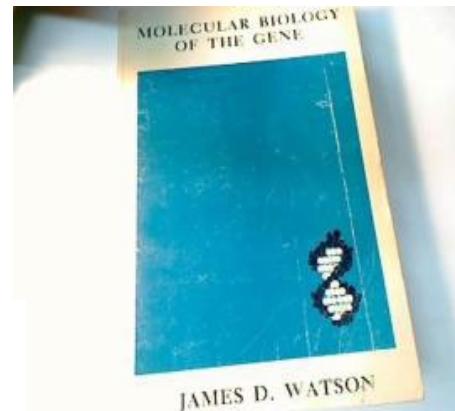
The Biological Laboratories, Harvard University



James D Watson

f

*Discussion.* Our pulse experiments show that uninfected cells contain unstable RNA with sedimentation constants and attachment properties similar to those of *T2*-specific RNA. It is tempting to believe that these unstable molecules convey genetic information and are 'messenger' RNA.



JAMES D. WATSON

# Quand la microbiologie médicale rencontre la génétique moléculaire bactérienne émergente...

Alors que les contributions en génétique moléculaire bactérienne s'accumulaient à un rythme effréné et **s'élargissaient aux organismes eucaryotes** - le fameux « ce qui est bon pour *E. coli* l'est aussi pour l'éléphant » de Jacques Monod - son croisement avec la microbiologie médicale allait faire prendre à cette dernière un tournant décisif

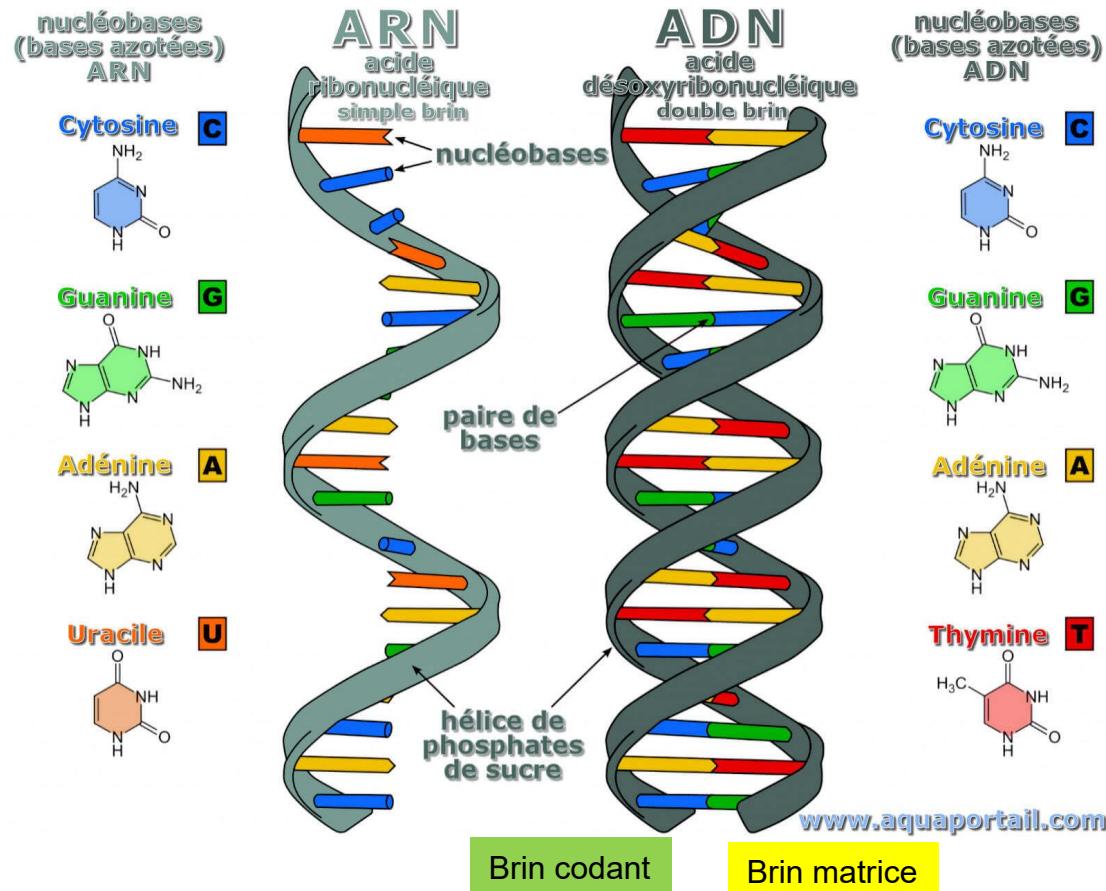
**"Par hasard"**, car la génétique moléculaire et la biologie cellulaire émergentes offraient soudain des opportunités inédites de déchiffrer les bases génétiques, moléculaire et cellulaire de la pathogénicité des principales bactéries responsables d'infections humaines, animales et végétales = identification des gènes de virulence, de leurs effecteurs et cibles eucaryotes, de leur régulation, etc....

**"Par nécessité "** car, faisant suite à « l'âge d'or » de la découverte soutenue de nouveaux antibiotiques », se dressait le spectre croissant de la résistance bactérienne à ces antibiotiques

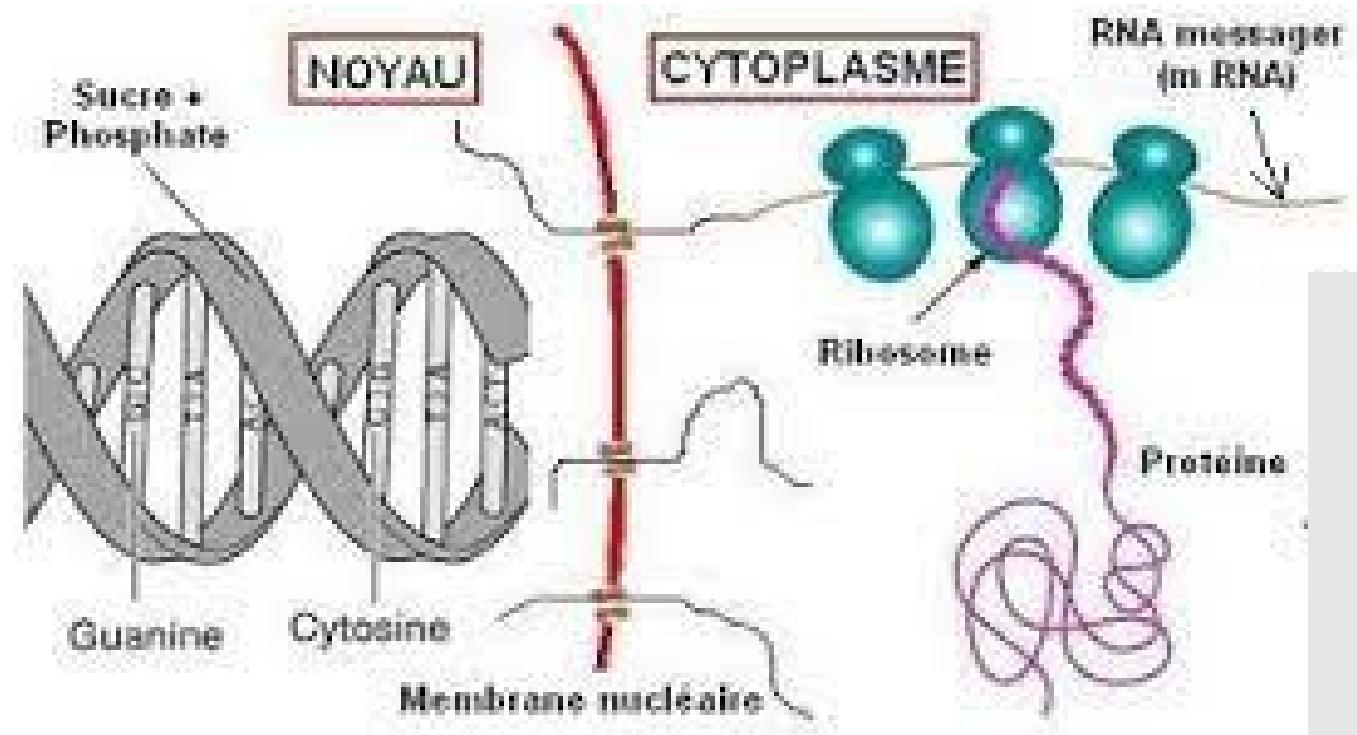
**Le legs de mes héros de la génétique bactérienne moléculaire allait s'avérer une formidable « boîte à idées » et « boîte à outils » pour le déchiffrage des mécanismes des maladies infectieuses humaines, animales, végétales et pour le développement d'outils thérapeutiques et vaccinaux innovants**

# ARNm, du gène à la protéine, de la transcription à la traduction

## Transcription

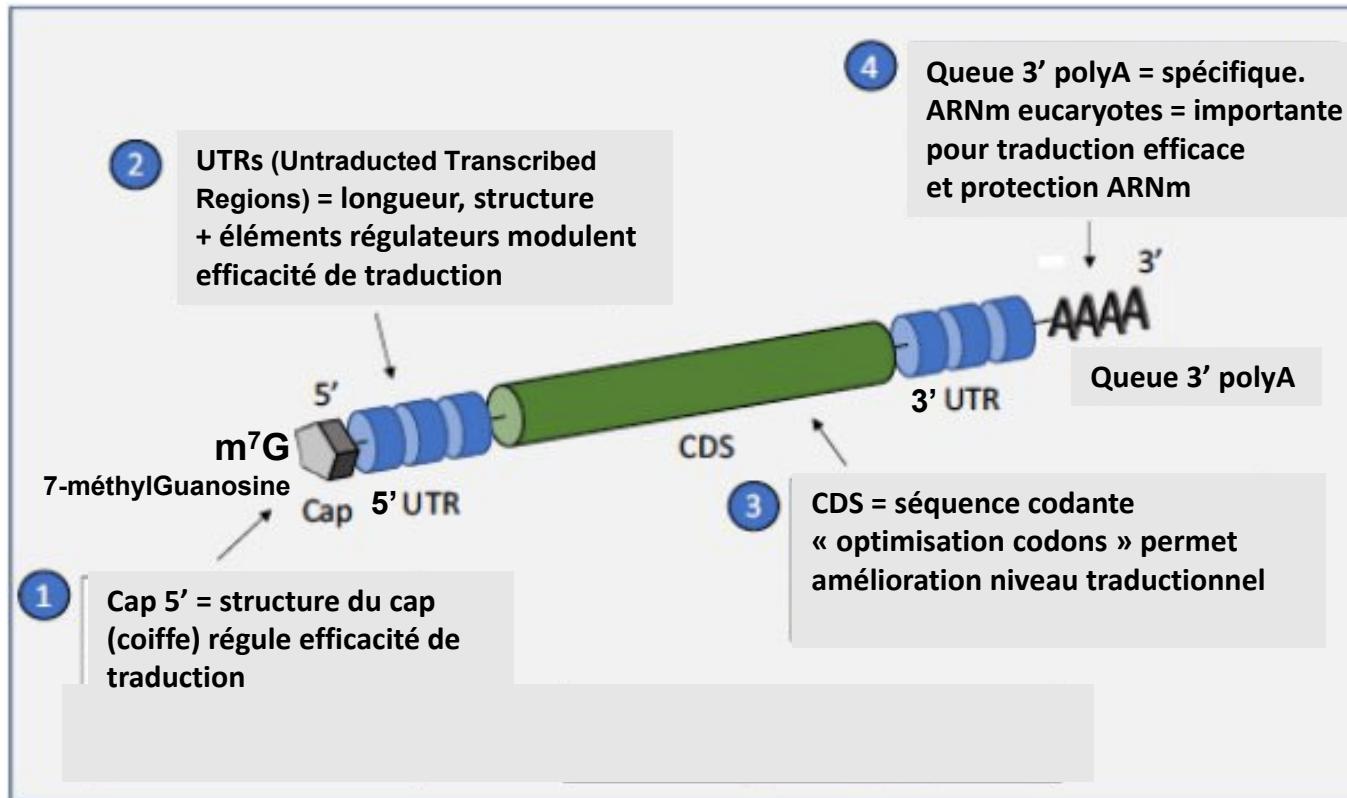


## Traduction



Du DNA au RNA aux Protéines

# ARNm, du gène à la protéine, de transcription à traduction: équilibre efficacité traductionnelle – durée de vie des ARNm



Pour envisager d'utiliser l'ARNm en thérapeutique, il faudra savoir gérer ces deux paramètres essentiels:

**Labilité** = courte durée de vie

**Efficacité traductionnelle**

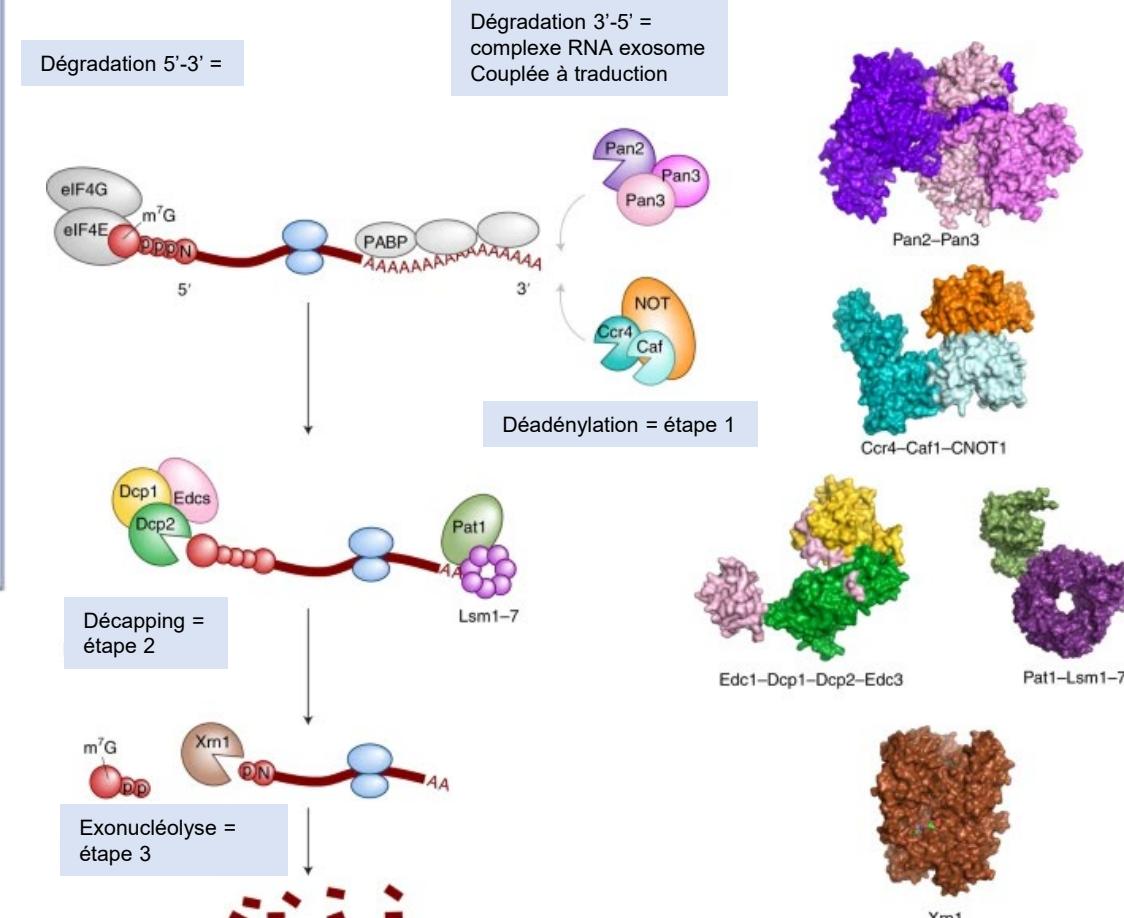
Et d'autres...

## Structural and molecular mechanisms for the control of eukaryotic 5'-3' mRNA decay

Jeffrey S. Mugridge, Jeff Coller & John D. Gross [✉](#)

*Nature Structural & Molecular Biology* 25, 1077–1085 (2018) | [Cite this article](#)

Ribonucléolyse ARNm = « brûle la chandelle par les deux bouts »



# ARNm – transcription *in vitro* (IVT): une place dans la thérapie génique ?

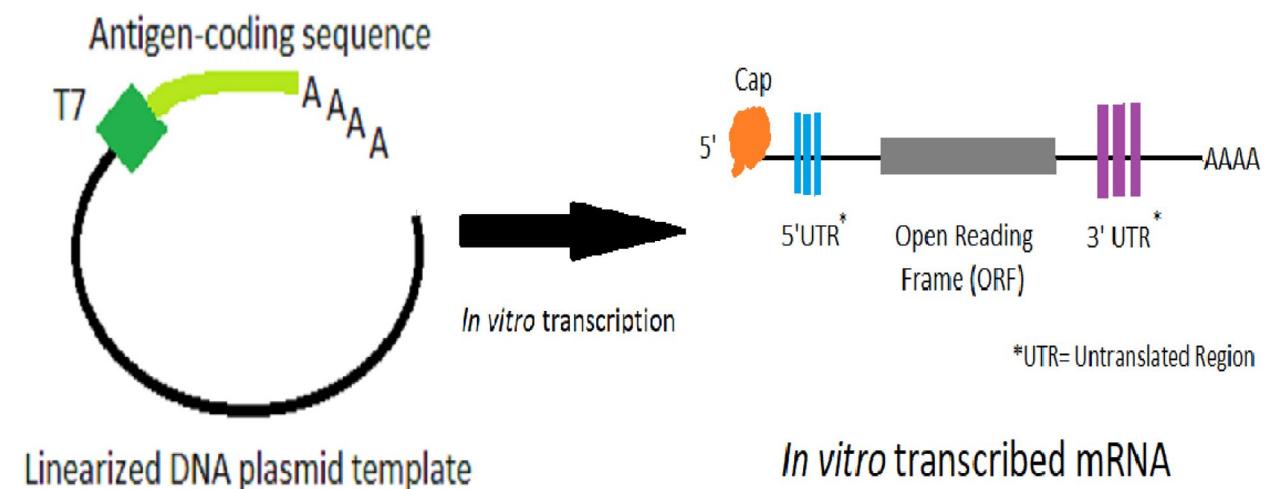
Années 1990 = enthousiasme pour la « thérapie génique »

Espoir de traiter les maladies génétiques humaines proche aboutissement

Mais « refroidi » par difficultés techniques (vecteurs plasmidiques) et risques d'intégration génomique inappropriée des vecteurs (lenti)viraux (ultérieurement maîtrisés). Thérapie cellulaire (cellules souches) encore balbutiante

Dans l'ombre de la « thérapie génique » fondée sur l'ADN, quelques scientifiques expérimentés se lancèrent dans la « transcription *in vitro* » de l'ARNm (IVT) et commencèrent à en explorer le potentiel thérapeutique (oocytes de grenouille, lignées cellulaires, souris)

Biologie synthétique



\*UTR= Untranslated Region

# ARNm – transcription *in vitro* (IVT): une place dans la thérapie génique ?

Le potentiel thérapeutique de IVT resta au début l'apanage de quelques « fanatiques de l'ARN »

## **Obstacles théoriques et pratiques à surmonter:**

- Difficulté d'assurer la biodisponibilité de l'ARNm = entrée dans les cellules cibles
- Labilité (RNAses) = courte durée de vie de l'ARNm
- Efficacité de traduction
- Forte activation immunitaire innée par l'ARN simple brin

**Comment amener l'organisme à produire ses propres protéines thérapeutiques par IVT-ARNm en quantité suffisante et sans effets secondaires notables ?**

# Limitations à l'accès de l'ARNm en thérapeutique humaine

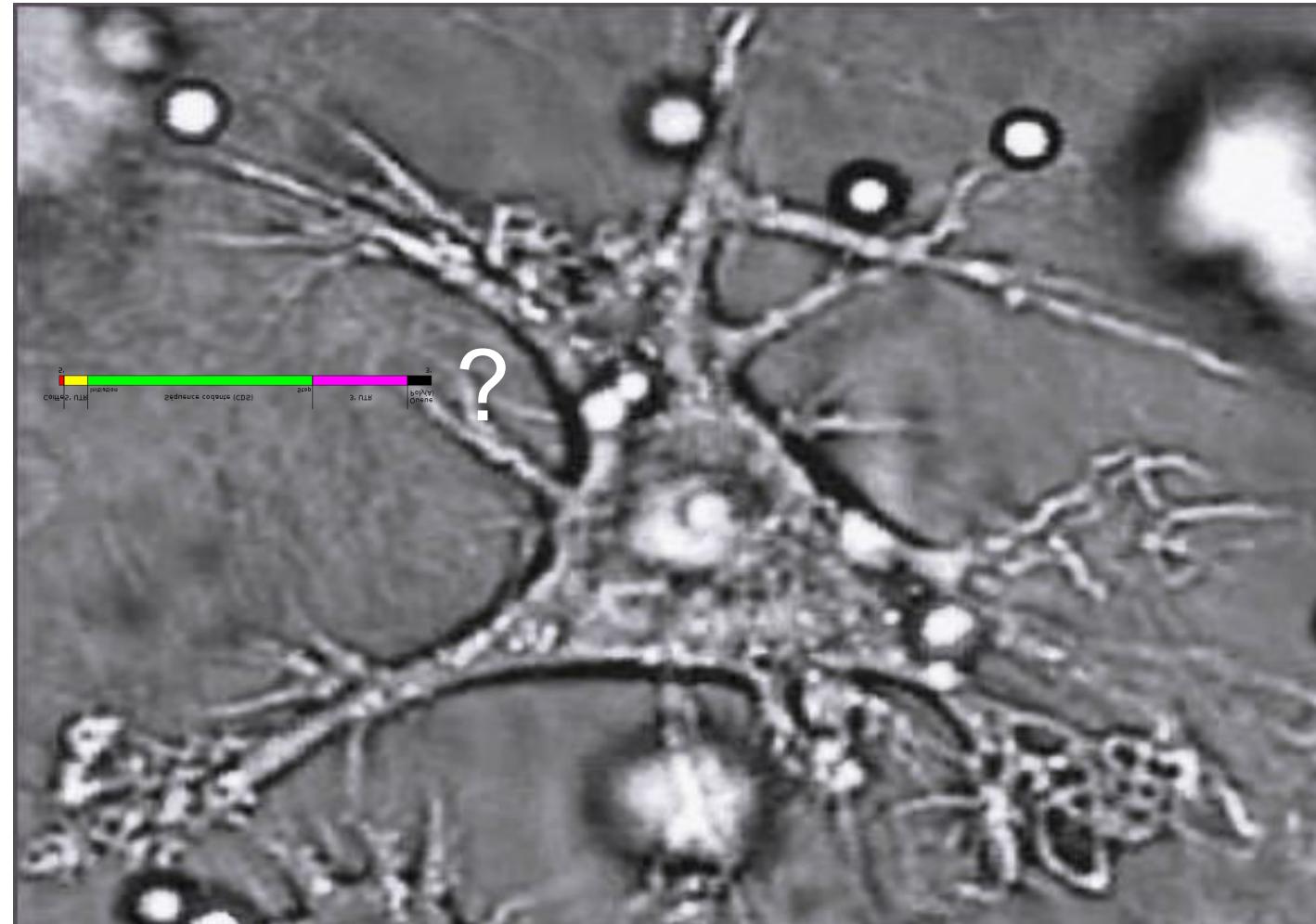
Biodisponibilité = accès au cytoplasme des cellules cibles + stabilité

L'absorption spontanée de molécules nues d'ARNm est négligeable  
(Lorenz C et coll. 2011. RNA Biol)

Sauf cellules dendritiques immatures  
(Diken M et coll. 2011. Gene Ther)

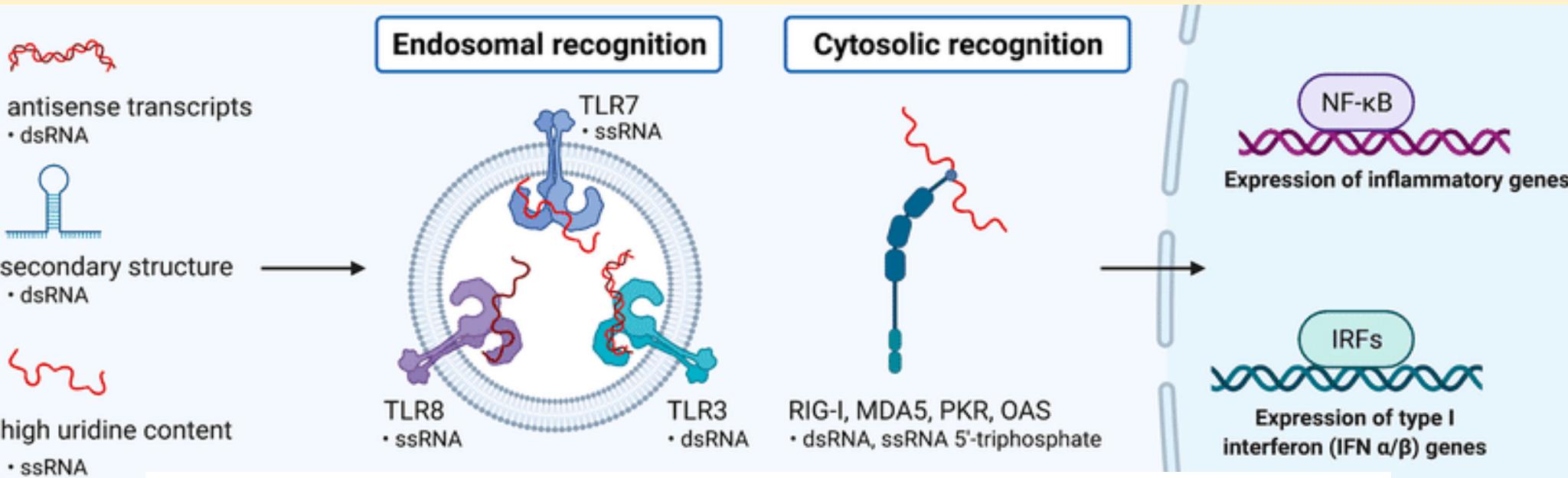
Galénique indispensable pour assurer le passage de la membrane des cellules cibles à partir des molécules d'ARNm purifiées injectées en IM

$\frac{1}{2}$  vie. ARNm dans sérum <5 min !  
(Islam MA et coll. 2018. Nature Biomed Eng)



# Limitations à l'accès de l'ARNm en thérapeutique humaine

Forte stimulation immunité innée par ARN simple brin = inflammation excessive



RNA sensor	Expression	Localization (signal initiation)	Ligands
TLR3	cDC, macrophages, neural cells, fibroblasts, epithelial cells	endosome	dsRNA (>40 bp), poly(I:C), structured RNA
TLR7	pDC, B cells	endosome	ssRNA, R848, CL097
TLR8	monocytes, macrophages, mDC	endosome	ssRNA, R848, CL095, CL097
RIG-I	ubiquitous	cytoplasm	short dsRNA, 5' di-/triphosphate RNA, RNase L cleavage product, circular RNA
MDA5	ubiquitous	cytoplasm	long dsRNA (>1 kb)

# Qu'est-ce qui a amené l'ARNm en thérapeutique humaine ?

Dans les trois dernières décennies, des efforts intensifs en recherche et technologie ont permis des développements décisifs dans des domaines éloignés mais complémentaires qui ont amené l'approche IVT-ARNm à un niveau d'efficacité et de tolérance la conduisant en clinique

## **Mise en place de plateformes de synthèse de gènes performantes**

## **Optimisation des ARNm candidats et des méthodes assurant leur accès au cytoplasme cellulaire**

- Modification des structures de « capping »
- Élongation des queues polyA  
= accroissement de la « traductibilité »
- Incorporation de pseudo-nucléosides / nucléosides modifiés
- Amélioration des méthodes de purifications  
= essentiels pour diminuer l'intensité de la réponse immunitaire à l'ARNm et augmenter la « traductibilité »
- Amélioration des formulations galéniques  
= protègent les ARNm de la dégradation par les ribonucléases et facilitent / accélèrent leur capture / pénétration cellulaire (Kariko K. 2019. Mol Therapy)



tôt Kataline Kariko



Drew Weissman

## ARNm en vaccination, contre toute attente...

**Katelin Kariko**, biochimiste formée en Hongrie, se spécialise très dans l' ARNm en développant – dès 1990 - la synthèse *in vitro* avec l'objectif d'une administration / traduction protéique *in vivo*

Ekataline Kariko va longtemps « ramer à contre courant » d'une communauté scientifique qui ne croyait pas à l'ARNm comme outil thérapeutique efficace du fait de sa rapide dégradation par les RNases cellulaires et sa forte immunogénicité. Seule la vaccination personnalisée anti-cancer semblait pertinente

Faute de moyens et devant le désintérêt de son environnement,, elle rejoint les USA (Temple U puis U Penn), mais son travail là aussi suscite peu d'intérêt (n'obtient aucun « grant » du NIH...)

Jusqu'à sa rencontre avec l'immunologue **Drew Weissman** (U Penn) au début des années 2000 qui va donner son »second souffle » à IVT-ARNm

### Ils vont attaquer de front les principaux obstacles techniques

En 2008, KK devient vice-présidente de BioNTech. RNA Pharmaceutical. L'aventure est en marche. Un nombre croissants d'équipes académiques et biotechs commencent à s'y intéresser

# Optimisation IVT-ARNm (1): augmenter l'efficacité traductionnelle

Introduction de nucléosides naturels alternatifs = 1-méthylpseudouridine et autres retrouvés dans ARN de transfert et ARN ribosomaux

Mol Ther. 2008 November ; 16(11): 1833–1840. doi:10.1038/mt.2008.200.

## Incorporation of Pseudouridine Into mRNA Yields Superior Nonimmunogenic Vector With Increased Translational Capacity and Biological Stability

Katalin Karikó<sup>1</sup>, Hiromi Muramatsu<sup>1</sup>, Frank A Welsh<sup>1</sup>, János Ludwig<sup>2</sup>, Hiroki Kato<sup>3</sup>, Shizuo Akira<sup>3</sup>, and Drew Weissman<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>2</sup>Laboratory of RNA Molecular Biology, The Rockefeller University, New York, New York, USA

<sup>3</sup>Department of Host Defense, Research Institute for Microbial Diseases, Osaka University, Osaka, Japan

<sup>4</sup>Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

5884–5892 Nucleic Acids Research, 2010, Vol. 38, No. 17  
doi:10.1093/nar/gkq347

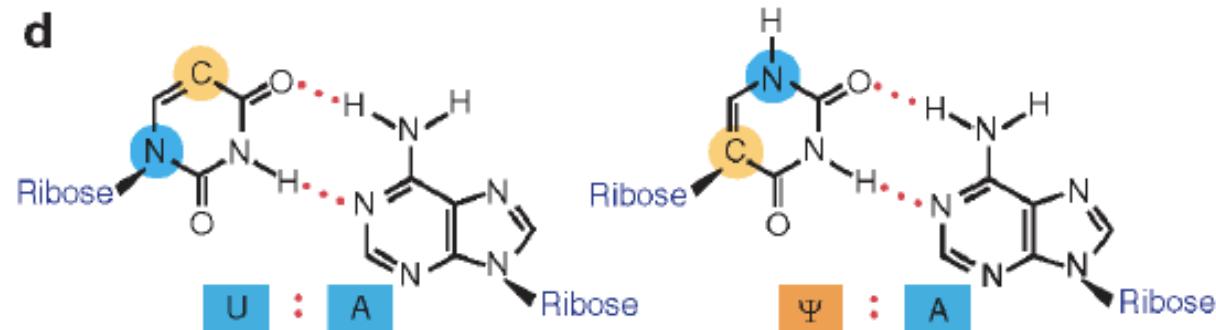
Published online 10 May 2010

## Incorporation of pseudouridine into mRNA enhances translation by diminishing PKR activation

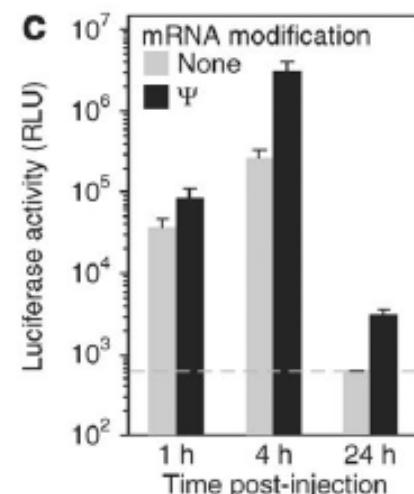
Bart R. Anderson<sup>1</sup>, Hiromi Muramatsu<sup>2</sup>, Subba R. Nallagatla<sup>3</sup>, Philip C. Bevilacqua<sup>3</sup>, Lauren H. Sansing<sup>4</sup>, Drew Weissman<sup>1</sup> and Katalin Kariko<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, <sup>2</sup>Department of Neurosurgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA,

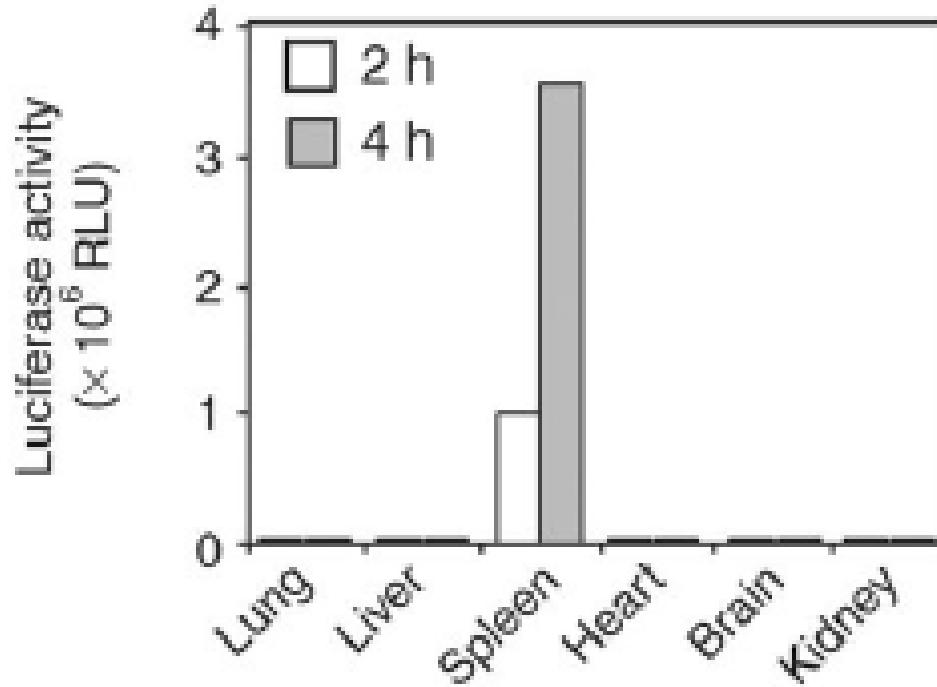
<sup>3</sup>Department of Chemistry, Pennsylvania State University, University Park, PA and <sup>4</sup>Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA



**ARNm avec uridines non modifiées active Protéine Kinase ARN-dépendante (PKR) qui phosphoryle le facteur d'elongation de la traduction eIF-2alpha et ralentit la traduction**  
**ARNm avec pseudouridines n'active pas PKR = augmentation traduction**

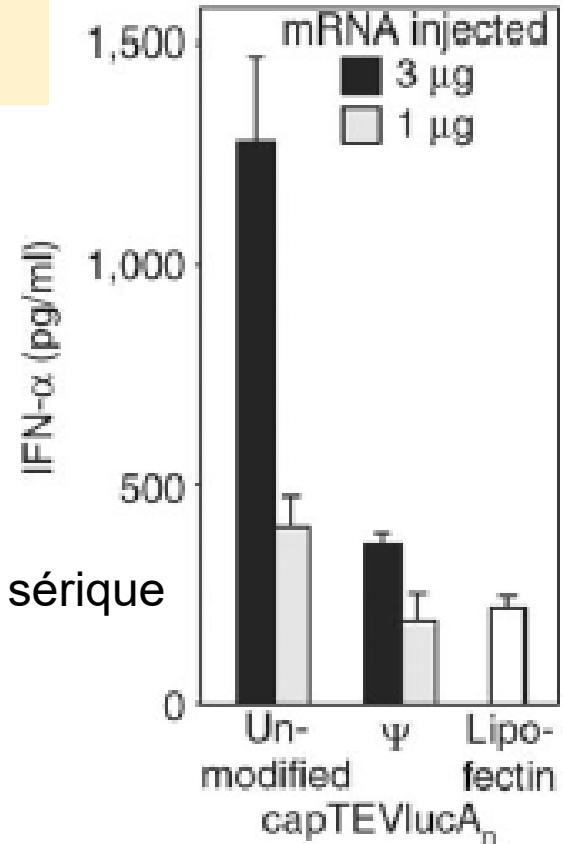


# Optimisation IVT-ARNm (2): diminuer l'immunogénicité = « Immunosilencing »



Après injection IV, capture de l'ARNm essentiellement par la rate

Injection IV ARNm chez la souris



Méthode utilisée par BioNTech et Moderna

Alternative CureVac: ingénierie de séquence avec optimisation vers usage de codons sans Uridine

Car ce nucléoside est au cœur de la reconnaissance par TLR7 et TLR8 (Heil F et coll. 2004. Science)

# Optimisation IVT-ARNm (3): augmenter l'efficacité traductionnelle et diminuer l'immunogénicité

Éliminer les impuretés/purifier l'ARNm

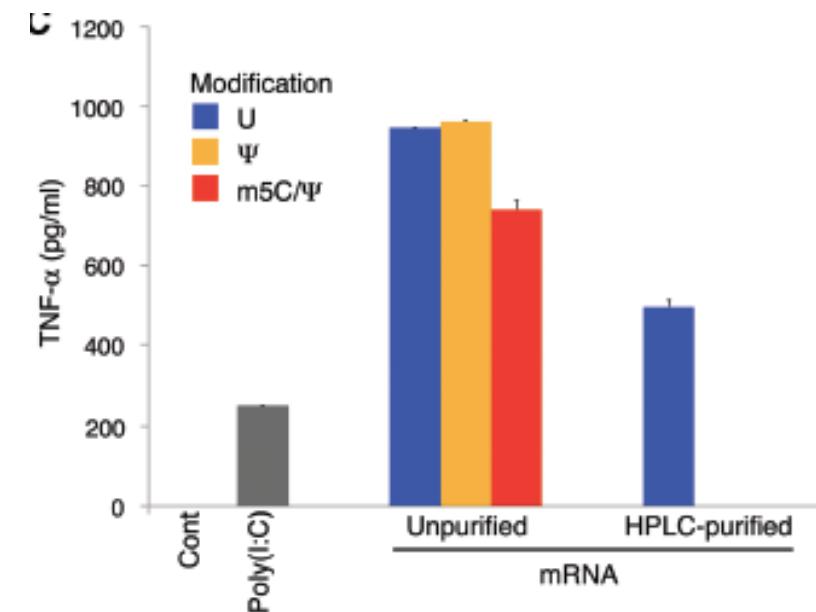
Published online 2 September 2011

Nucleic Acids Research, 2011, Vol. 39, No. 21 e142  
doi:10.1093/nar/gkr695

**Generating the optimal mRNA for therapy:  
HPLC purification eliminates immune activation  
and improves translation of nucleoside-modified,  
protein-encoding mRNA**

Katalin Karikó<sup>1</sup>, Hiromi Muramatsu<sup>1</sup>, János Ludwig<sup>2</sup> and Drew Weissman<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA, <sup>2</sup>Institute of Clinical Chemistry and Pharmacology, University of Bonn, Bonn, Germany and <sup>3</sup>Department of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA, USA



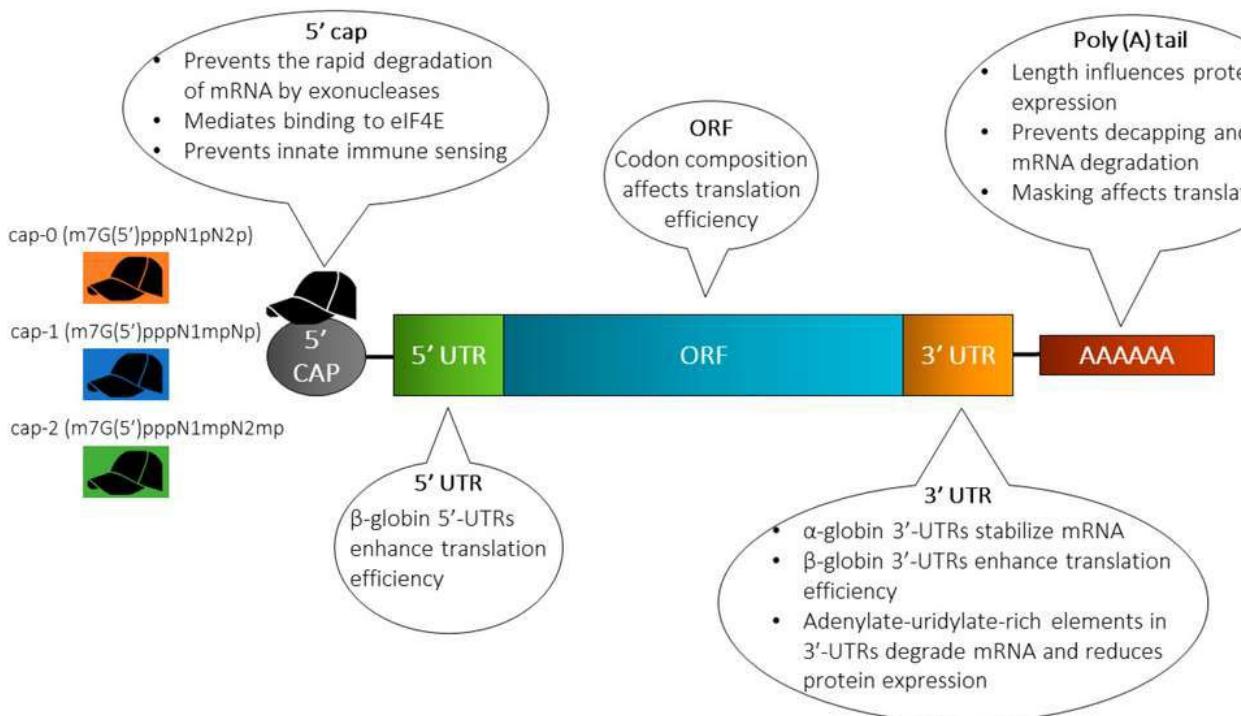
# Optimisation IVT-ARNm (4): délivrer efficacement dans les cellules = galénique dérivée des liposomes



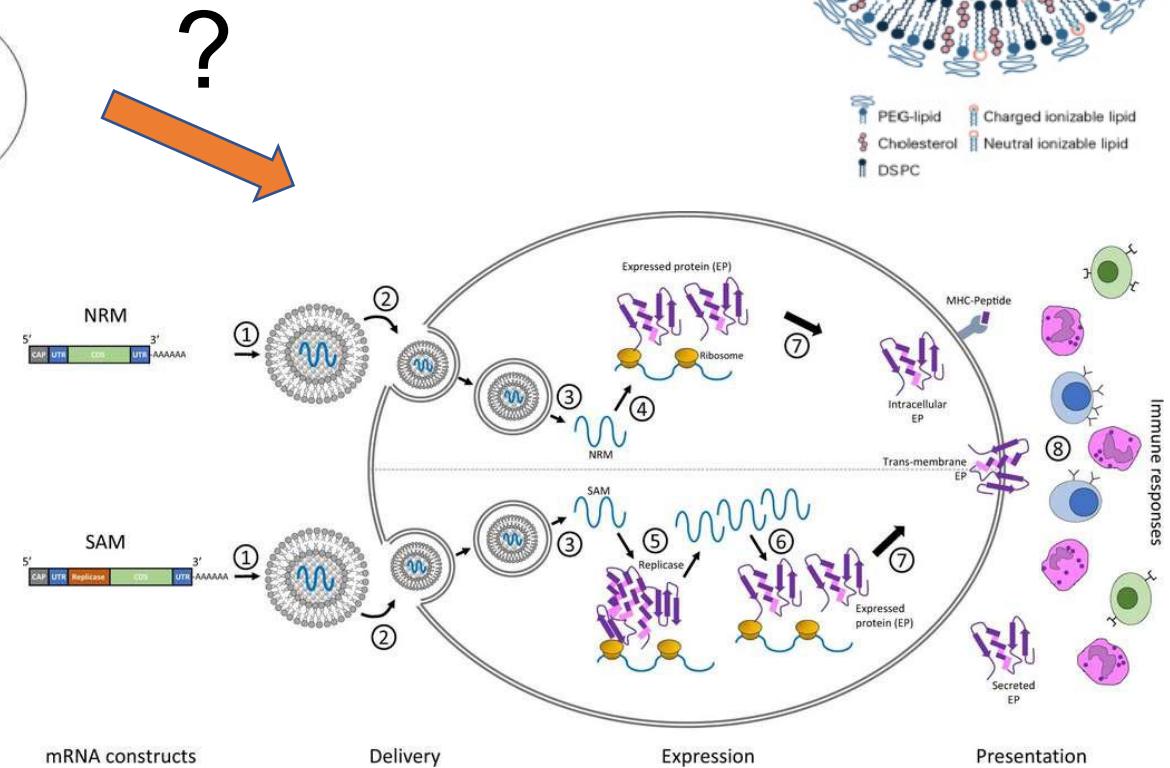
Review

## Nanomaterial Delivery Systems for mRNA Vaccines

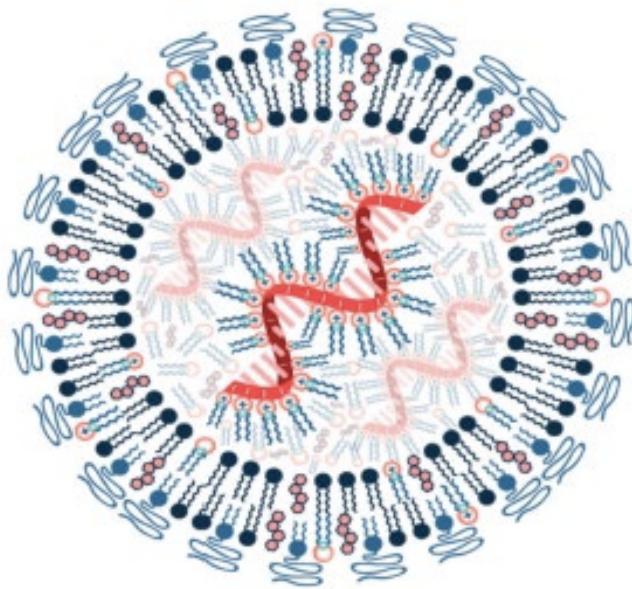
Michael D. Buschmann <sup>1,\*</sup> Manuel J. Carrasco <sup>1</sup> Suman Alishetty <sup>1</sup>, Mikell Paige <sup>2</sup>,  
Mohamad Gabriel Alameh <sup>3</sup> and Drew Weissman <sup>4</sup>



Molécule ARNm optimisée  
Dernière étape = pénétration cellule cible  
Nanoparticules lipidiques (NPL)



# Optimisation IVT-ARNm (4): structure / fonction des NPL



PEG-lipid      Charged ionizable lipid  
Cholesterol      Neutral ionizable lipid  
DSPC

Structure nanoparticules lipidiques (NPL) très élaborée observée par Cryo EM (Kulkami JA et coll. 2018. ACS Nano):

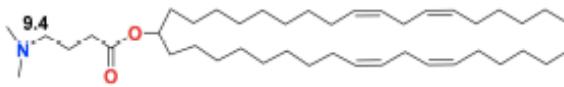
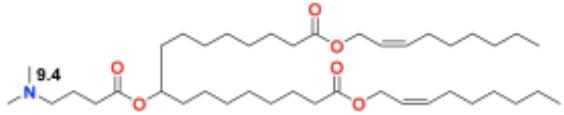
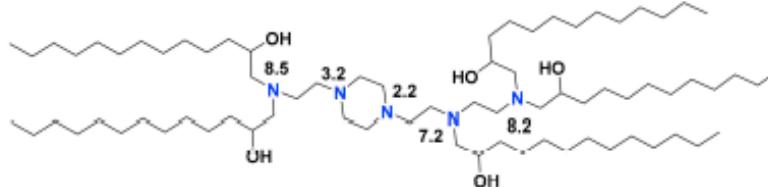
**-1-10 copies d'ARNm dans la lumière**

-ARNm lié à des molécules de lipides ionisables présentes au cœur de la nanoparticule

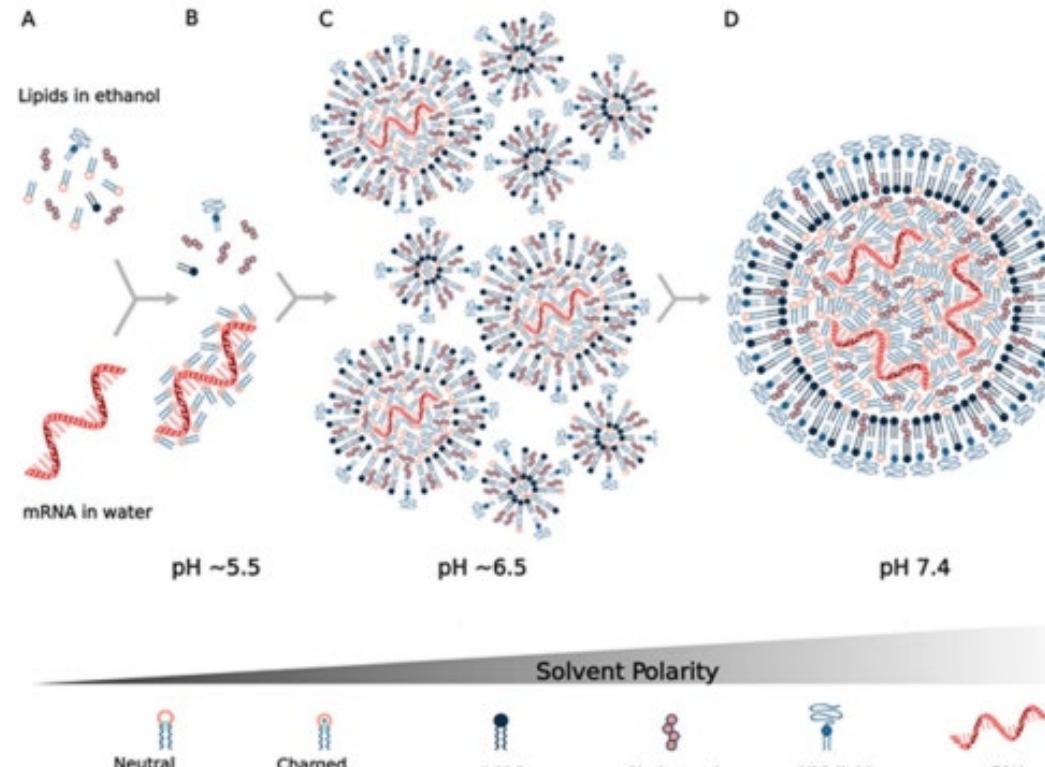
-En surface PEG-lipides (interaction avec la surface cellulaire)

-Double feuillet lipidé= DSPC (Disteraoylphosphatidylcholine + cholestérol)

-Lipides ionisables un peu partout

Name	Ionizable Lipid Structure and Theoretical pKas	TNS pKa
MC3 [92]		6.4
Lipid 319 [68]		6.38
C12-200 [103]		6.96

# Optimisation IVT-ARNm (4): structure / fonction des NPL



## Assemblage du complexe NPL—ARNm

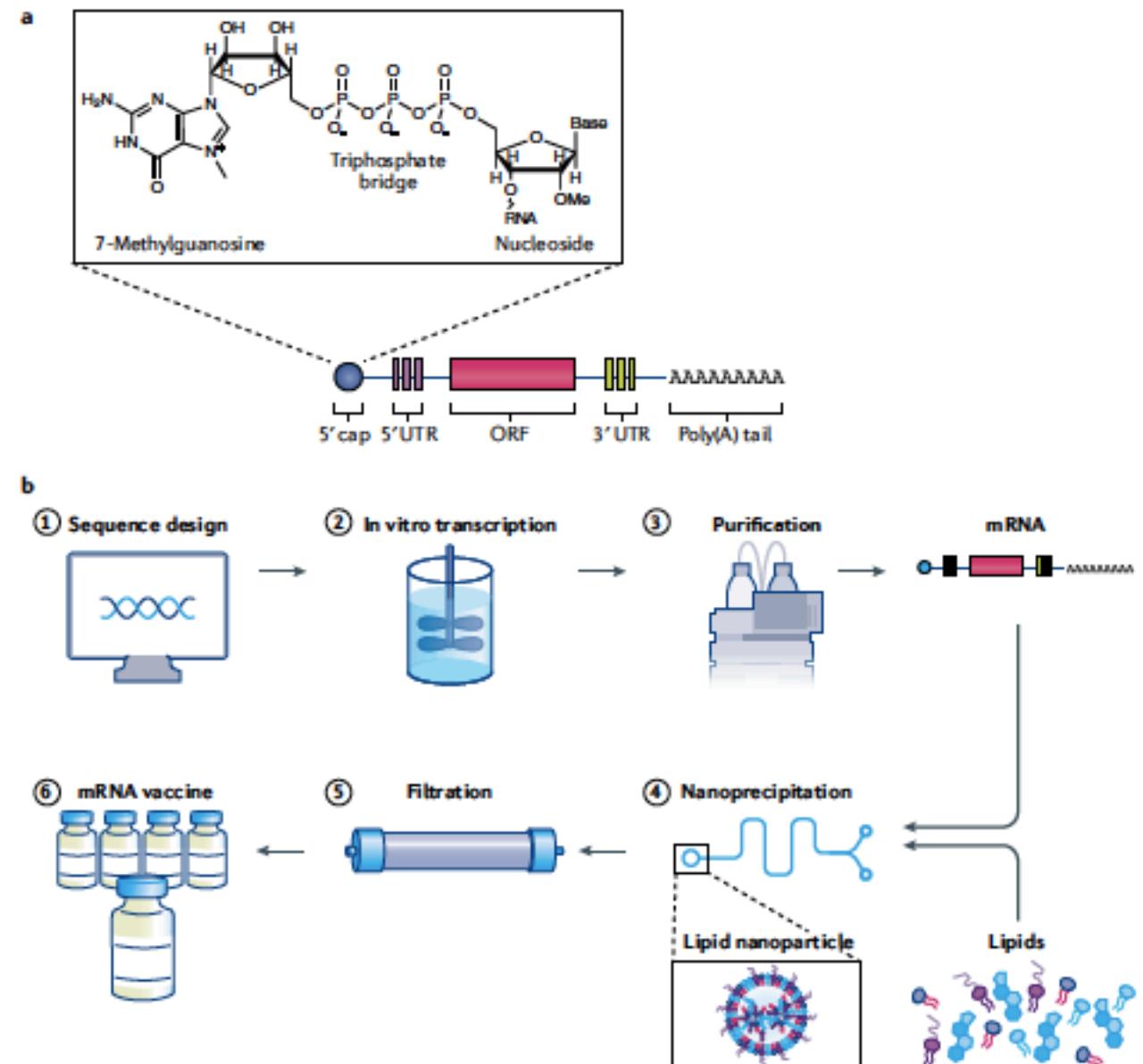
- (A) Mélange rapide (microfluidique/mixer) des 4 lipides constitutifs (Lipides ionisables, DSPC, cholesterol, PEG lipides) dans solution aqueuse à pH4
- (B) Élévation pH à 5,5, lipides rencontrent la phase aqueuse, sont protonés
- (C) lipides ionisables se lient électrostatiquement aux radicaux phosphates du squelette de l'ARNm. Hydrophobicité crée mène à la fermeture des vésicules sur ARNm
- (D) Élévation du PpH à 7,4 consolide le processus d'encapsulation-fusion

# Optimisation IVT-ARNm: en route pour la vaccination...

## REVIEWS

mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation

Namit Chaudhary<sup>1</sup>, Drew Weissman<sup>2</sup> and Kathryn A. Whitehead<sup>1,3</sup>



# Optimisation IVT-ARNm: en route pour la vaccination...

2017...

*Nature*. 2017 March 09; 543(7644): 248–251. doi:10.1038/nature21428.

## Zika virus protection by a single low dose nucleoside modified mRNA vaccination

**Norbert Pardi<sup>1,\*</sup>, Michael J. Hogan<sup>1,\*</sup>, Rebecca S. Pelc<sup>2</sup>, Hiromi Muramatsu<sup>1</sup>, Hanne Andersen<sup>3</sup>, Christina R. DeMaso<sup>2</sup>, Kimberly A. Dowd<sup>2</sup>, Laura L. Sutherland<sup>4</sup>, Richard M. Scearce<sup>4</sup>, Robert Parks<sup>4</sup>, Wendeline Wagner<sup>3</sup>, Alex Granados<sup>3</sup>, Jack Greenhouse<sup>3</sup>, Michelle Walker<sup>3</sup>, Elinor Willis<sup>5</sup>, Jae-Sung Yu<sup>4</sup>, Charles E. McGee<sup>4</sup>, Gregory D. Sempowski<sup>4</sup>, Barbara L. Mui<sup>6</sup>, Ying K. Tam<sup>6</sup>, Yan-Jang Huang<sup>7</sup>, Dana Vanlandingham<sup>7</sup>, Veronica M. Holmes<sup>1</sup>, Harikrishnan Balachandran<sup>8</sup>, Sujata Sahu<sup>8</sup>, Michelle Lifton<sup>8</sup>, Stephen Higgs<sup>7</sup>, Scott E. Hensley<sup>5</sup>, Thomas D. Madden<sup>6</sup>, Michael J. Hope<sup>6</sup>, Katalin Karikó<sup>9</sup>, Sampa Santra<sup>8</sup>, Barney S. Graham<sup>10</sup>, Mark G. Lewis<sup>3</sup>, Theodore C. Pierson<sup>2</sup>, Barton F. Haynes<sup>4</sup>, and Drew Weissman<sup>1</sup>**

# Emergence d'un modèle de contrôle des émergences virales

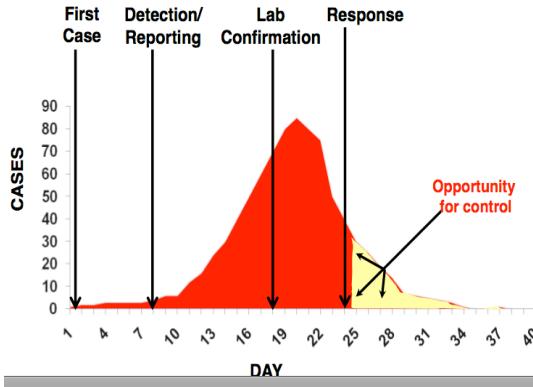
**Principal objectif initial = identifier le pathogène émergent, caractériser et bloquer sa chaîne de transmission = ENDIGUEMENT = Implique combinaison de:**

- Diagnostic précoce par outils adaptés et robustes au plus près des patients
- Alerte immédiate, précision mode de contamination et efficacité de transmission = modélisation développement précoce épidémie
- Mise en place claire et ferme mesures d'endiguement adaptées au type de transmission = éviter constitution de « clusters dynamiques » = mesures barrières + confinement précoce si nécessaire
- Importance introduction socio-anthropologie dans analyse, communication, éducation

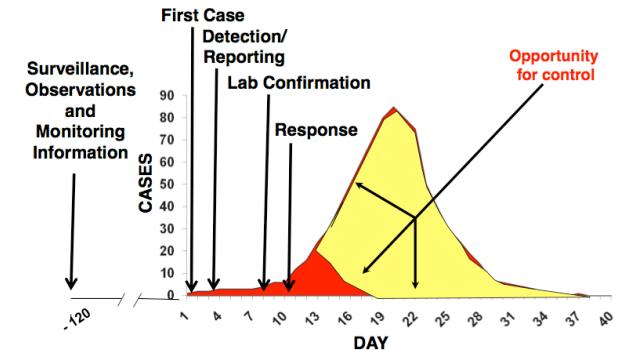
## **Mise en place immédiate de programmes de développement sérothérapie (mAb) et vaccins**

- Recherche de traitements – éventuellement « repositionnés » – peuvent demeurer seule ressource sans vaccin (VIH, VHC)

**« Graal » = vaccin développé dans temps pandémique...**

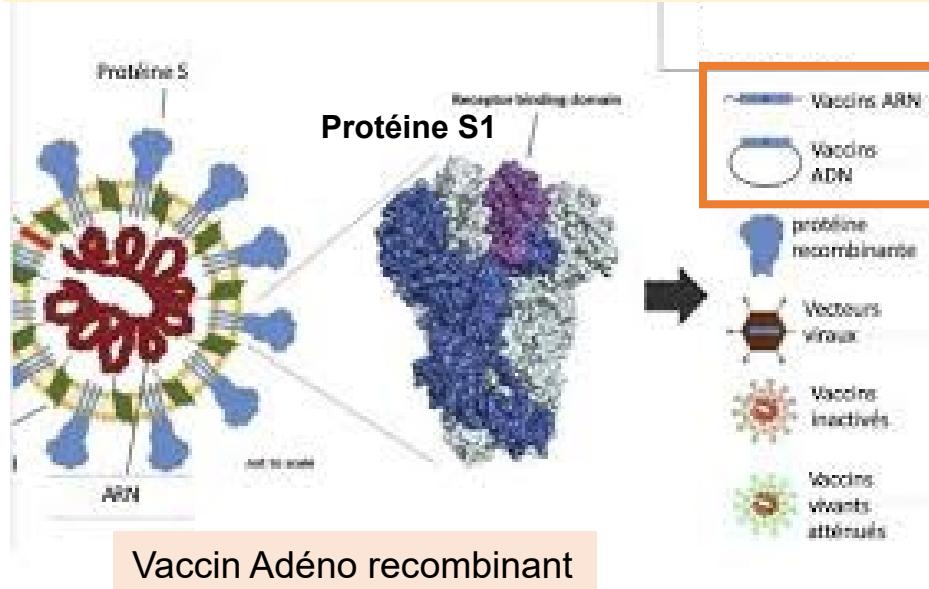


Reconnaissance et alerte précoce essentielles  
Objectif: tuer la pandémie potentielle dans l'oeuf

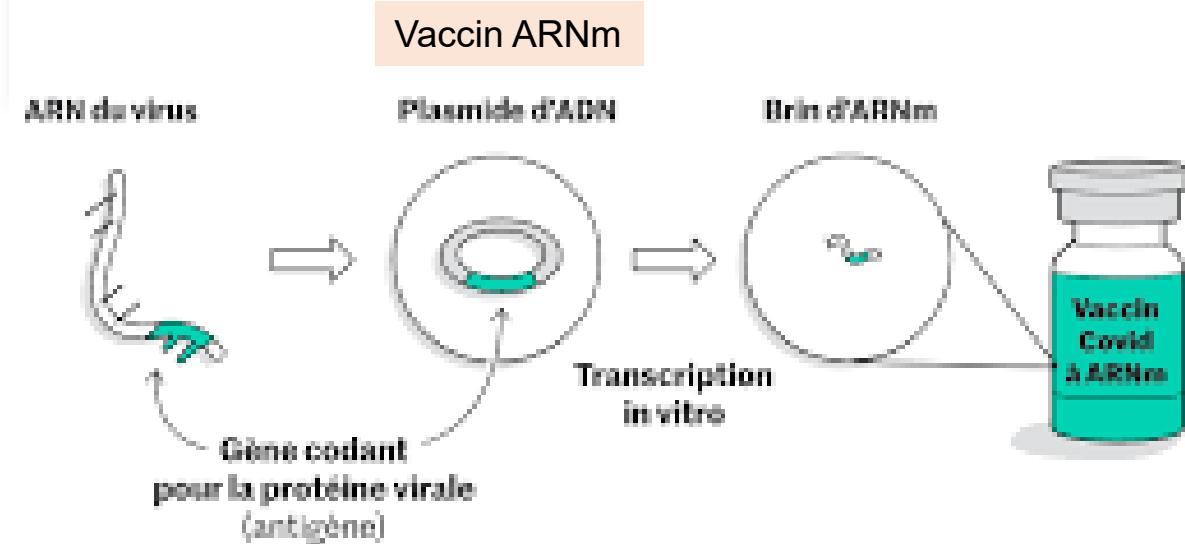
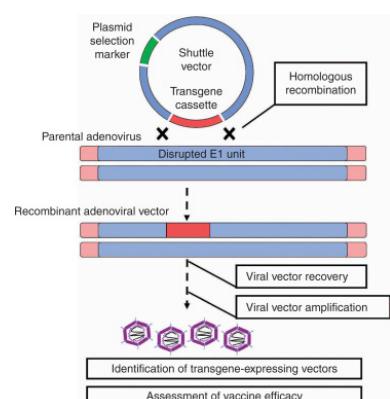


# Plateformes de développement de vaccins contre les pandémies virales – Covid-19

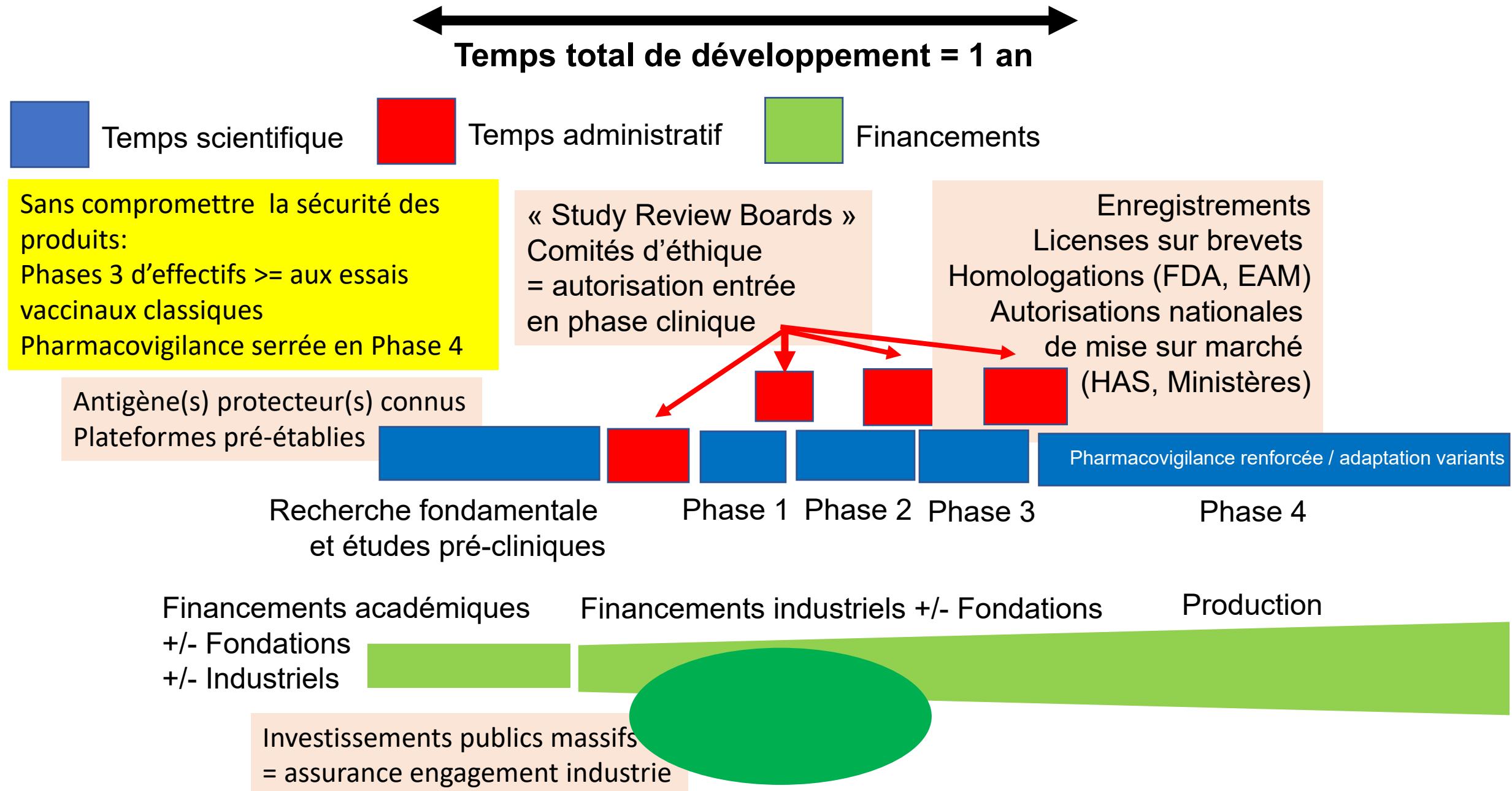
## Principales stratégies proposées



Protéine S déjà connue comme antigène protecteur majeur de SARS-CoV (SRAS, 2002-03)  
Quid si antigène protecteur inconnu au début de la pandémie ?



# Mise au point / évaluation / production d'un vaccin dans le temps d'une pandémie

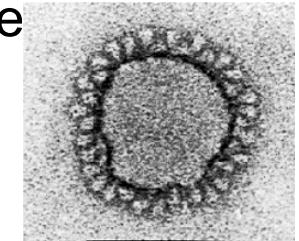


En moins d'un an, deux vaccins anti-Covid-19 sur le marché, tous deux exprimant protéine spicule de SARS-CoV-2, cible dominante de l'immunité protectrice (parmi 200 candidats):

Vaccins adénovirus recombinant(s)

Vaccins ARNm

Avantages: développement rapide, génération de titres d'anticorps IgG au niveau induit par l'infection naturelle, dont solides titres anticorps neutralisants



SARS-CoV-2

Vaccination ARNm s'est imposée par efficacité protectrice, et tolérance sensiblement supérieures

## **Solide protection contre formes graves Covid-19 (sujets âgés, co-morbidités)**

Entre 500 000 et 1 million d vies sauvées jusqu'à présent en Europe

Systèmes de santé préservés de l'asphyxie

Économies préservées de la paralysie qu'auraient pu causer des confinements stricts et récurrents

Vaccination a clairement permis d'engager au plus tôt une transition pandémo-endémique

Au moins dans les population efficacement vaccinées, permettant de « vivre avec le virus »

Objectif encore lointain pour Afrique et pays d'Asie du Sud vaccinés à moins de 20%

= égoïsme des pays nantis

= incitation pour l'Afrique à développer souveraineté vaccinale et thérapeutique

EMBO Molecular Medicine | 14: e16287 | 2022  
Commentary

EMBO  
Molecular Medicine

Strengthening vaccines and medicines manufacturing capabilities in Africa: challenges and perspectives

AbdulRahman A Saied<sup>1,2,\*</sup>, Asmaa A Metwally<sup>3</sup>, Manish Dhawan<sup>4,5</sup>,  
Om Prakash Choudhary<sup>6</sup> & Hani Aish<sup>7,8,9,10</sup>

The EMBO Journal (2020) 39: e107227  
Editorial

Survival of the Wealthiest?  
Michele Garfinkel<sup>1,\*</sup>, Philippe J Sansonetti<sup>2,3</sup> & Bernd Pulverer<sup>4,\*\*</sup>

THE  
EMBO  
JOURNAL

**Éradication de SARS-CoV-2 ? = impossible:** aucune case cochée du cahier des charges »

= laisse marge de manœuvre significative au « génie du virus »

= situation instable - vagues successives écrasées - constituant profil endémique Covid-19 en régime vaccinal (2 ans de recul) + risque reprise pandémique par variant d'échappement éventuellement issu constitution réservoir animal (Montagutelli X et coll. 2022. Embo Mol Med ; Wei C et coll. 2021. J Genet Genomics)

### Raisons principales:

**-Transition pandémo-endémique loin de concerner toute la planète**

**-Limites application des mesures barrières** = haute transmissibilité aérienne, grande fréquence portage asymptomatique = modèle SRAS inapplicable = modèle « 0 Covid » intenable...

**-Limites vaccins actuels** à contrôler portage / circulation virale = « **vaccin anti-maladie** » + limites mémoire immunitaire induite nécessitant rappels réguliers (vaccin muqueux associé ?)

**Élimination ? = possible en théorie** par combinaison solide couverture vaccinale soutenue (y compris enfants) / infections naturelles bénignes et maintien mesures barrières raisonnées

$R_t$  Omicron = 10, donc taux couverture vaccinale planétaire pour élimination =  $1-1/R_t = 90\%$  ! = rougeole

Editorial



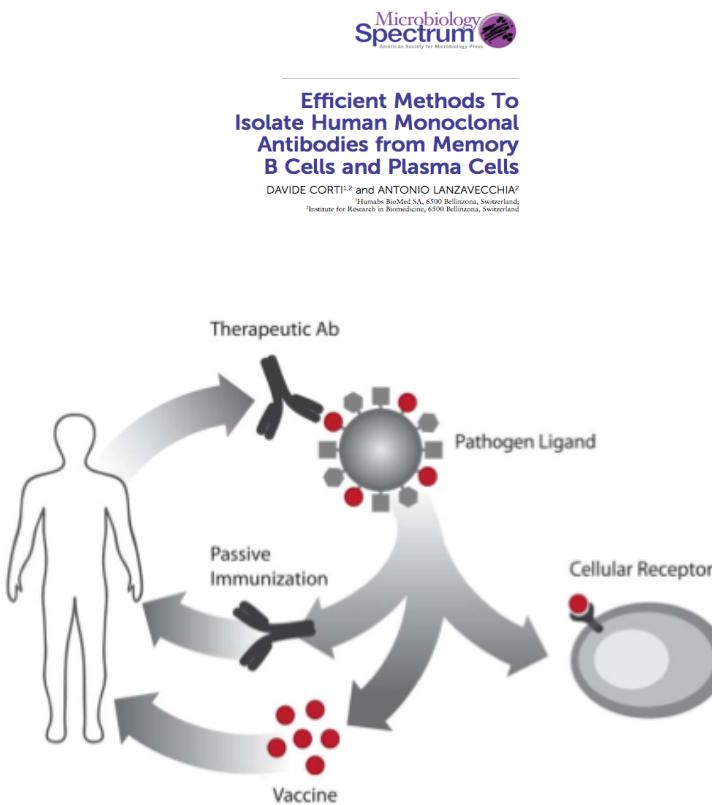
COVID-19 vaccination, time for a second breath?

Christiane E Gerke<sup>1</sup>, Bernd Pulverer<sup>2</sup> & Philippe J Sansonetti<sup>3,\*</sup>

**En pratique ? OMS pas près de « siffler » l» la fin de « L'Urgence de Santé Publique de Portée Internationale »...**

# Vaccination ARNm contre agents infectieux au-delà de SARS-CoV2

**Identification « rapide »  
antigènes protecteurs  
+ récepteur  
+ sérothérapie**



Funding source	Name	Target	Vaccine type	Route of administration	Clinical trial phase	Clinical trial identifier
Moderna	mRNA-1647	CMV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase II	NCT04232280, NCT03382405
Moderna	mRNA-1443	CMV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03382405
Moderna	mRNA-1893	Zika	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT04064905
Moderna	mRNA-1325	Zika	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03014089
Moderna	mRNA-1653	hMPV/PIV3	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT04144348, NCT03392389
Moderna	mRNA-1345	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT04528719
Moderna, Merck	mRNA-1777(V171)	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Moderna, Merck	mRNA-1172(V172)	RSV	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Moderna	mRNA-1851 (VAL-339851)	Influenza A (H7N9)	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03345043
Moderna	mRNA-1440 (VAL-506440)	Influenza A (H10N8)	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03076385
Moderna	mRNA-1010	Influenza A (H1N1, H3N2), influenza B (Yamagata lineage, Victoria lineage)	Unknown	Intramuscular	Phase I/II	NCT04956575
Translate Bio, Sanofi	MRT5400	Influenza A (H3N2)	Unknown	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Translate Bio, Sanofi	MRT5401	Influenza A (H3N2)	Unknown	Intramuscular	Phase I	Unregistered
Moderna	mRNA-1944	Chikungunya	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03829384
Moderna	mRNA-1388 (VAL-181388)	Chikungunya	Nucleoside-modified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03325075
CureVac	CV7201	Rabies	Unmodified mRNA complexed in RNAactive	Intradermal, intramuscular	Phase I	NCT02241135
CureVac	CV7202	Rabies	Unmodified mRNA-LNP	Intramuscular	Phase I	NCT03713086
GSK	GSK3903133A	Rabies	Self-amplifying mRNA in cationic nanoemulsion	Intramuscular	Phase I	NCT04062669

CMV: cytomegalovirus; GSK: GlaxoSmithKline; HIV: human immunodeficiency virus; hMPV: human metapneumovirus; LNP: lipid nanoparticle; PIV3: parainfluenza

# Contrôle des pandémies virales: quand résilience rime avec science...

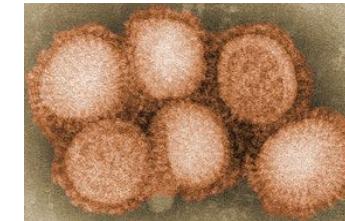
-1918-19 = grippe espagnole : “*The most astonishing thing about the pandemic was the complete mystery which surrounded it. Nobody seemed to know what the disease was, where it came from, or how to stop it*”.  
(George A. Soper. The lessons of a pandemic. *Science*, May 1919)

1933: P Laidlaw et coll (UK): transmission de la grippe homme - furet et furet - furet + convalescents protégés contre infection !!!

1935: W Smith et coll. (UK) cultivent le virus sur œuf embryonné, identifiable par effet cytopathogène puis microscopie électronique

1944-45: J Salk (USA) développe le premier vaccin inactivé anti-grippe pour US Army en Europe

1970 - : premiers antiviraux: Ribavirine puis Oseltamivir (Tamiflu<sup>R</sup>)



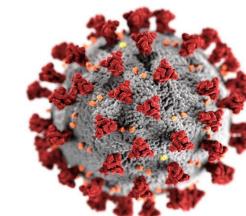
Virus Influenza



-2019- ? = Covid-19: Il fallut quelques jours par séquençage profond de nouvelle génération et analyse bio-informatique pour identifier la présence d'un nouveau Coronavirus, SARS-CoV-2, responsable épidémie pneumopathies atypiques en Chine, obtenir séquence complète génome et un diagnostic par RT-qPCR  
Quelques semaines pour cultiver SARS-CoV-2, développer sérologie + neutralisation  
Moins d'un an pour mettre au point, évaluer cliniquement et mettre à disposition des sérothérapies (mAb) et vaccins de toute nouvelle technologie (mARN)

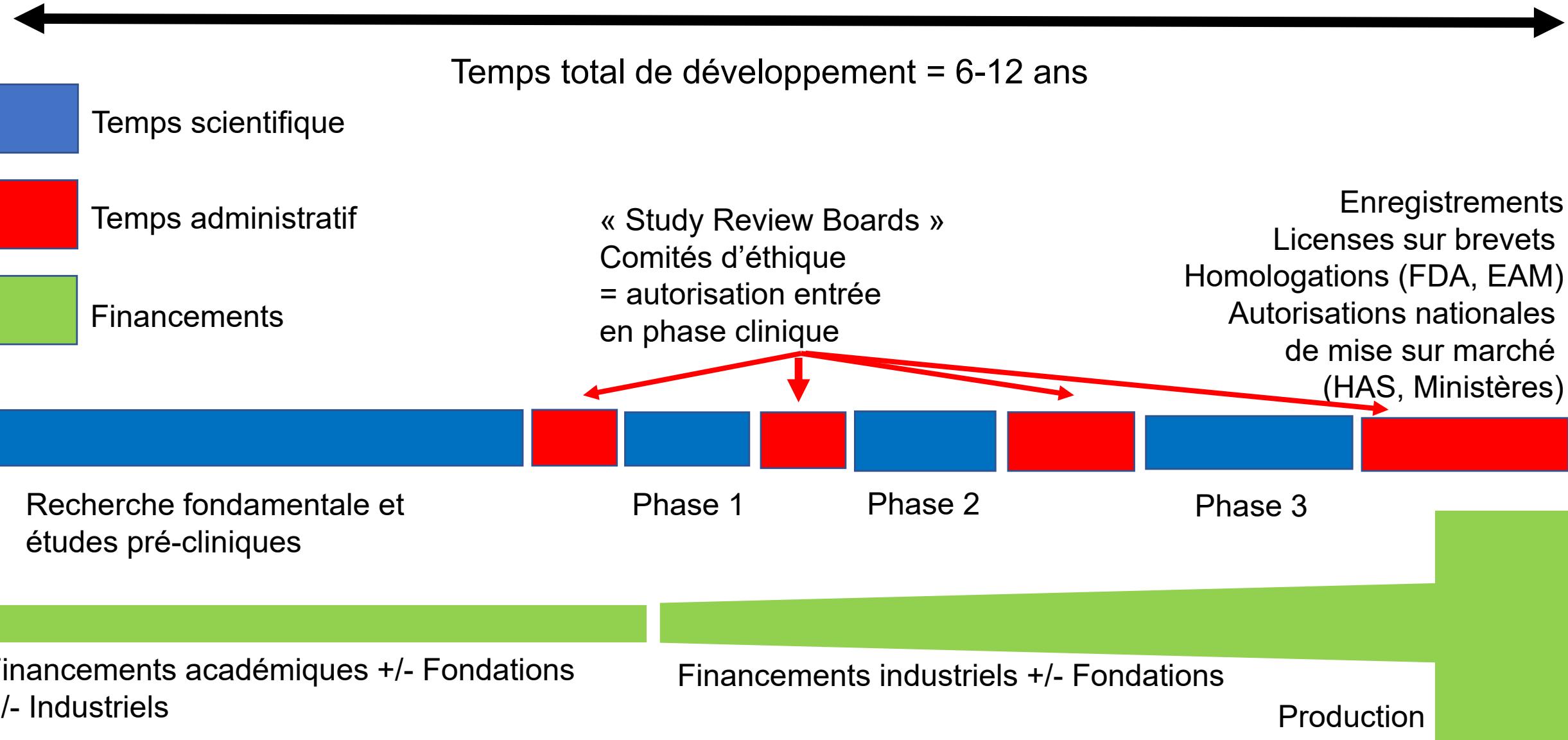
= vaccin dans temps pandémie

Moins de 2 ans pour développer (au moins) un traitement efficace:  
Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid<sup>R</sup>) / 15 ans Trithérapies anti-VIH...



SARS-CoV-2

# Paradigme « classique » de mise au point / évaluation / production d'un nouveau vaccin

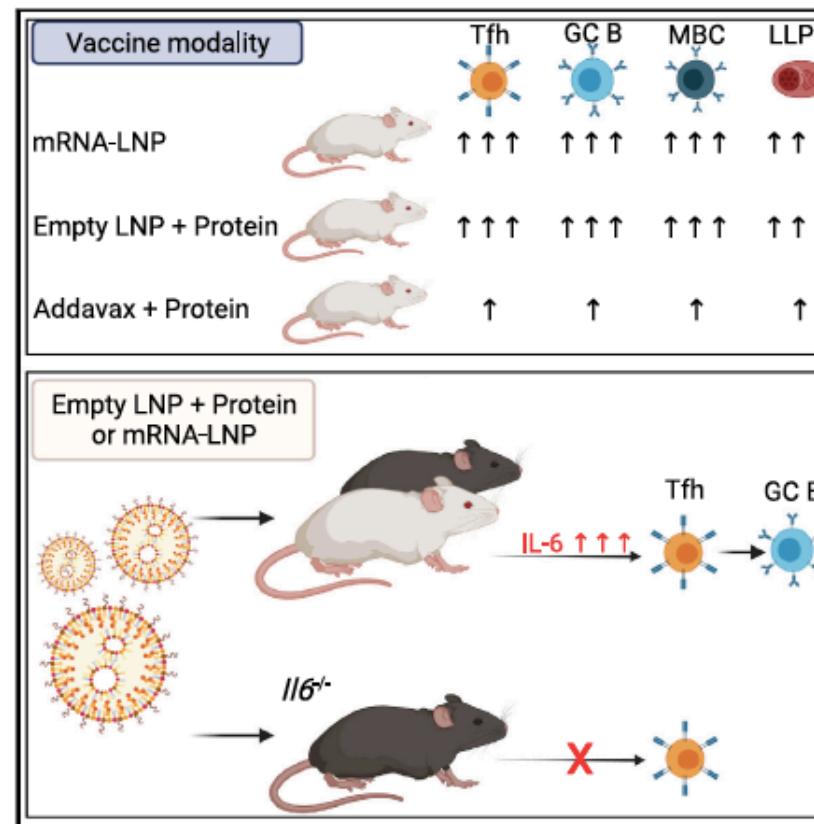


## Les LNP sont immunoajuvantes (B &amp; T)

Article

**Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses**

Mohamad-Gabriel Alameh,<sup>1,10</sup> István Tombácz,<sup>1,10</sup> Emily Bettini,<sup>2,10</sup> Katlyn Lederer,<sup>2</sup> Sonia Ndeupen,<sup>3</sup> Chutamath Sittplangkoon,<sup>4</sup> Joel R. Wilmore,<sup>5</sup> Brian T. Gaudette,<sup>5</sup> Ousamah Y. Soliman,<sup>1</sup> Matthew Pine,<sup>1</sup> Philip Hicks,<sup>2,6</sup> Tomaz B. Manzoni,<sup>2</sup> James J. Knox,<sup>5</sup> John L. Johnson,<sup>5</sup> Dorottya Laczkó,<sup>1</sup> Hiromi Muramatsu,<sup>1</sup> Benjamin Davis,<sup>1</sup> Wenzhao Meng,<sup>5</sup> Aaron M. Rosenfeld,<sup>5</sup> Shirin Strohmeier,<sup>7</sup> Paulo J.C. Lin,<sup>8</sup> Barbara L. Mui,<sup>8</sup> Ying K. Tam,<sup>8</sup> Katalin Karikó,<sup>1,9</sup> Alain Jacquet,<sup>4</sup> Florian Krammer,<sup>7</sup> Paul Bates,<sup>2</sup> Michael P. Cancro,<sup>5</sup> Drew Weissman,<sup>1</sup> Eline T. Luning Prak,<sup>5</sup> David Allman,<sup>5</sup> Botond Z. Igártó,<sup>3</sup> Michela Locci,<sup>2,\*</sup> and Norbert Pardi<sup>1,11,\*</sup>



# Optimisation IVT-ARNm: en route pour la vaccination...

