

> et d'une queue hydrophobe), qui ne sont pas du tout inflammatoires.

Pourquoi ces systèmes de vectorisation à base de polymères amphiphiles ne sont pas inflammatoires, et pourquoi les nanoparticules lipidiques utilisées dans les vaccins le sont ?

Dans les cellules, l'ADN est dans le noyau, l'ARN dans le cytoplasme. Et le système de détection des ARN exogènes se trouve non pas dans le cytoplasme (il y détecterait alors tous les ARN cellulaires), mais dans les endosomes, les vésicules *via* lesquelles les cellules se nourrissent (la membrane cellulaire se creuse jusqu'à se refermer sur elle-même, puis la vésicule ainsi formée – un endosome –, se détache et poursuit sa route dans le cytoplasme).

La cellule détecte les ARN exogènes ainsi ingérés à l'aide de protéines nommées TLR nichées dans la membrane interne des endosomes. Lorsqu'elles rencontrent un ARN étranger, les protéines TLR produisent des signaux de danger qui déclenchent l'expression de cytokines, de petites molécules que la cellule libère et qui produisent une inflammation en activant une réaction immunitaire innée, c'est-à-dire non spécifique de l'ARN exogène rencontré.

Aussi, pour la vaccination, l'idée est d'utiliser des systèmes lipidiques qui font entrer les ARN dans les endosomes, afin que ces derniers stimulent les TLR et déclenchent la production de cytokines pro-inflammatoires, de manière à attirer le système immunitaire sur le site d'injection. De même, le système de détection des ADN étrangers est non pas dans le noyau, mais dans le cytoplasme. Nos vaccins à ADN sont donc conçus pour que l'ADN soit libéré directement dans le cytoplasme afin d'y déclencher une réaction immunitaire.

En revanche, pour les ARN thérapeutiques, on utilise un système de vectorisation à base de polymères qui introduit l'ARN directement dans le cytoplasme. On contourne ainsi tous les commutateurs de l'immunité innée situés dans les endosomes. Par cette méthode, que nous avons brevetée en 2015, nous avons réussi à produire des protéines de façon non inflammatoire chez l'animal. Nous sommes d'ailleurs les seuls à savoir ainsi produire des anticorps monoclonaux d'intérêt thérapeutique directement chez l'individu.

Contre quelles maladies cette méthode serait-elle envisageable ?

Elle est potentiellement applicable dans différentes pathologies, pour exprimer des anticorps soit contre des virus ou des bactéries lors de maladies infectieuses, soit contre des cibles intracellulaires dans le cadre d'un traitement contre le cancer, par exemple.

Concernant les maladies infectieuses comme le Covid-19, un problème de la vaccination est que son efficacité dépend de l'état du système immunitaire de l'individu vacciné. S'il est peu efficace, il y a un risque qu'il ne soit pas capable de produire des anticorps, par exemple contre la protéine S du coronavirus dans le cas de la vaccination contre le Covid-19. En revanche, si l'on connaît déjà un anticorps neutralisant – un anticorps qui empêche l'agent pathogène de s'introduire dans les cellules –, comme c'est le cas avec le SARS-CoV-2, notre système de vectorisation non inflammatoire peut aider l'organisme à produire cet anticorps (l'ARN introduit est alors l'ARN messager qui code l'anticorps) et même des cocktails d'anticorps pour neutraliser le virus initial et ses variants.

Le principe est le même que celui utilisé pour traiter Donald Trump quand, ayant contracté le Covid-19, il a reçu l'injection d'un cocktail expérimental d'anticorps ciblant la protéine S. Mais au lieu que les anticorps soient produits par une lignée cellulaire de hamster cultivée dans des fermenteurs de 1 000 litres



Contre le sida, la piste d'anticorps produits par ARN thérapeutique paraît plus prometteuse que le vaccin

en inox, notre idée est que ce soient directement les cellules musculaires de la personne qui les expriment, ce qui peut être très rapide. En trois heures, les cellules du muscle où a eu lieu l'injection expriment les anticorps.

Comment un tel système pourrait agir contre un cancer ?

L'idée est d'exprimer des anticorps qui ont des cibles connues dans la tumeur, au lieu d'injecter directement les anticorps déjà synthétisés, comme c'est le cas dans les immunothérapies actuelles. En particulier, il n'est pas rare que les cellules tumorales contrôlent le système immunitaire : elles produisent à leur