

L'ARN messenger de Moderna : une révolution thérapeutique

Par Stéphane BANCEL
Directeur général de Moderna

Moderna est un des précurseurs de l'ARNm, une technologie médicale sur laquelle elle travaille depuis plus de 10 ans, avec aujourd'hui 43 programmes de dont 34 sont en phase d'essai clinique. Au cours des cinq prochaines années, Moderna prévoit de lancer jusqu'à 15 nouveaux produits répondant à des besoins médicaux non satisfaits importants.

L'ARNm est une technologie thérapeutique qui donne des instructions aux cellules du corps humains, pour que ces dernières fabriquent la protéine qui permettra de lutter contre un pathogène dans le cadre d'un vaccin, avant d'être rapidement éliminé par l'organisme.

Moderna : une biotech révélée par le Covid-19

Créée en 2010, Moderna est une biotech de la santé basée à Boston dont la mission est d'apporter le plus grand impact possible aux patients grâce aux médicaments à base d'ARN messenger (ARNm). Elle croit au potentiel de cette technologie et en convainc des financeurs privés et institutionnels : elle lève près de 2,5 milliards de dollars comprenant plusieurs aides du gouvernement américain notamment via la BARDA⁽¹⁾, qu'elle investit pendant 10 ans en recherche et développement, sans produire la moindre solution commerciale. Elle développe en parallèle des partenariats innovants, notamment avec l'Institut Pasteur dès 2015 ainsi qu'avec AstraZeneca, ou encore la DARPA⁽²⁾ en vue de collaborer sur la recherche de traitements pour les maladies infectieuses virales, bactériennes et parasitaires.

En 2020, lorsque la pandémie du Covid-19 se répand sur la planète, Moderna met à profit ses 10 ans de recherche et développement sur l'ARNm et parvient à choisir la séquence ARNm de la protéine Spike du Sars-CoV-2 qui rentrera dans la composition de son vaccin en 48 heures. Il lui faudra 42 jours pour assurer la production du premier lot pour essai clinique de son candidat vaccin. Il s'écoulera au total moins d'un an entre l'éclatement de la pandémie et la mise à disposition du vaccin Spikevax qui obtient une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe le 6 janvier 2021, pour l'immunisation active de la Covid-19, chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

⁽¹⁾ Agence pour la recherche biomédicale avancée et le développement.

⁽²⁾ Agence des projets de recherche avancée de la Défense américaine.

Face à la vitesse d'expansion du virus et ses mutations, Moderna continue à travailler sur l'actualisation de son vaccin pour endiguer la pandémie, et permettre de maintenir des taux d'anticorps neutralisants élevés tout en améliorant l'étendue de l'immunité conférée sur l'ensemble des variants. L'ARN messenger : une technologie de rupture révélée par Moderna

Qu'est-ce que l'ARN messenger ?

L'ARN messenger a été découvert en 1953 par les chercheurs français Jacques Monod, François Jacob et François Gros à l'Institut Pasteur. C'est une molécule porteuse du code génétique de l'ADN qui joue un rôle essentiel dans la production de protéines, permettant au corps humain de fonctionner sans endommager le code génétique original détenu au sein de l'ADN. L'ARNm est présent dans toutes les cellules de notre corps et constitue ainsi un composant essentiel de tous les organismes vivants.

Comme son nom l'indique, l'ARNm est un messenger qui interagit avec d'autres composants dans les cellules de l'organisme pour créer des protéines. Chaque ARNm contient des instructions pour la fabrication d'une protéine spécifique. Lorsque ces instructions sont délivrées, les cellules fabriquent la protéine. Le processus de vaccination consiste alors à injecter des molécules d'ARN dans l'organisme. L'organisme produit la protéine spécifique du virus en question, sur la base des instructions fournies par ces molécules, qui va susciter une réponse immunitaire capable de protéger l'individu contre ce virus.

Une fois sa mission accomplie, l'ARNm s'élimine rapidement de l'organisme. Il ne provoque donc pas de changements permanents et ne modifie en rien l'ADN : dès le troisième jour après l'injection le niveau d'ARNm est minimal, pour devenir indétectable dans l'organisme au bout de 5 jours.

Le potentiel de l'ARN messager : une révélation Moderna

Moderna a été une des premières entreprises de santé dans le monde à avoir compris le potentiel de l'ARNm pour des vaccins.

Les vaccins tels que nous les connaissons jusqu'à aujourd'hui reposaient sur une injection de fragments ou de protéines de pathogènes dans le corps humain pour provoquer une réponse immunitaire adaptée. La révolution liée à la technologie ARNm de Moderna est de permettre aux cellules de l'organisme de fabriquer elles-mêmes les protéines qui généreront une réponse immunitaire à un pathogène donné.

Lors du développement de ces nouveaux vaccins, Moderna a été confrontée à l'instabilité intrinsèque de l'ARNm. Grâce à un travail acharné et des investissements conséquents ces 12 dernières années, les chercheurs de Moderna ont développé une compréhension pointue des réactions conduisant à l'instabilité, à l'inactivation et à la dégradation de l'ARNm. Ces recherches ont conduit au développement de procédés de fabrication conçus pour identifier et atténuer les impuretés lipidiques qui pourraient perturber la traduction de l'ARNm en protéine et réduire la durée de conservation du produit. Les nouveaux contrôles de fabrication ont permis d'améliorer la durée de conservation, l'activité du produit et les températures de stockage.

Moderna a en parallèle développé un moteur de recherche ARNm⁽³⁾. Ce moteur combine des outils numériques de conception de médicaments exclusifs et une installation de production hautement automatisée pour permettre à Moderna de faire progresser les vaccins et les thérapies à base d'ARNm. Les scientifiques peuvent sélectionner n'importe quelle protéine du protéome humain pour la modifier ou concevoir de nouvelles protéines. Toutes les protéines peuvent être conçues pour explorer des voies non encore découvertes.

⁽³⁾ <https://www.modernatx.com/power-of-mrna/modernas-mrna-platform#our-research-engine>

Moderna : le début d'une nouvelle ère médicale

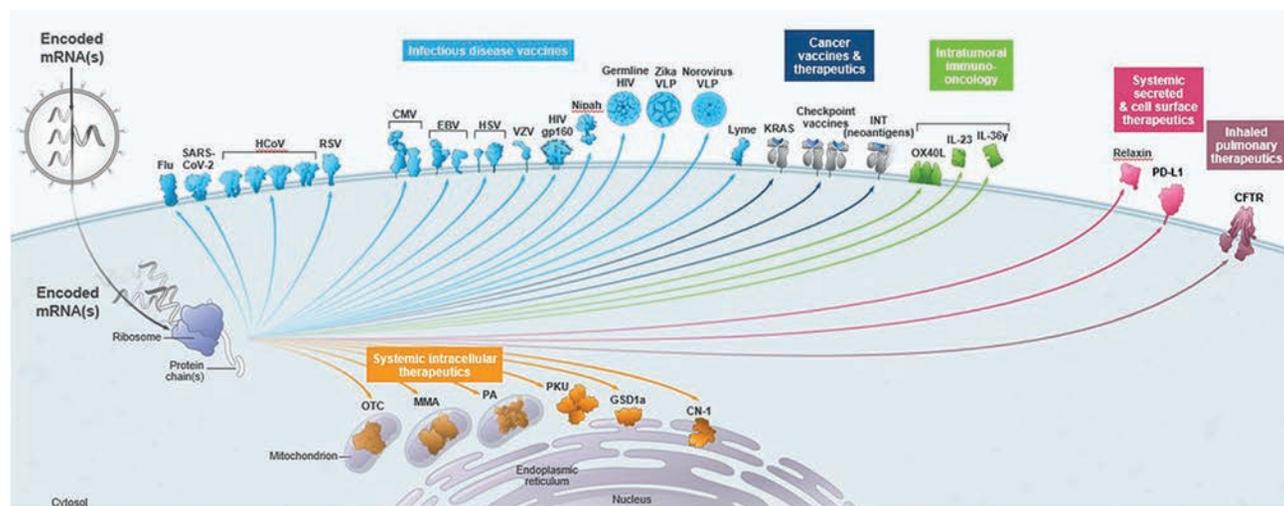
Aujourd'hui Moderna développe une nouvelle génération de médicaments basée sur la technologie ARNm. Sa plateforme compte 43 programmes dont 34 en phase d'essai clinique. Au cours des cinq prochaines années, Moderna prévoit de lancer jusqu'à 15 nouveaux produits répondant à des besoins médicaux non satisfaits importants. L'entreprise prévoit également de faire entrer jusqu'à 50 nouveaux candidats en essais cliniques et ainsi de continuer à étendre le domaine de l'ARNm à de nouvelles applications.

Au-delà des domaines thérapeutiques, la recherche de Moderna inclut l'exploration de nouvelles voies d'administration de l'ARNm. Elle a notamment développé des nanoparticules lipidiques pour une administration systémique, intramusculaire, intra-tumorale ou pulmonaire de l'ARNm.

Les maladies respiratoires

L'approche de Moderna pour alléger le fardeau des infections respiratoires pesant sur les patients et les systèmes de soins, comprend des candidats vaccins contre les principaux agents pathogènes responsables de ces infections. Les infections respiratoires sont l'une des principales causes de décès dans le monde et peuvent être particulièrement sévères chez les personnes les plus fragiles telles que les jeunes, les personnes immunodéprimées et les adultes plus âgés, entraînant un plus grand nombre d'hospitalisations et une mortalité accrue.

Son programme cible 3 des principaux virus responsables des maladies respiratoires infectieuses chez les personnes âgées : le SARS-CoV-2 agent de la Covid-19, le virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial (VRS). Ainsi, elle développe un vaccin nouvelle génération contre la Covid-19 (en phase 3) avec une possibilité de conservation à température de réfrigérateur, un vaccin combiné Covid-19-grippe (pour lequel une phase 3 devrait être prochainement



© 2023 Moderna Therapeutics



initiée), un vaccin combiné Covid-19-grippe-virus respiratoire syncytial (VRS) (en phase 1), un vaccin combiné grippe-VRS (en phase 1) et un vaccin combiné contre les coronavirus humains endémiques (en phase pré-clinique).

Moderna a également initié une stratégie spécifique de lutte contre le virus respiratoire syncytial (VRS)⁽⁴⁾, avec un vaccin (en phase 3) actuellement en cours d'évaluation par l'agence européenne du médicament.

Moderna développe aussi un vaccin quadrivalent contre la grippe saisonnière (en phase 3) ciblant les souches grippales recommandées par l'OMS.

Les cancers

Moderna travaille sans relâche pour développer de nouvelles options ARNm thérapeutiques en oncologie. Le laboratoire développe notamment des médicaments à base d'ARNm qui mobilisent le système immunitaire de l'organisme pour identifier et éradiquer les cellules cancéreuses, de la même manière que le système immunitaire identifie et cible les infections.

La franchise oncologique comprend à ce jour la thérapie néoantigénique individualisée (INT) développée en partenariat avec le laboratoire Merck/MSD. Il est prévu d'étendre le programme de développement INT à d'autres types de tumeurs. En parallèle, Moderna est en train de développer d'autres programmes en oncologie avec des approches différentes tels que des traitements checkpoint et triplet.

Penchons-nous plus particulièrement sur le développement de ces thérapies néo-antigénique individualisées à base d'ARNm : la thérapie néo-antigénique (anticancéreuse) individualisée expérimentale à ARNm est évaluée dans le traitement du mélanome à haut risque de récidive en partenariat avec le laboratoire Merck/MSD. Cette thérapie consiste à activer le système immunitaire de manière que le patient puisse lui-même générer une réponse spécifique à sa propre tumeur⁽⁵⁾. Actuellement en essai clinique de phase 3, Moderna souhaite étendre ce programme à d'autres types de tumeurs. La société a ainsi annoncé d'autres projets de partenariat avec le laboratoire Merck/MSD dans le cadre d'un prochain essai de phase 3 sur le cancer du poumon non à petites cellules. Les deux sociétés prévoient de lancer cet essai dans le courant de l'année.

⁽⁴⁾ Le virus respiratoire syncytial ou VRS est un virus respiratoire saisonnier très contagieux, et l'une des principales causes d'infections des voies respiratoires inférieures chez les nourrissons et les personnes âgées. Il est connu pour être l'agent principal de la bronchiolite chez l'enfant et est à l'origine d'une morbidité particulièrement importante chez les nourrissons et les personnes âgées. Les complications chez l'adulte comprennent : détresse respiratoire, pneumonie, bronchite, hospitalisation, voire décès. Outre l'infection aiguë, le VRS peut exacerber des pathologies sous-jacentes telles que l'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) et peut entraîner un infarctus du myocarde, un accident vasculaire cérébral et un déclin à long terme des fonctions respiratoires.

⁽⁵⁾ Ce candidat vaccin a obtenu la désignation de "Breakthrough Therapy" par la FDA, ainsi que celle de PRIME (Priority Medicine) par l'EMA, sur la base des résultats de la phase 2b.

Moderna continue également à renforcer son portefeuille de solutions grâce à des collaborations stratégiques qui augmentent sa capacité à proposer des options thérapeutiques pour les patients atteints de cancers.

Les virus latents

Un autre pilier de la stratégie de Moderna repose sur le développement de vaccins contre les virus qui après infection restent présents dans notre organisme et sont ainsi « latents ». Lorsqu'il est latent, un virus est présent dans l'organisme, mais à l'état de repos, généralement sans provoquer de symptômes notables. Les virus latents peuvent se réactiver et provoquer des symptômes cliniques en période de stress ou lorsque l'immunité est compromise.

Moderna développe 7 candidats vaccins contre 5 virus responsables d'infections latentes, et 5 sont actuellement en cours d'essais cliniques : deux candidats vaccins sont en cours de développement contre l'Epstein-Barr virus (EBV), le vaccin (en phase 1) pour la prévention de l'infection par le EBV et un vaccin (en phase préclinique) thérapeutique contre les séquelles à long terme de l'EBV, telles que la sclérose en plaques et maladies lymphoprolifératives. Sont aussi en cours de développement, un vaccin contre le cytomégalo virus (CMV) (en phase 3) et deux autres candidats vaccins en phase préclinique, contre l'Herpès et le virus de la varicelle et du zona.

Moderna participe également à plusieurs essais cliniques concernant des vaccins contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et évalue différentes approches. Le candidat vaccin développé en collaboration avec l'IAVI⁽⁶⁾ et la Fondation Bill & Melinda Gates est en essais cliniques de phase 1, comme le vaccin ARNm-1574⁽⁷⁾.

Les virus entériques

Les virus entériques dont les norovirus, sont l'une des principales causes de gastro-entérite aiguë dans le monde, entraînant une morbidité et une mortalité importantes, en particulier chez les jeunes enfants et les adultes plus âgés. Les norovirus sont particulièrement contagieux et sont associés à 18 % de l'ensemble des maladies diarrhéiques dans le monde, entraînant environ 200 000 décès par an.

Moderna a annoncé le développement de candidats pentavalents et trivalents pour le norovirus, sa grande diversité génétique et antigénique imposant par nature un vaccin multivalent.

⁽⁶⁾ L'International Aids Vaccine Initiative (IAVI) est une association de recherche scientifique à but non lucratif.

⁽⁷⁾ L'essai est parrainé et financé par la Division du sida (DAIDS) de l'Institut des allergies et des maladies infectieuses (NIAID) au sein des National Institutes of Health (NIH).

Autres

Le traitement des maladies rares est également un axe important de recherche pour Moderna. Ainsi, au printemps 2023, Moderna a annoncé que son traitement expérimental contre l'acidémie propionique (AP)⁽⁸⁾, entré dans une phase clinique d'escalade de dose afin de déterminer la dose adaptée. Le principe de cette approche : faire produire par l'organisme des protéines manquantes ou déficientes.

Moderna a aussi annoncé en avril 2023, le développement des premiers candidats vaccins antibactériens contre la maladie de Lyme⁽⁹⁾.

⁽⁸⁾ L'AP est une maladie rare causée par un déficit en activité de la propionyl coenzyme A carboxylase. Elle est caractérisée par une dysfonction neurologique et des épisodes de décompensation métabolique mettant le pronostic vital en jeu, et peut être alourdie par une cardiomyopathie.

⁽⁹⁾ Avec environ 120 000 cas de maladie de Lyme signalés chaque année aux États-Unis et en Europe, ce pathogène peut engendrer des éruptions cutanées, de la fièvre, des maux de tête, de la fatigue, des douleurs articulaires, des gonflements, des raideurs et des maux de tête.

Enfin, Moderna s'est engagée d'ici 2025 à conduire des études sur des vaccins ciblant 15 pathogènes identifiés par l'OMS et la CEPI (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations), comme représentant un risque majeur de santé publique, comprenant notamment, la tuberculose, la malaria, les maladies tropicales négligées et les agents pathogènes prioritaires. Cette initiative permettra par ailleurs, d'établir une bibliothèque de vaccins pour être plus réactifs en cas d'émergence d'une épidémie.

Avec des résultats cliniques positifs dans le domaine du cancer, des maladies rares et des maladies infectieuses, Moderna élargit le champ des applications de la technologie ARNm et continue de s'imposer comme un acteur clé de cette révolution thérapeutique.