



**MINISTÈRE
DE L'ÉDUCATION
NATIONALE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Concours externe agrégation

Section : Biochimie-biologie-biotechnologie

Exemple de sujet pour la troisième épreuve d'admissibilité

ÉNONCÉ DU SUJET

L'épopée des vaccins à ARNm : de la luciférase à la protéine Spike.

Depuis plus de deux siècles, les virus sont utilisés comme outils de prévention des infections virales. Depuis la variole et la rage, l'histoire de la vaccinologie s'est inscrite dans les pas de l'histoire de la virologie. Après les découvertes empiriques des premiers vaccins, le développement du génie génétique, de la virologie moléculaire, de la génétique inverse, la manipulation des génomes viraux, leur séquençage à haut débit et leur synthèse chimique, la maîtrise de la culture cellulaire et des méthodes de purification ont considérablement contribué au développement de nouveaux vaccins anti-viraux.

Si l'idée d'utiliser les ARN messagers (ARNm) en tant qu'outil de vaccination n'est pas nouvelle, il aura fallu que la pandémie de COVID-19 touche l'ensemble de la planète pour envisager que ce type de vaccin soit employé comme outil prophylactique en médecine humaine.

L'étude que vous mènerez, sous forme d'une composition structurée, vise à mettre en évidence les différents verrous technologiques, éthiques et sociétaux qui ont dû être levés pour aboutir à une formulation vaccinale reposant sur l'expression d'un ARNm en réponse à son injection dans un organisme animal.

Une attention particulière sera portée à l'analyse rigoureuse des documents.

1. Les expériences fondatrices

Dans un premier temps, des travaux fondateurs en recherche ont démontré la possibilité d'exprimer une protéine à partir de l'injection d'un ARNm dans le muscle d'une souris. L'usage pharmaceutique de l'ARN se heurtait néanmoins à certaines inquiétudes sur les conditions de sa manipulation.

Attendus pour la partie 1 :

- Analyse des figures de l'extrait d'article de Wolff et collaborateurs (Science, 1990) présenté dans le dossier documentaire pour en extraire les conclusions essentielles pour l'utilisation d'ARNm pour l'expression de protéines.
- Discussion des freins technologiques à l'utilisation pharmaceutique d'ARN.

2. L'optimisation chimique des ARNm

Fort de cette étude, le pas à franchir pour transposer l'expression d'une protéine quelconque à celle d'un antigène semblait relativement simple. Cependant, c'était sans compter que les ARN sont dotés eux-mêmes d'un pouvoir immunogène. C'est ici qu'interviennent Katalin Karikó et Drew Weissman, lauréats du prix Nobel de physiologie ou médecine en 2023. Les acides nucléiques peuvent déclencher une forte réaction immunitaire par activation des TLRs (*Toll-like receptors*). L'utilisation de nucléosides modifiés chimiquement a permis de diminuer considérablement l'immunogénicité des ARN. L'optimisation de leur structure a été également cruciale afin d'optimiser les procédés de fabrication de ces molécules.

Attendus pour la partie 2 :

- Présentation de la problématique de l'immunogénicité des ARN.
- Analyse et discussion des expériences présentées pour optimiser la structure des ARN modifiés et réduire l'immunogénicité.
- Identification des éléments structuraux de l'ARNm synthétique à optimiser pour augmenter sa stabilité et sa traductibilité.

3. Les premiers vaccins à ARNm expérimentaux

Les premières tentatives et réussites de vaccination fondées sur les vaccins à ARNm ont été réalisées sur des souris et des primates non humains.

Attendus pour la partie 3 :

- Analyse des graphiques présentés pour l'étude expérimentale du vaccin contre le virus Zika.
- Mise en évidence des contraintes freinant l'adressage de l'ARN à la cellule et solutions technologiques associées.

4. Les vaccins à ARNm à l'épreuve de la pandémie de COVID-19

Le succès rencontré par la vaccination fondée sur les ARNm a imposé d'optimiser la production à grande échelle de ce type de vaccins mais a suscité également de vives réactions de la part du grand public.

Attendus pour la partie 4 :

- Identification de certains avantages et inconvénients des vaccins à ARN en comparaison aux autres modes de vaccination.
- Mise en évidence de l'adéquation entre la rapidité de mise au point et de production de vaccins à ARNm et l'urgence sanitaire liée à une épidémie.
- Réflexion sur la méfiance de la société vis-à-vis de ce nouveau mode de vaccination.

5. Conclusion, discussion et ouverture

La généralisation du recours aux vaccins à ARN est maintenant envisagée, non seulement pour de futures vaccinations anti-infectieuses mais également pour des vaccinations anti-tumorales.

Attendus pour la partie 5 :

- Identification du principe des projets de vaccins anti-tumoraux présentés et de leur place dans l'arsenal thérapeutique anticancéreux.
- Discussion des possibles avantages et freins de cette généralisation.

CORPUS DOCUMENTAIRE

DOC.	TITRE	PAGE
<i>Preuve de concept</i>		
1	Transfert direct d'un gène dans le tissu musculaire de souris <i>in vivo</i>	5
2	Vitesse de dégradation de l'ARNm humain <i>in vivo</i>	7
3	Recommandation sur la manipulation et le stockage des ARN	9
<i>Optimisation chimique des ARNm</i>		
4	Prix Nobel de Physiologie ou Médecine 2023	10
5	Suppression de la reconnaissance de l'ARN par les récepteurs « <i>Toll-like</i> »	12
6	Structure des nucléosides et « nucléosides modifiés » utilisés dans l'étude de Karikó et coll.	14
7	Stratégies en ingénierie des ARN vaccinaux et thérapeutiques	14
<i>Premiers vaccins à ARNm expérimentaux</i>		
8	Protection contre le virus Zika par une dose unique de vaccin ARNm à nucléosides modifiés	15
9	Particules nanolipidiques pour l'immunothérapie anticancéreuse à base d'ARNm	17
<i>Vaccins à ARNm et pandémie de COVID-19</i>		
10	Défis liés à la production de vaccins ARNm	19
11	Les vaccins à ARNm susceptibles de modifier notre génome, vraiment ?	21
<i>Ouvertures – pistes de développement</i>		
12	Exemples de vaccins thérapeutiques anti-tumoraux à ARNm	23
13	Covid-19 : les vaccins à ARNm aideraient à lutter contre le cancer	24

Adapté de : J.A. Wolff, R. W. Malone, P. Williams, W. Chong, G. Acsadi, A. Jani, P.L. Felgner, *Direct gene transfer into mouse muscle in vivo*. *Science*, 1990, vol. 247, issue 4949
<https://doi.org/10.1126/science.1690918>

Document 1.1 : Résumé

RNA and DNA expression vectors containing genes for chloramphenicol acetyltransferase, luciferase, and β -galactosidase were separately injected into mouse skeletal muscle *in vivo*. Protein expression was readily detected in all cases, and no special delivery system was required for these effects. The extent of expression from both the RNA and DNA constructs was comparable to that obtained from fibroblasts transfected *in vitro* under optimal conditions. *In situ* cytochemical staining for β -galactosidase activity was localized to muscle cells following injection of the β -galactosidase DNA vector. After injection of the DNA luciferase expression vector, luciferase activity was present in the muscle for at least 2 months.

Document 1.2 : Figure 1

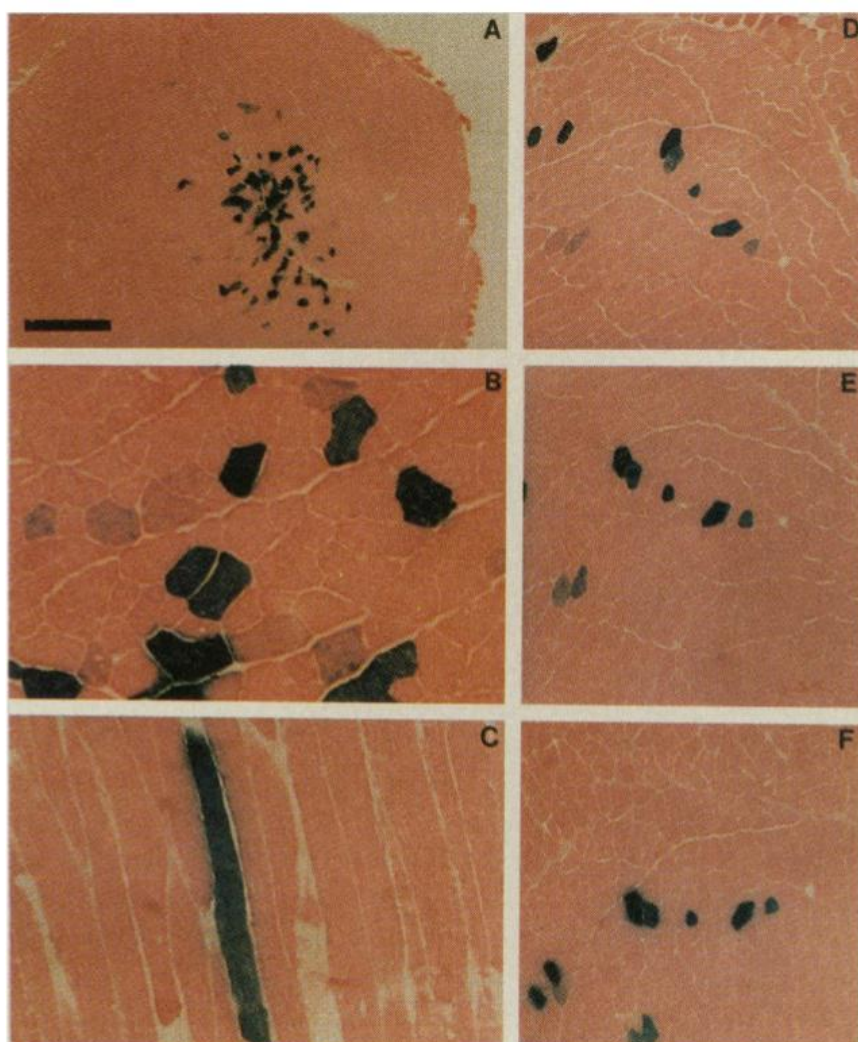


Figure 1. In situ cytochemical staining of muscle cells for *E. coli* β -galactosidase activity.

(A and B) Cross sections of a muscle injected with pRSVlacZ at X25 and X160 optical magnification, respectively.

(C) A longitudinal section of another muscle injected with pRSVlacZ, X160.

(D to F) Serial cross sections of the same muscle that are 0.6 mm apart, X60.

Quadriceps muscles were injected once with 100 μ g of pRSVlacZ DNA in 20 % sucrose, and the entire quadriceps were removed 7 days after the first injection.

The muscle was frozen in liquid isopentane cooled with liquid N₂. Serial sections (15 μ m) were sliced with a cryostat and placed immediately on gelatinized slides. The slices were fixed in 1.5 % glutaraldehyde in phosphate-buffered saline for 10 min and stained 4 hours for β -galactosidase activity as described. The muscle was counterstained with eosin. Similar results have been obtained in 16 individual injection sites. Control muscle had no stained muscle cells.

Scale bar: (A), 620 μ m; (B and C), 100 μ m; and (D to F), 260 μ m.

Document 1.3 : Figure 2

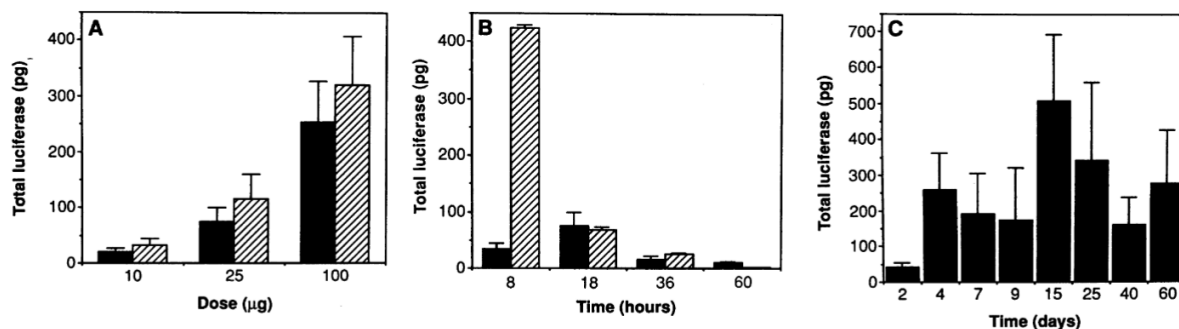


Figure 2. Dosage de l'activité totale de la luciférase en fonction des quantités d'ARN et d'ADN injectées (Fig. 2A), et en fonction du temps (en heures pour les ARN en fig. 2B, et en jours pour les ADN en fig. 2C)

Les valeurs indiquent la moyenne de l'activité totale luciférase plus ou moins l'écart-type des extraits de muscles réalisés à partir de 4 à 10 quadriceps traités par injection ou à partir d'extrait de fibroblastes traités par 2 à 4 lipofections.

(A) L'activité luciférase a été mesurée 18 h après l'injection de différentes quantités d'ARN β gLuc β gA additionné de 20 % de saccharose (barres pleines) et 4 jours après l'injection de différentes quantités d'ADN pRSVL additionné de 20 % de saccharose (barres hachurées).

(B) L'activité luciférase a été mesurée à différents temps après lipofection de 20 μ g d'ARN β gLuc β gA_n dans 10⁶ fibroblastes 3T3 (barres hachurées) ou après injection de 100 μ g d'ARN β gLuc β gA_n additionné de 20 % de saccharose dans le quadriceps (barres pleines).

(C) L'activité luciférase a été mesurée à différents temps après l'injection de 100 μ g de l'ADN pRSVL additionné avec 20 % de saccharose suite à une injection intramusculaire.

Les vecteurs à ARN β gLuc β gA_n et à ADN pRSVL sont des vecteurs d'expression de la luciférase. Les extraits musculaires de l'intégralité des quadriceps ont été préparés dans un tampon à 100 mM de phosphate de potassium (pH 7,8), 1 mM de dithiothreitol et 0,1 % (V/V) de Triton X100. Un aliquot de 87,5 μ L de chaque extrait a été analysé au luminomètre pour la mesure de l'activité luciférase totale. Les unités lumineuses ont été converties en picogrammes de luciférase grâce à une courbe d'étalonnage précédemment réalisée avec la luciférase de luciole. Les préparations d'ARN et d'ADN ne contiennent aucune contamination par l'activité luciférase avant injection. Des injections contrôles avec 20 % (m/V) de saccharose ne présentent pas d'activité luciférase détectable. Les expériences ont été réalisées deux ou trois fois. Les mesures réalisées au-delà de 40 jours ont été réalisées trois fois.

Adapté de : E. Yang, E. van Nimwegen, M. Zavolan, N. Rajewsky, M. Schroeder, M. Magnasco, J.E. Darnell Jr.,
Decay rates of human mRNAs: correlation with functional characteristics and sequence attributes.
Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003, vol.13 (8)
<https://doi.org/10.1101/gr.1272403>

Document 2.1 : Résumé

Although mRNA decay rates are a key determinant of the steady-state concentration for any given mRNA species, relatively little is known, at a population level, about the factors that influence mRNA turnover rates and how these rates are integrated into cellular decisions. To address this issue, we decided to measure mRNA decay rates in two human cell lines using high-density oligonucleotide arrays that enable the measurement of decay rates simultaneously for thousands of mRNA species. Using existing annotation and the Gene Ontology hierarchy of biological processes, we classified mRNAs into functional classes at various levels of resolution and compared the decay rate distribution between among these classes. The results show statistically significant organizational principles in the variation of decay rates among functional classes. In particular, mRNAs encoding transcription factor exhibit higher average decay rates than other transcripts and are enriched in "fast-decaying" mRNAs with half-lives < 2 h. In contrast, we find that mRNAs encoding biosynthetic proteins display lower average decay rates and are deficient in fast-decaying mRNAs. Analysis of previously published data of *Saccharomyces cerevisiae* mRNA decay shows the same functional organization of decay rates, implying that this general organizational scheme is conserved across eukaryotes. Additionally, we examined the relationship between mRNA decay rates and sequence composition, focusing on the presence or absence of short mRNA motifs in various regions of the mRNA transcript. Our analysis confirms the positive correlation between mRNA decay and known AU-rich mRNA motifs, but we also uncover further short mRNA motifs that show statistically significant correlation with decay. However, we also note that none of these motifs are strong predictors of mRNA decay rate, indicating that the regulation of mRNA decay is more complex and may involve the cooperative binding of several RNA-binding proteins at different sites.

Document 2.2 : Figure 1 (extrait)

A. HepG2

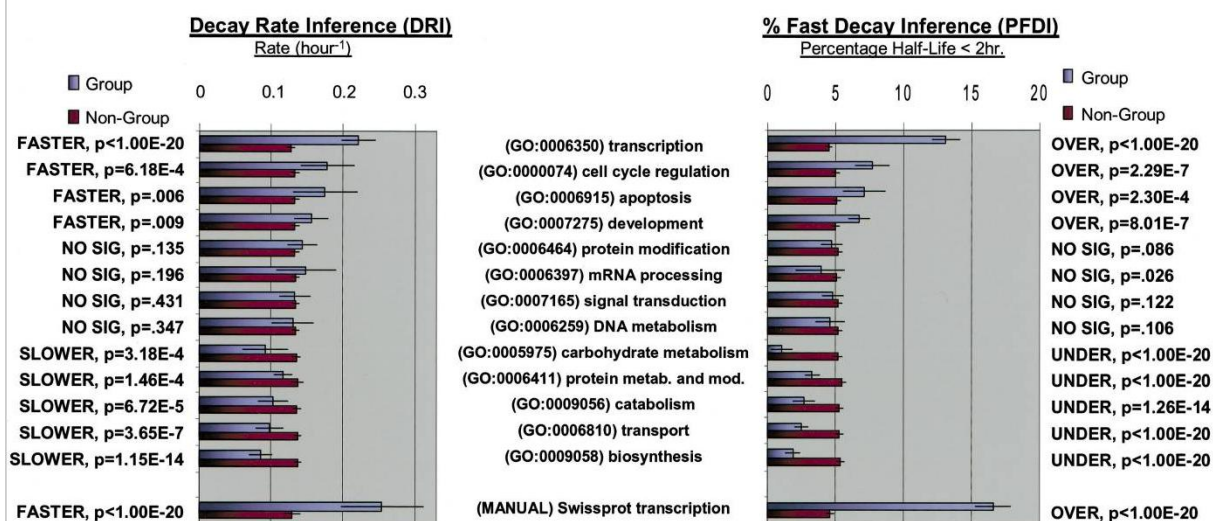


Figure 1. Analyse fonctionnelle de la dégradation des transcrits en cellules humaines.

(A) Les ensembles de données obtenus à partir des sondes des expériences réalisées sur cellules HepG2 (A) ont été regroupés par catégorie fonctionnelle selon la classification Gene Ontology, GO). Le taux de dégradation des ARNm ainsi que le pourcentage de transcrits à dégradation rapide ont été estimés à l'aide d'indicateurs nommés respectivement DRI (*decay rate inference*) et PFDI (*percentage fast decay inference*).

Pour les DRI, les vitesses moyennes de dégradation ont été calculées pour les ensembles de sondes correspondant à la catégorie fonctionnelle indiquée au centre (Groupe, bleu) : les barres d'erreur indiquent un intervalle de probabilité supérieur (PPI, *posterior probability interval*) de 99 %. Les catégories GO présentant une différence significative avec le reste des ensembles de sondes (Non-groupe, violet) avec une probabilité > 99 % (voir les valeurs p à gauche), ont été qualifiées de « FASTER » (plus rapide) ou « SLOWER » (plus lente) selon le cas. Sinon, la distribution GO a été considérée comme « NO SIG » (non significativement différente) des autres ensembles de sondes.

Pour le PFDI, le pourcentage d'ARNm présentant une dégradation à un taux > 0,5 h⁻¹ (demi-vie de 2 h) a été calculé pour les ensembles de sondes appartenant à la catégorie GO indiquée (Groupe) ou en dehors de cette catégorie (Non-groupe) : les barres d'erreur indiquent également un PPI de 99 %. Si les ensembles de sondes de la catégorie GO étaient enrichis ou appauvris dans le groupe à renouvellement rapide avec une probabilité d'au moins 99 % (voir les valeurs p à droite), la catégorie était qualifiée de « OVER » (sur-représentée) ou « UNDER » (sous-représentée), respectivement. Sinon, la catégorie était indiquée comme « NO SIG » (pas d'enrichissement significatif).

À titre de comparaison, la même analyse (« MANUAL ») a été réalisée en utilisant un ensemble de sondes correspondant aux entrées SWISS-PROT annotées comme liées à la transcription.

Adapté de la **documentation technique** Qiagen® (consulté le 20/11/2025): <https://www.qiagen.com/fr-fr/knowledge-and-support/knowledge-hub/bench-guide/rna/introduction/general-remarks-on-rna-handling-storage-and-stabilization>

Best practices for RNA storage and sample handling

Sample handling

Sample handling is a critical step that can significantly influence the quality of RNA yield and the accuracy of downstream applications. Mishandling can lead to RNA degradation or inaccurate gene expression profiles. When handling samples for RNA isolation, keep the following guidelines in mind.

- 1. Sample stabilization:** RNA is highly susceptible to degradation immediately after sample collection due to RNase activity and environmental factors. To preserve RNA integrity, use stabilizing agents or flash-freeze samples in liquid nitrogen. Ensure the use of RNase-free containers and maintain samples on ice or until stabilization is achieved. It's important to note that most RNases are endogenous, originating from within the sample itself, making sample stabilization a crucial step in preserving RNA integrity during extraction.
- 2. Minimize processing time:** RNA degradation begins immediately after the sample is harvested. Rapidly process biological samples to stabilize RNA as quickly as possible.
- 3. Use appropriate disruption methods:** Employ appropriate methods for disrupting tissue samples, such as grinding in liquid nitrogen or using bead mills (...) Follow the recommended acclimatization and working temperature of the buffers and equipment to prevent heat-induced degradation. When working with high molecular weight RNA, avoid applying excessive mechanical force (e.g., passing of the cell lysate in a syringe and needle) to prevent shearing the RNA.
- 4. Avoid freeze-thaw cycles:** Handle frozen samples under frozen conditions until lysis or stabilization occurs. Thawed samples can lead to RNase activation or heat-induced hydrolysis, resulting in RNA degradation.
- 5. Prevent cross-contamination:** Clean homogenizers and other tools between samples to eliminate carryover. Use lysis buffers containing RNase inhibitors to protect RNA integrity during processing.

Optimal RNA storage conditions

The presence of a 2'-OH (hydroxyl) group in the ribose moiety of the RNA molecule makes it susceptible to hydrolysis when subjected to heat treatment. High temperature causes the hydroxyl group to react with the phosphate, breaking the bonds between nucleotides and causing RNA degradation. Therefore, proper storage of RNA and RNA-containing samples is essential for preserving their quality over time.

It is crucial to flash-freeze biological samples immediately after collection using liquid nitrogen or add stabilization reagents to halt enzymatic activity. If the samples are processed immediately, keep them on ice until use. For short-term storage, keep samples frozen or use stabilization reagents, which can maintain RNA integrity at room temperature for limited periods. For long-term preservation, storing and freezing samples in a stabilization reagent is highly recommended. This method ensures excellent preservation and provides additional protection to RNA during the thawing process.

For purified RNA, divide it into small aliquots to avoid repeated freeze-thaw cycles, which can lead to RNA degradation. Store these aliquots in RNase-free water or TE buffer at -20 °C for up to a few weeks or at -70 °C for long-term storage. Additionally, ensure that storage containers are tightly sealed to prevent moisture buildup or contamination, and regularly monitor freezer temperatures to maintain consistent conditions.

Adapté de : M-C. Dieu-Nosjean, J-L. Teillaud,

Prix Nobel de physiologie ou médecine 2023 : Katalin Karikó et Drew Weissman. Une révolution vaccinale portée par la recherche fondamentale en immunologie et en biologie moléculaire

Médecine/Sciences, 2024, vol.40 (2)

<https://doi.org/10.1051/medsci/2024002>

Document 4.1 : Les Nobélisés 2023



médecine/sciences 2024 ; 40 : 186-91

► Le 2 octobre 2023, le prix Nobel de physiologie ou médecine a été décerné à Katalin Karikó et Drew Weissman, tous deux professeurs à l'université de Pennsylvanie, pour leur « découverte concernant les modifications des nucléosides qui ont permis le développement de vaccins ARN efficaces contre le COVID-19 ». Le communiqué du comité Nobel indique que « grâce à leurs découvertes exceptionnelles qui ont changé radicalement notre compréhension des mécanismes par lesquels l'ARN messager interagit avec notre système immunitaire, ces deux lauréats ont contribué au développement, avec une rapidité sans précédent, d'un vaccin contre l'une des plus grandes menaces des temps modernes affectant la santé humaine ». ◀

Prix Nobel de physiologie ou médecine 2023

**Katalin Karikó
et Drew Weissman**

**Une révolution vaccinale
portée par la recherche
fondamentale
en immunologie
et en biologie moléculaire**

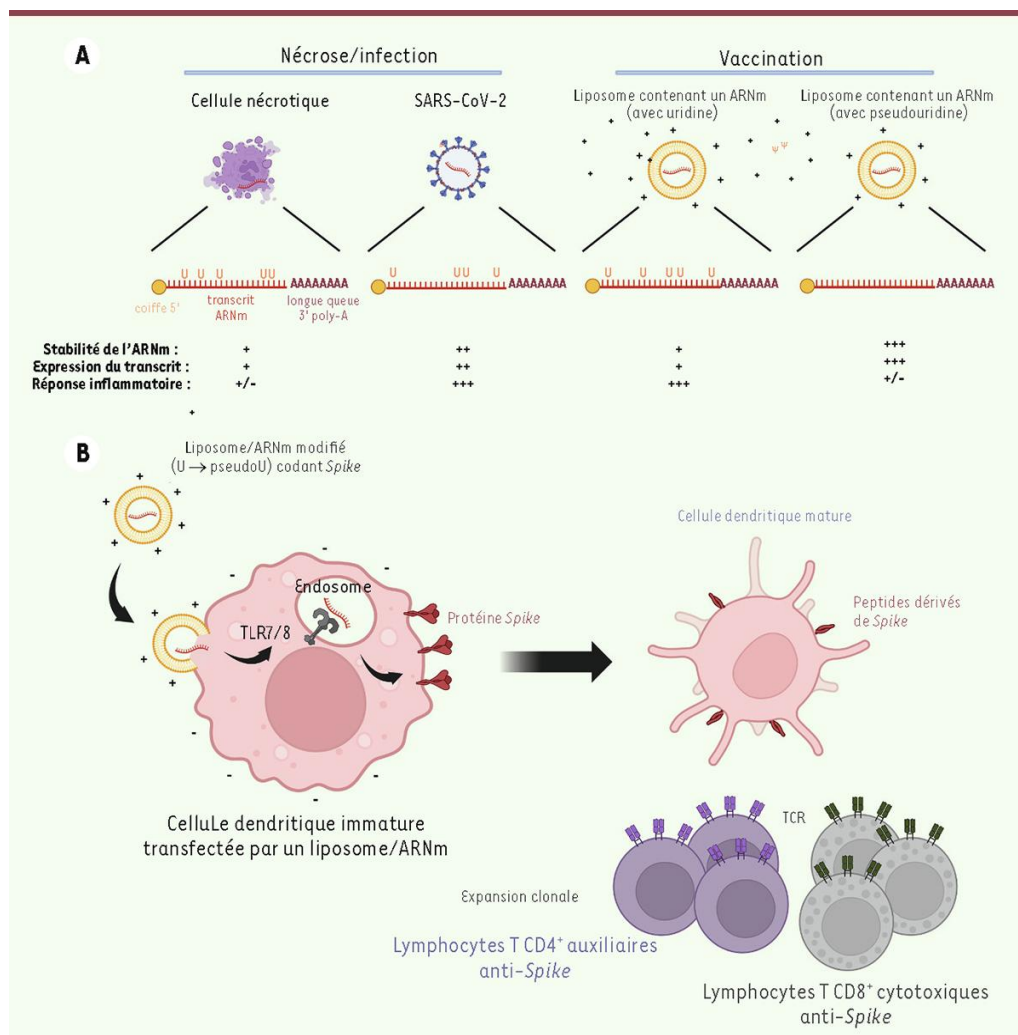
Marie-Caroline Dieu-Nosjean, Jean-Luc Teillaud



Laboratoire « Microenvironnement immunitaire et immunothérapie », Centre d'immunologie et des maladies infectieuses (CIMI), Inserm U1135, Faculté de Santé, Sorbonne université, Paris, France.

marie-caroline.dieu-nosjean@inserm.fr
jean-luc.teillaud@inserm.fr

Document 4.2 : Le concept de la vaccination par injection d'ARNm



Utilisation d'ARNm modifiés encapsulés dans des liposomes à des fins vaccinales.

(A) Les ARNm provenant de cellules eucaryotes nécrotiques sont peu stables, présents en faibles quantités, peu immunogènes et peu inflammatoires, mais capables d'induire la production d'IL-12 et d'IFN- α par les cellules dendritiques. Les ARNm d'origine virale (par exemple des ARNm du SARS-CoV-2) peuvent contenir des pseudouridines (ψ) à la place d'uridines (U). L'infection par des virus comme le SARS-CoV-2 provoque cependant une réaction inflammatoire qui peut être très sévère chez certains patients. Les travaux de Katalin Karikó et Drew Weissman ont démontré que lorsqu'un ARNm codant une des protéines d'un virus est modifié en introduisant des pseudouridines à la place d'uridines dans sa séquence, puis encapsidé dans un liposome, la production de protéines pro-inflammatoires est diminuée, tandis que sa traduction en protéine est accrue, en raison notamment de sa plus grande stabilité, comparativement au même ARN non modifié contenant seulement des uridines.

(B) Des liposomes contenant un ARNm modifié transcrit *in vitro*, contenant des pseudouridines, codant la protéine *Spike* du SARS-CoV-2, fusionnent avec la membrane de cellules dendritiques immatures. Ils libèrent dans les endosomes l'ARNm modifié simple brin qui se fixe aux TLR7/8 (des ARNm double brin potentiellement encore présents après purification des ARNm simple brin peuvent se lier au TLR3 et donner un signal d'activation). Cela conduit d'une part à une faible réaction inflammatoire du fait de la présence des pseudouridines et, d'autre part, à la maturation des cellules dendritiques, qui deviennent capables d'apprêter la protéine *Spike* traduite en quantités importantes à partir de l'ARN modifié transfecté (du fait de la présence des pseudouridines et de la longueur de la queue poly-A de cet ARNm). Cet apprêtement conduit à la présentation de peptides dérivés de *Spike* par des molécules du CMH-I et CMH-II aux lymphocytes T CD8⁺ et CD4⁺, respectivement, et à la prolifération et différenciation de ces lymphocytes en cellules effectrices auxiliaires (qui vont notamment aider à la production d'anticorps neutralisant *Spike*) et cytotoxiques dirigées contre les cellules infectées par le virus. Certaines de ces cellules (lymphocytes T et B) ainsi stimulées vont devenir des cellules mémoires, prêtes à s'activer en cas de nouvelles infections par le virus SARS-CoV-2 ou certains de ses variants.

TCR : T cell receptor (récepteur T de l'antigène) ; TLR7/8 : récepteurs *Toll-like* 7 et 8.

Adapté de : K. Karikó, M. Buckstein, H. Ni, D. Weissman,

Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. Immunity, 2005, vol. 23 (2)

<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>

Document 5.1 : Résumé

DNA and RNA stimulate the mammalian innate immune system through activation of Toll-like receptors (TLRs). DNA containing methylated CpG motifs, however, is not stimulatory. Selected nucleosides in naturally occurring RNA are also methylated or otherwise modified, but the immunomodulatory effects of these alterations remain untested. We show that RNA signals through human TLR3, TLR7, and TLR8, but incorporation of modified nucleosides m5C, m6A, m5U, sU, or pseudouridine ablates activity. Dendritic cells (DCs) exposed to such modified RNA express significantly less cytokines and activation markers than those treated with unmodified RNA. DCs and TLR-expressing cells are potently activated by bacterial and mitochondrial RNA, but not by mammalian total RNA, which is abundant in modified nucleosides. We conclude that nucleoside modifications suppress the potential of RNA to activate DCs. The innate immune system may therefore detect RNA lacking nucleoside modification as a means of selectively responding to bacteria or necrotic tissue.

Document 5.2 : Figure 1

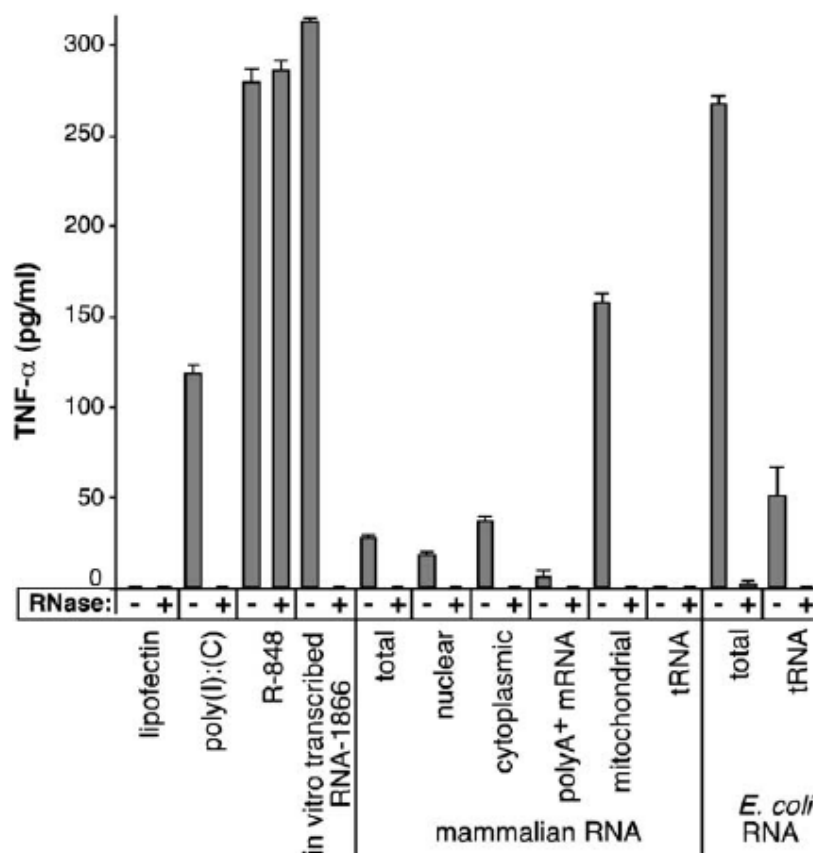


Figure 1. Production of TNF-α by MDDCs Transfected with Natural RNA

Human MDDCs were incubated with lipofectin alone, or complexed with R-848 (1 µg/mL), or RNA (5 µg/mL) from 293 cells (total, nuclear, and cytoplasmic RNAs), mouse heart (polyA⁺ mRNA), human platelet mitochondrial RNA, bovine tRNA, bacterial tRNA, and total RNA (*E. coli*) with or without RNase digestion. After 8 hr, TNF-α was measured in the supernatants by ELISA. Mean values ± SEM are shown. The results are representative of three independent experiments.

Document 5.3 : Experimental procedures

Northern Blot Analysis

RNA was isolated from MDDCs after an 8 hr incubation following treatment as described above. Where noted, cells were treated with 2.5 µg/mL cycloheximide (Sigma) 30 min prior to the stimulation and throughout the entire length of incubation. RNA samples were processed and analyzed on Northern blots as described (Kariko et al., 2004) by using human TNF-α and GAPDH probes derived from plasmids (pE4 and pHcGAP, respectively) obtained from ATCC.

Document 5.4 : Figure 2

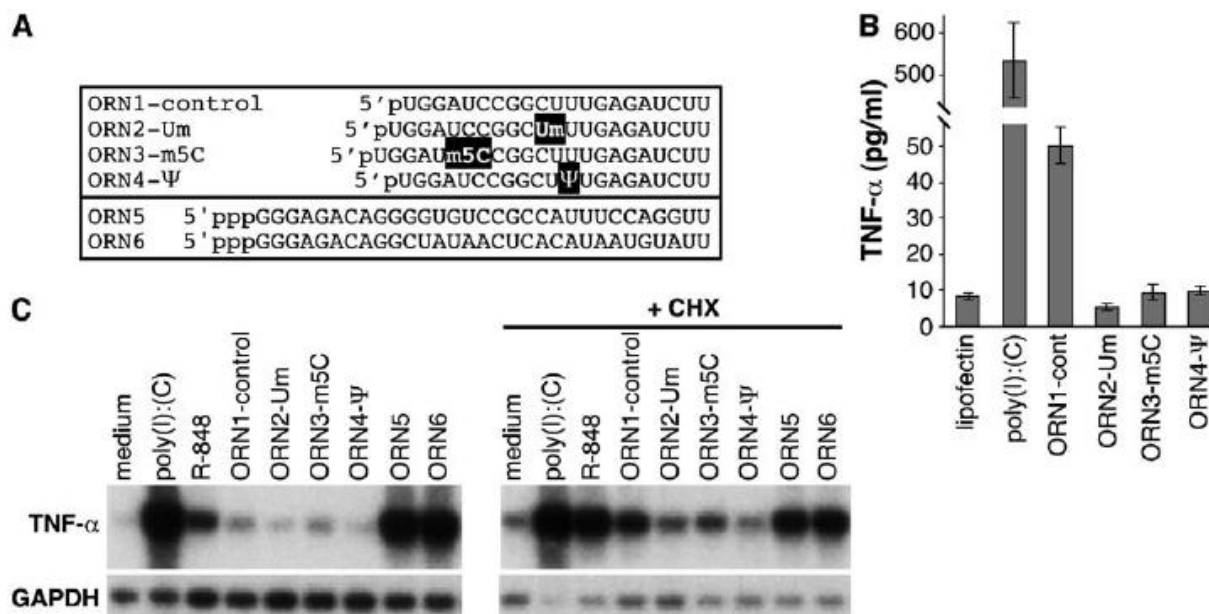
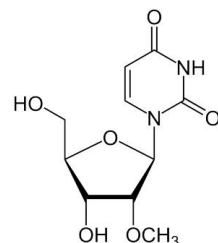
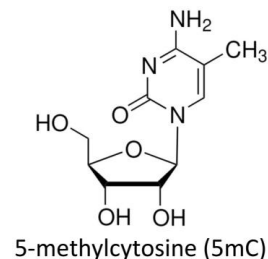
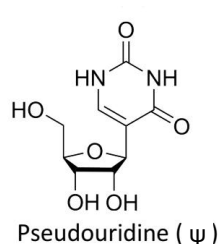
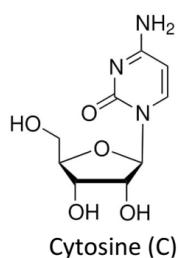
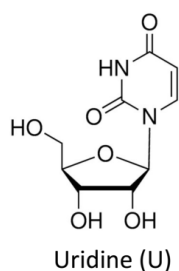


Figure 2. TNF-α Expression by RNA-Transfected DCs

(A) Sequences of oligoribonucleotides (ORNs) synthesized chemically (ORN1-4) or transcribed in vitro (ORN5-6) are shown. Positions of modified nucleosides Um (2'-O-methyluridine), m5C (or 5mC, 5-methylcytosine), and Ψ (pseudouridine) are highlighted. Human MDDCs were transfected with lipofectin alone (medium), R-848 (1 µg/mL), or with the indicated RNA (5 µg/mL) complexed with lipofectin. Where noted, cells were treated with 2.5 µg/mL cycloheximide (CHX). After 8 hr incubation, TNF-α was measured in the supernatant by ELISA

(B). Mean values ± SEM are shown. The results are representative of three independent experiments. RNA isolated from the cells were analyzed by Northern blot (C),

Le cycloheximide mentionné en figure 2 est un inhibiteur de la synthèse protéique ; il est utilisé dans cette étude pour bloquer la dégradation des ARNm.

DOCUMENT 6**Structure des nucléosides et « nucléosides modifiés » utilisés dans l'étude de Karikó et coll.****DOCUMENT 7****Stratégies en ingénierie des ARN vaccinaux et thérapeutiques**

Adapté de : A.K. Rajendran, S. Amirthalingam, N.S. Hwang,
A brief review of mRNA therapeutics and delivery for bone tissue engineering.
 RSC Advances, 2022, vol. 12 (15)
<https://doi.org/10.1039/D2RA00713D>

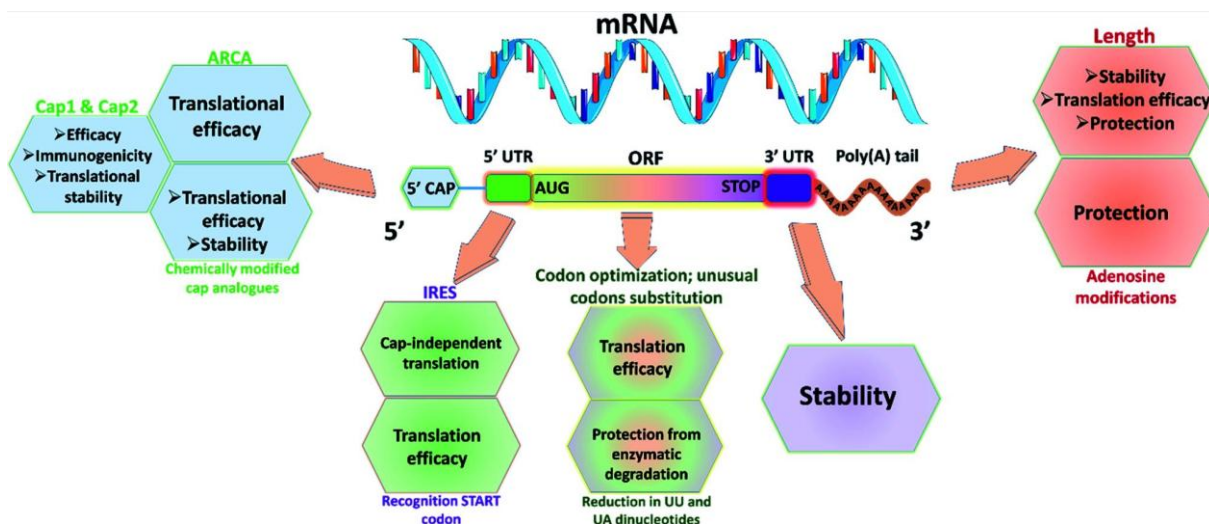


Figure 1. Representative scheme of cmRNA (chemically modified RNA) containing five structural elements: 5' capping structure with anti-reverse cap analog (ARCA), 5'-untranslated region (UTR) with internal ribosomal entry sites (IRES), open reading frame (ORF) with AUG in kozak sequence as start codon, 3'-UTR and poly(A) tail for improved translation efficiency, stability, half-life and reduced immunogenicity. Usage of modified nucleotides (such as 5-methylcytidine (5mC), 5-methyluridine (5mU), N6-methyl adenosine (5mA), pseudouridine (Ψ), N1-methylpseudouridine (N1mΨ), and 2-thiouridine (s2U)) would help in evading immune activation

Adapté de : N. Pardi, M.J. Hogan, R.S. Pelc, et al.,

Zika virus protection by a single low-dose nucleoside-modified mRNA vaccination. Nature, 2017, vol. 543<https://doi.org/10.1038/nature21428>**Document 8.1 : Résumé**

Zika virus (ZIKV) has recently emerged as a pandemic associated with severe neuropathology in newborns and adults. There are no ZIKV-specific treatments or preventatives. Therefore, the development of a safe and effective vaccine is a high priority. Messenger RNA (mRNA) has emerged as a versatile and highly effective platform to deliver vaccine antigens and therapeutic proteins. Here we demonstrate that a single low-dose intradermal immunization with lipid-nanoparticle-encapsulated nucleoside-modified mRNA (mRNA-LNP) encoding the pre-membrane and envelope glycoproteins of a strain from the ZIKV outbreak in 2013 elicited potent and durable neutralizing antibody responses in mice and non-human primates. Immunization with 30 µg of nucleoside-modified ZIKV mRNA-LNP protected mice against ZIKV challenges at 2 weeks or 5 months after vaccination, and a single dose of 50 µg was sufficient to protect non-human primates against a challenge at 5 weeks after vaccination. These data demonstrate that nucleoside-modified mRNA-LNP elicits rapid and durable protective immunity and therefore represents a new and promising vaccine candidate for the global fight against ZIKV.

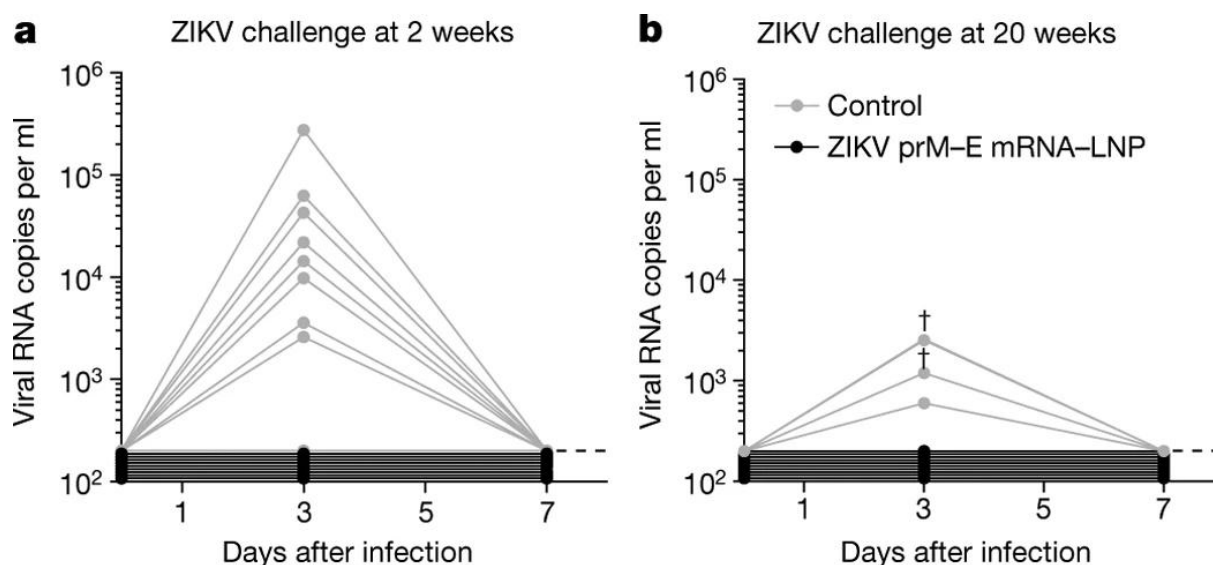
Document 8.2 : Figure 1

Figure 1 | A single immunization of nucleoside-modified ZIKV prM-E mRNA-LNP provides rapid and durable protection against ZIKV challenge in mice.

a, b, BALB/c mice immunized by intradermal injection of 30 µg of ZIKV prM-E mRNA-LNP or control poly(C) RNA-LNP were challenged by intravenous injection of 200 PFU ZIKV PRVABC59 at 2 weeks (**a**; $n = 9$ per group) or 20 weeks (**b**; $n = 5$ control mice; $n = 10$ ZIKV mRNA-LNP mice) after vaccination and plasma viral loads were measured by qRT-PCR for ZIKV capsid RNA. Two overlapping curves are indicated by a dagger symbol. Dotted lines indicate the limit of detection (200 copies per mL), with undetectable curves staggered to show individual mice. Day 3 viraemia in vaccine and control groups was compared by Mann-Whitney test, $P < 0.001$ for both challenges.

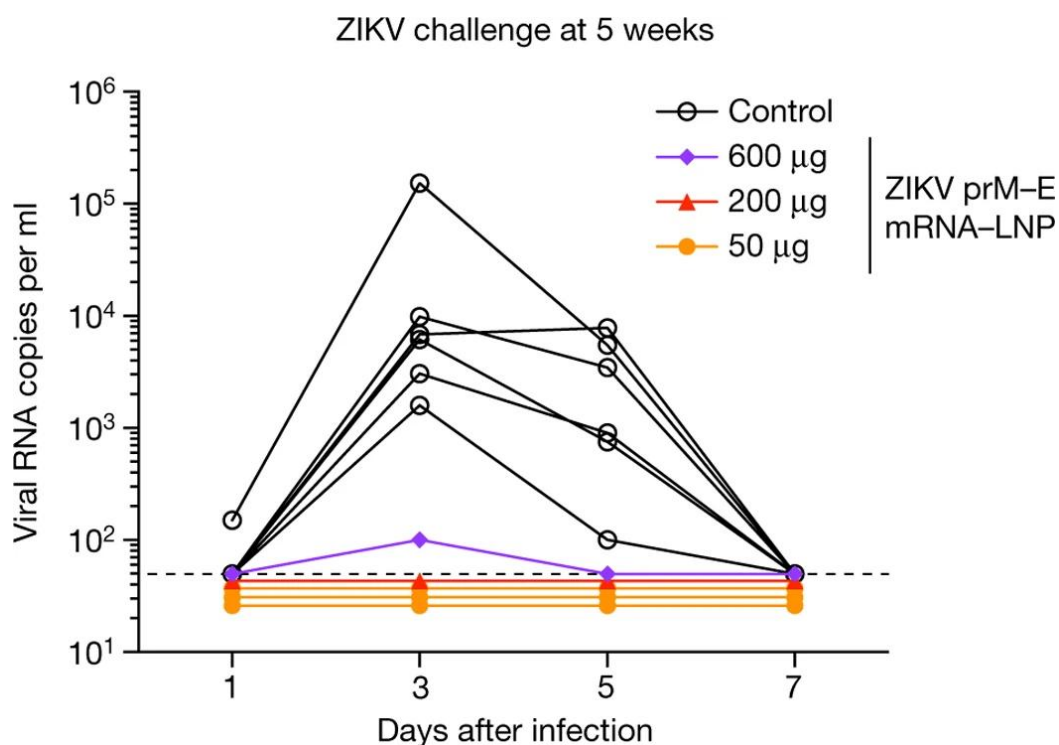
Document 8.3 : Figure 2

Figure 2 | A single immunization of nucleoside-modified ZIKV prM-E mRNA-LNP protects rhesus macaques against ZIKV challenge at 5 weeks after immunization.

Six unvaccinated control macaques and five vaccinated macaques that received 50 µg ($n = 3$), 200 µg ($n = 1$) or 600 µg ($n = 1$) of ZIKV mRNA-LNP at week 0 were challenged by subcutaneous injection of 10^4 TCID₅₀ of ZIKV PRVABC59 at week 5. Viral loads were measured in plasma by qRT-PCR for ZIKV capsid RNA. Dotted lines indicate the threshold beneath which values are below the limit of detection (50 copies per mL), and undetectable values were staggered to show individual animals. Day 3 and 5 viraemia in vaccine and control groups was compared by Mann-Whitney test, $P < 0.001$.

Adapté de : M.L. Guevara, F. Persano, S. Persano, *Advances in Lipid Nanoparticles for mRNA-Based Cancer Immunotherapy*. *Front. Chem.*, 2020, vol. 8 <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.589959>

Document 9.1 : Résumé

Over the past decade, messenger RNA (mRNA) has emerged as potent and flexible platform for the development of novel effective cancer immunotherapies. Advances in non-viral gene delivery technologies, especially the tremendous progress in lipid nanoparticles' manufacturing, have made possible the implementation of mRNA-based antitumor treatments. Several mRNA-based immunotherapies have demonstrated antitumor effect in preclinical and clinical studies, and marked successes have been achieved most notably by its implementation in therapeutic vaccines, cytokines therapies, checkpoint blockade and chimeric antigen receptor (CAR) cell therapy. In this review, we summarize recent advances in the development of lipid nanoparticles for mRNA-based immunotherapies and their applications in cancer treatment. Finally, we also highlight the variety of immunotherapeutic approaches through mRNA delivery and discuss the main factors affecting transfection efficiency and tropism of mRNA-loaded lipid nanoparticles *in vivo*.

Document 9.2 : Figure 1

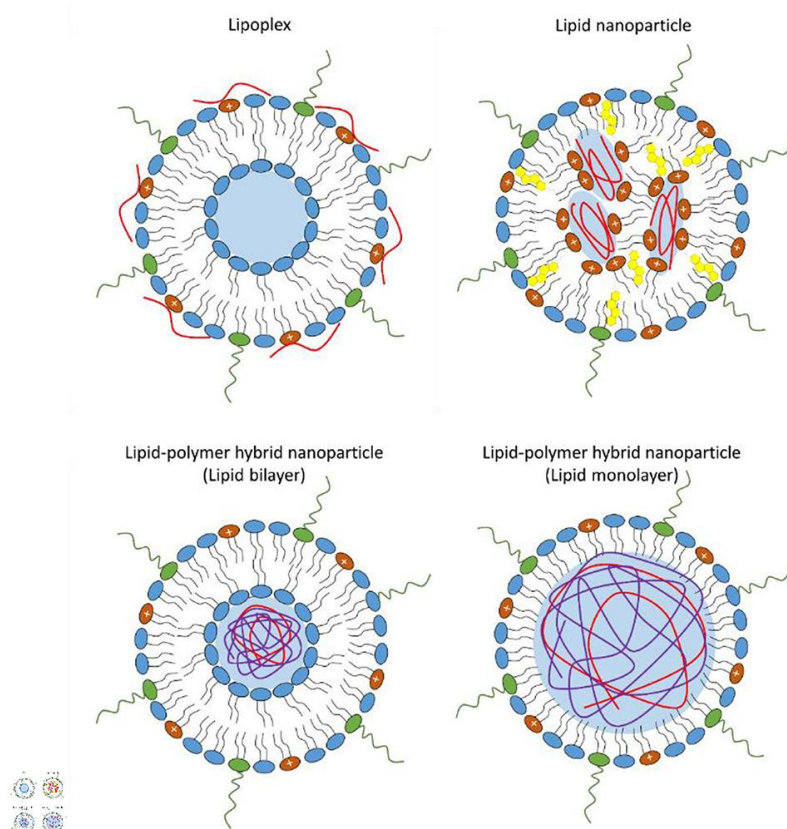


Figure 1. Schematic representation of the different types of lipid-based nanovectors: lipoplex, lipid nanoparticle, lipid-polymer hybrid nanoparticle where the lipid shell can be organized as a bilayer or monolayer.

(...) The adsorption of the antigen onto DDA liposomes enhanced its uptake by APCs, in addition to increasing its immunogenicity as confirmed by the significant upregulation in the expression of maturation markers of APCs, all this resulted in the improvement of their effectiveness in antigen presentation. Similarly, both DOTAP- and DOTMA- based nanostructures have been reported to induce the activation of TLRs and NLRP3 inflammasome pathways. Therefore, delivery platforms containing permanently cationic lipids can be opportunely designed and tuned to obtain novel mRNA-based immunotherapies with superior immunogenicity and therapeutic efficacy.

Document 9.3 : Figure 2

Ionizable Lipids and Lipid-Like Polymers

A second generation of transfecting lipids was developed due to the necessity of novel delivery systems for siRNA molecules with improved safety profile and able to accumulate more efficiently at the target site, avoiding sequestration by blood-filtering organs like liver and spleen, a phenomenal frequently observed mostly with positively charged nanoparticles (fig. 2).

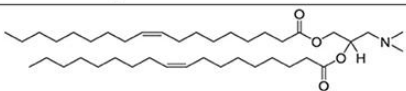
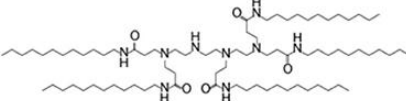
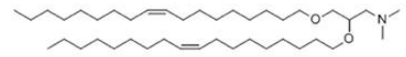
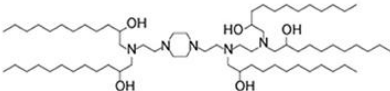
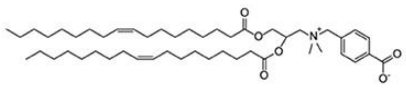
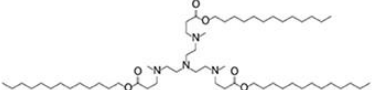
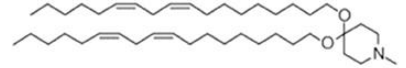
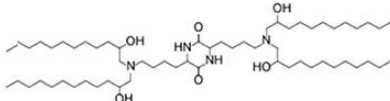
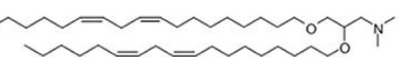
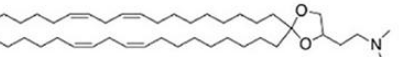
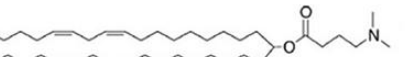
Ionizable lipids	Lipidoids
 DODAP	 98N ₁₂ -5
 DODMA	 C12-200
 DOBAQ	 304O ₁₃
 YSK05	 cKK-E12
 DLin-DMA	
 DLin-KC2-DMA	
 DLin-MC3-DMA	

Figure 2. Chemical structure of the most common ionizable lipids and lipidoids used for mRNA delivery.

Document 9.4 : Figure 3

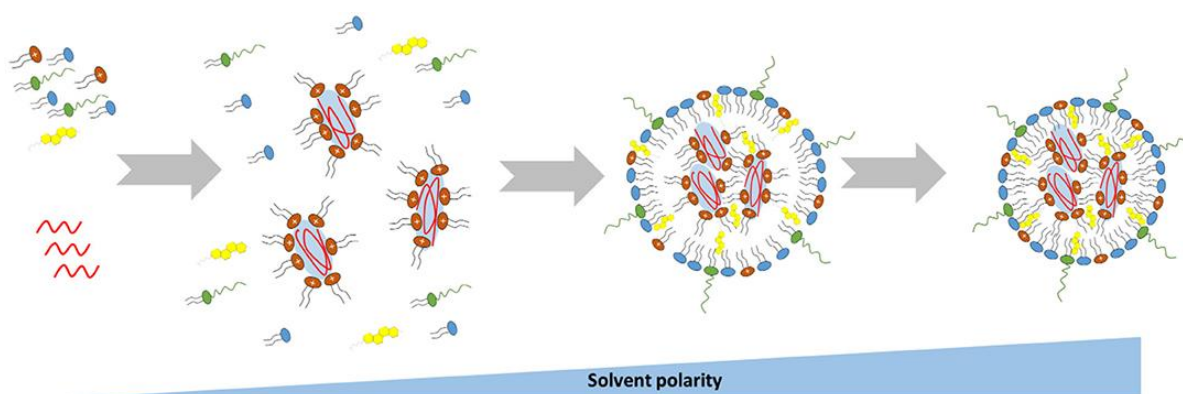


Figure 3. Schematic representation of the mechanism driving the self-assembly of mRNA-loaded lipid-based nanoparticles.

Adapté de : S. Sousa Rosa, D.M.F. Prazeres, A.M. Azevedo, M.P.C. Marques, *mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks*. *Vaccine*, 2021, vol. 39 (16) <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.038>

Document 10.1 : Résumé

(...) The increased demand for mRNA vaccines requires a technology platform and cost-effective manufacturing process with a well-defined product characterisation. Large scale production of mRNA vaccines consists in a 1 or 2-step *in vitro* reaction followed by a purification platform with multiple steps that can include Dnase digestion, precipitation, chromatography or tangential flow filtration. In this review we describe the current state-of-art of mRNA vaccines, focusing on the challenges and bottlenecks of manufacturing that need to be addressed to turn this new vaccination technology into an effective, fast and cost-effective response to emerging health crises.

Document 10.2 : Figure 1

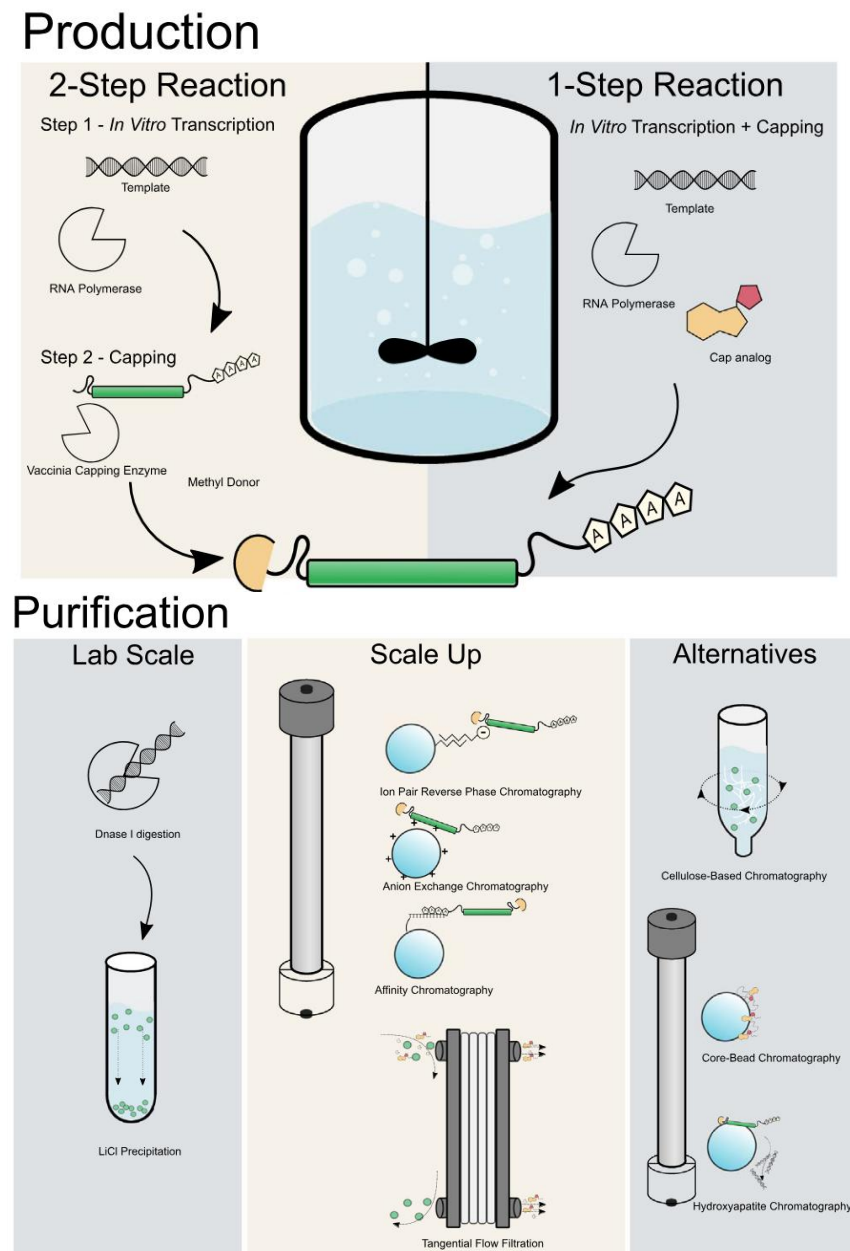
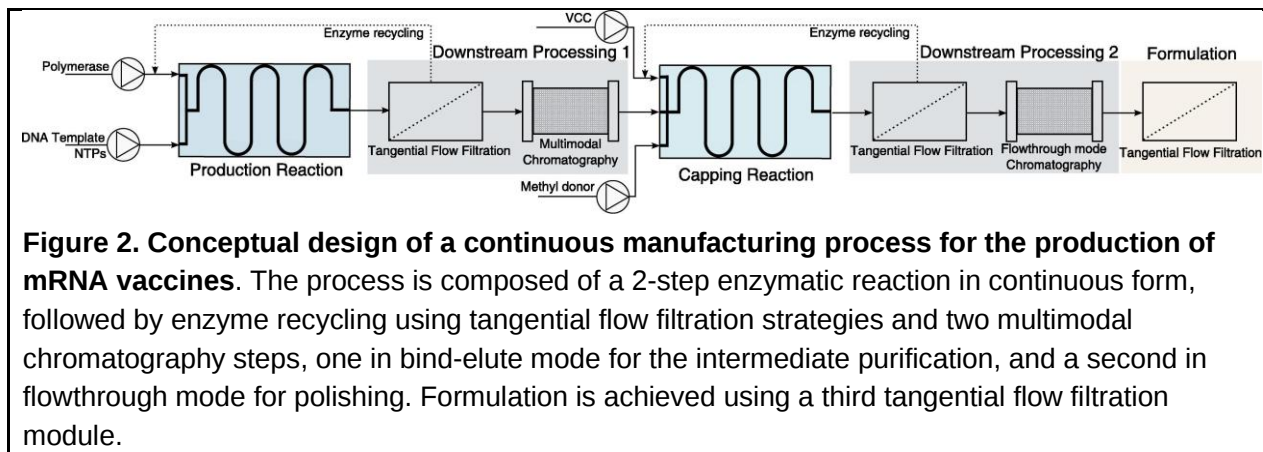


Figure 1. Schematic representation of the production and purification steps of a mRNA vaccines manufacturing process.

mRNA production can be performed in a one-step enzymatic reaction, where a capping analog is used, or in a two-step reaction, where the capping is performed using vaccinia capping enzyme. mRNA purification process at lab scale consists of Dnase I digestion followed by LiCl precipitation. Purification at a larger scale is obtained using well-established chromatographic strategies coupled with tangential flow filtration. Alternatively, new types of chromatography can be used to complement the standard purification.

Document 10.3 : New perspectives

(...) The relative simplicity of mRNA manufacturing makes the process well suited for continuous processing, and in particular at a microfluidic scale (fig. 2). At this scale, reaction rates can be accelerated under specific conditions, the use of expensive reagents can be minimised, and cascade reactions can be compartmentalised easily. (...)



(...) Downstream processing, together with fill-to-finish, is still the major bottleneck in the mRNA vaccine production due to the lack of well-established and cost-effective processes. Despite the effort to develop methods that achieve high purity products, most of them are coupled with the traditional precipitation or nuclease digestion techniques. Moreover, most methods are not cost-effective which can make the process infeasible for the market needs. Alternative cost-effective techniques, such as a single-pass tangential flow filtration (SPTFF) or aqueous two-phase systems (ATPS), that can be applied in a continuous mode, could potentially improve the process time and manufacturing flexibility while reducing cost and maintaining the quality.

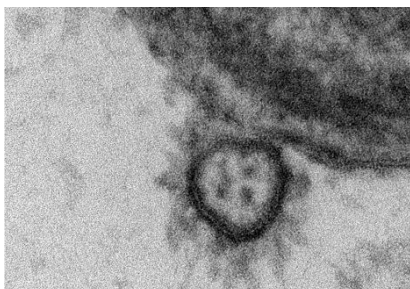
Document 10.4 : Sécurité et qualité de l'ARNm *(extrait de l'article traduit de l'anglais)*

La fabrication de l'ARNm présente des avantages par rapport à la production de la plupart des produits biologiques, car elle ne nécessite pas l'utilisation de cultures cellulaires. Grâce à son temps de réaction rapide, le risque de contamination est plus faible que celui observé avec d'autres procédés complexes de fabrication de vaccins. De plus, la nature non intégrative et l'expression transitoire de l'ARNm dans les cellules renforcent son profil de sécurité.

Des lignes directrices réglementaires pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité des vaccins prophylactiques à base d'ARN ciblant les maladies infectieuses sont actuellement en cours d'élaboration. L'accent est désormais mis sur la mise en place de procédés de fabrication capables de fournir un produit de haute qualité et cohérent. Des spécifications pour plusieurs étapes critiques du processus, ainsi que des critères d'acceptation pour les intermédiaires, les substances médicamenteuses (DS) et le produit fini (DP), doivent donc être définis. (...)

La qualité de l'ARNm peut être évaluée à l'aide de plusieurs techniques analytiques, telles que l'électrophorèse sur gel et la chromatographie liquide haute performance (HPLC), tandis que son identité peut être vérifiée grâce à des techniques de séquençage, comme la réaction en chaîne par polymérase après transcription inverse (RT-PCR) ou le séquençage de nouvelle génération. La présence de quantités résiduelles d'ADN, d'enzymes et de solvants, ainsi que d'ARN double brin (dsRNA) et de fragments d'ARN tronqués, doit également être déterminée. Enfin, dans le cadre d'un contrôle qualité général, des aspects tels que la présence d'endotoxines, la stérilité globale et la stabilité de l'ARNm doivent aussi être évalués.

Adapté de : Inserm (Salle de presse, rubrique « Canal Détox »), 6 déc. 2021, <https://presse.inserm.fr/canal-detox/les-vaccins-a-arnm-susceptibles-de-modifier-notre-genome-vraiment/> (consulté le 20/11/2025)



Cette photo représente le coronavirus SARS-CoV-2 responsable de la maladie COVID-19 observé en gros plan à la surface d'une cellule épithéliale respiratoire humaine. Sa double membrane et sa couronne de glycoprotéines sont bien visibles. © M.Rosa-Calatrava/O.Terrier/A.Pizzorno/E.Errazuriz-cerda

Cet article reflète l'état des connaissances scientifiques en date de décembre 2021. Les connaissances scientifiques évoluant rapidement, il est possible que de nouvelles données viennent modifier une partie des conclusions mises en avant dans cet article.

Les premiers vaccins autorisés contre la Covid-19 sont des « vaccins à acides nucléiques » qui reposent sur la technologie de l'ARN messager. Arrivés sur le marché en seulement un an, ces nouveaux vaccins, qui ouvrent des pistes pour la vaccination dans d'autres domaines de la médecine, ont aussi suscité des craintes et des questions au sein de la population.

Sur quoi se fonde cette technique ? Comment expliquer la rapidité de développement de ces vaccins ? Quels sont leurs avantages et leurs limites ? Pour couper court aux fausses infos et répondre aux interrogations, Canal Détox fait le tour de la question.

(...) Rigoureusement testés pour valider leur efficacité et leur sûreté, les vaccins sont développés dans le but de protéger les personnes contre certaines maladies virales tout en leur évitant au maximum les effets indésirables liés à l'administration de ces produits.

Un « leurre » pour le système immunitaire

Le principe des vaccins à acides nucléiques (vaccins à ARN ou à ADN) est un peu différent [des vaccins classiques], même si l'idée de base est bien également de confronter le système immunitaire à un « leurre » pour le pousser à développer des anticorps et des cellules immunitaires mémoires contre le virus.

Néanmoins, dans le cas de ces nouveaux vaccins, il s'agit de faire produire les fragments d'agents infectieux directement par les cellules de l'individu vacciné. Pour cela, ce n'est pas le virus dans sa forme atténuée qui est injecté mais seulement l'information, sous la forme de molécules d'ADN ou d'ARN, permettant de produire les antigènes (protéines) de l'agent pathogène.

Les cellules de la personne vaccinée localisées au niveau du site d'injection (principalement les cellules du système immunitaire) sont alors en mesure de fabriquer elles-mêmes lesdites protéines, choisies en amont pour leur capacité à déclencher une réponse immunitaire protectrice capable de neutraliser le virus.

Le candidat vaccin de Pfizer/BioNTech comme celui de Moderna sont des vaccins à ARN. Ils reposent sur l'injection d'un ARN messager codant la protéine Spike présente à la surface du coronavirus SARS-CoV-2 (qui constitue la « clé » permettant au virus de s'accrocher aux cellules puis d'y pénétrer et de les infecter).

Des avantages en période pandémique

Parmi les avantages associés aux vaccins à ARN, on compte notamment leur rapidité de développement. En effet, une grande partie du processus de développement et de manufacture des vaccins traditionnels se trouve éliminée. Il est par exemple possible d'éviter tout le travail de production des virus vivants atténués, inactivés ou recombinants à injecter aux patients ou

encore de purification des protéines virales. En outre, les molécules d'ARN sont produites synthétiquement de manière très contrôlée et très rapide.

Par ailleurs, la vitesse de circulation du virus dans la population pendant la pandémie et les efforts fournis par les agences réglementaires pour raccourcir les délais lors des essais cliniques ont permis d'obtenir plus rapidement des résultats d'efficacité, contribuant à expliquer ce délai de mise au point extraordinairement court des vaccins anti-Covid.

Enfin, jamais les fonds attribués à ce type de recherche vaccinale n'avaient été aussi élevés, et ces financements ont donné à la communauté scientifique des moyens qu'ils n'avaient pas jusqu'alors pour mener des essais cliniques aussi rapidement et efficacement.

Au-delà de la rapidité de développement, les vaccins à ARN présentent un intérêt certain car il est très facile et rapide de les modifier et de les adapter pour d'autres maladies, ou pour des variants du SARS-CoV-2. Il suffit en effet de modifier la séquence génétique codée par l'ARN. Cette nouvelle technologie vaccinale devrait désormais permettre de réagir plus vite en période pandémique et pourra facilement être adaptée lors de futures éventuelles épidémies.

Pas de risque pour notre matériel génétique

Il est néanmoins légitime que cette technologie vaccinale, du fait de sa relative nouveauté pour le grand public, suscite des questions. Il faut cependant déjà souligner que les vaccins à acides nucléiques sont étudiés depuis trente ans dans les laboratoires de recherche et que la technologie est bien connue et bien maîtrisée par les scientifiques. Si aucun vaccin de ce type n'était encore arrivé sur le marché jusqu'ici, des études précliniques et des essais cliniques de phases précoces avaient déjà été menés pour d'autres maladies, comme Zika, avec des résultats prometteurs. La plateforme vaccinale était donc déjà développée, et prête à être adaptée au SARS-CoV-2 et déployée dans le cadre d'un essai clinique.

Des inquiétudes ont été soulevées concernant les effets secondaires à long terme encore mal documentés de ces vaccins. Il faut dans un premier temps souligner que les personnes qui ont été vaccinées dès le début des campagnes vaccinales ont été suivies de près par les médecins pour répertorier tout effet indésirable qui pouvait se produire.

Aujourd'hui la plupart des effets indésirables graves documentés concernent des allergies et des cas de myocardites qui peuvent être bien pris en charge par les médecins. Si pour le moment il n'y a pas de recul au-delà d'un an et demi, il faut aussi savoir que les effets secondaires des vaccins apparaissent généralement dans les semaines qui suivent l'injection, et qu'il n'y a pas à craindre le développement d'effets secondaires à plus long terme.

Par ailleurs, il est important de préciser que l'ARN injecté via le vaccin contre la Covid n'a aucun risque de transformer notre génome ou d'être transmis à notre descendance, dans la mesure où il pénètre dans le cytoplasme des cellules, mais pas dans le noyau. Cette donnée est confirmée par 30 ans de recherche plus générale en laboratoire sur les vaccins à acides nucléiques, qui confirment que les molécules d'ARN du vaccin ne se retrouvent jamais dans le noyau. Or, c'est dans ce noyau cellulaire que se situe notre matériel génétique. Même après l'injection du vaccin, lors de la division cellulaire, les noyaux continuent à ne contenir que notre ADN humain naturel. Par ailleurs, l'injection est locale et les cellules qui reçoivent l'ARN codant la protéine Spike sont principalement des cellules immunitaires: en aucun cas l'ARN ne va jusqu'aux cellules des organes reproducteurs (les gonades). Il ne peut donc pas être transmis d'une génération à l'autre.

Enfin, l'ARN étranger injecté est instable et ne reste donc pas longtemps dans l'organisme : il produit juste ce qu'il faut de protéine Spike pour entraîner le système immunitaire à réagir en cas d'infection « naturelle » par le virus, avant d'être éliminé.

Document 12.1 : Immunothérapie : les vaccins thérapeutiques à l'Institut Gustave Roussy

Adapté de : Institut Gustave Roussy, les programmes médico-scientifiques : vaccins thérapeutiques, (extraits)
<https://www.gustaveroussy.fr/fr/immunotherapie-les-vaccins-therapeutiques>
(consulté le 16/12/2025)

Lors de la dernière décennie, la révolution entraînée par l'immunothérapie en cancérologie a permis des avancées majeures au bénéfice du patient. Les chercheurs ne visent plus uniquement à s'attaquer directement aux cellules cancéreuses, comme le font la chimiothérapie ou la radiothérapie, mais à renforcer le système immunitaire du malade pour qu'il les élimine lui-même. (...) Les médecins-chercheurs se concentrent principalement sur les lymphocytes T, qui font partie de notre système immunitaire. Ils sont capables de tuer des cellules cancéreuses via le déversement de granules cytotoxiques, mais ne sont bien souvent pas présents en quantités suffisantes ou pas assez efficaces pour mener à bien leur mission, et sont victimes de l'échappement immunitaire développé par les tumeurs. (...)

La recherche clinique

À Gustave Roussy, où un quart des 50 000 patients reçus chaque année participe à une étude clinique, plusieurs travaux visent à mesurer l'efficacité de nouveaux candidats-vaccins thérapeutiques.

Le vaccin mRNA-4157 de Moderna, Inc. et Merck. Ce candidat vaccin est évalué en essai de phase III à l'Institut. « *Il s'agit d'une vaccination personnalisée, avec un essai clinique où sont éligibles les patients atteints d'un mélanome qui a été opéré. Le laboratoire, à partir d'un échantillon tumoral, va identifier les mutations nouvelles qui sont apparues dans l'organisme, les néoantigènes. Le vaccin va ensuite être fabriqué assez vite, entre 6 à 8 semaines, pour déboucher sur un séquençage de l'ARN qui code les antigènes ciblés. Le système immunitaire va les reconnaître et les cibler. L'essai clinique a débuté fin 2023 à Gustave Roussy, et concerne une dizaine de patients de l'Institut* », explique la Pr Caroline Robert, cheffe du service de Dermatologie à Gustave Roussy. Dans l'essai de phase IIB, sur les 107 patients qui ont reçu la combinaison vaccin et immunothérapie, une réduction de 44% du risque de récurrence ou de décès a été constaté, par rapport aux malades ayant simplement reçu une immunothérapie. **La recherche fondamentale**

À Gustave Roussy, où la recherche à fort impact sociétal joue un rôle majeur, des chercheurs travaillent à l'élaboration de vaccins thérapeutiques pour lutter contre le cancer.

- L'équipe "Épitopes non-conventionnels et réponse immunitaire anti-cancéreuse" a pour objectif l'élaboration d'un vaccin dans un premier temps contre le cancer du côlon et le cancer du pancréas. Les travaux entrepris reprennent les avancées faites en vaccination anticancéreuse, en se concentrant sur les antigènes exprimés par les cellules cancéreuses, pour entraîner une réponse immunitaire chez le malade. La spécificité de ce vaccin repose sur le type d'épitope, soit la partie de l'antigène qui entraîne une réaction immunitaire, injecté chez le patient. Le docteur Apcher et son équipe ont réussi à montrer le rôle immunogène de certains épitopes non-conventionnels qu'ils ont pu retrouver à la surface des cellules tumorales. (...)

De premiers essais *in vivo* ont démontré que la vaccination avec des épitopes non-conventionnels peut induire une activation spécifique des lymphocytes T, et un défaut de croissance tumorale. (...) Un brevet va prochainement être déposé, avec pour objectif de tester le vaccin sur des organoïdes du côlon et du pancréas. À terme, il est envisagé de faire la transition d'un vaccin peptidique vers un vaccin à ARN messager.

Document 12.2 : Vaccins à ARN antitumoraux, l'avenir des traitements personnalisés anti-cancéreux

Adapté de : *The future of 'personalised' cancer treatment: Antitumour mRNA-based vaccines*, 13 août 2025, <https://ecancer.org>, consulté le 16/12/2025

Gastric cancer is one of the leading causes of cancer-related mortality worldwide, and peritoneal metastasis, wherein the cancer spreads to the peritoneum or the lining of the abdominal cavity, represents the most common form of recurrence after gastric cancer surgery. This form of metastasis is particularly associated with poor survival outcomes, as current first-line treatment options, including anti-PD-1 therapy combined with chemotherapy, have proven ineffective against peritoneal dissemination.

Immunotherapy presents an attractive option for tackling this challenging condition—more specifically, vaccines that target tumour-specific antigens called neoantigens (neoAgs) are being explored as an option to generate durable antitumour responses in patients, with fewer off-target effects.

Now, in a study published online in the journal *Gastric Cancer* on July 31, 2025, a team of researchers led by Professor Kazuhiro Kakimi, Department of Immunology, Kindai University, Faculty of Medicine, Japan, (...) developed a neoAg mRNA (messenger RNA)-based vaccine that shows potent antitumor efficacy against gastric cancer cells, especially in combination with the standard anti-PD-1 therapy.

This vaccine consists of mRNA encapsulated within lipid nanoparticles (LNPs)—this mRNA is synthesised by *in vitro* transcription and comprises three linked minigenes, which encode three neoAgs that they previously identified from the mouse gastric cancer cell line YTN16.

Once the vaccine was synthesised, they proceeded to test it, both alone and in combination with anti-PD-1 therapy, in various mouse models. The results were very promising—firstly, the vaccine induced a higher frequency of neoAg-specific cytotoxic T cells in mice than a similar neoAg-dendritic cell-based vaccine. On testing in a therapeutic setting, mRNA-based vaccination led to tumour regression and eradication in all treated mice, and this effect was enhanced in combination with anti-PD-1 therapy.

How can we explain the increased antitumor efficacy of this combined treatment?

The key lies in how tumour-reactive T cells undergo differentiation within the tumour environment—Prof. Kakimi elaborates that they “*progress from a progenitor exhausted state (Tex^{prog}), through an intermediate exhausted state (Tex^{int}) with strong effector function, and ultimately into a terminally exhausted state (Tex^{term}).*” While treatment with only anti-PD-1 therapy led to an increase in effector (Tex^{int}) cells, there was no corresponding increase in the production of the progenitor (Tex^{prog}) cells required to sustain these effector cells.

In contrast, by combining anti-PD-1 therapy with the vaccine that expands Tex^{prog} cells, both populations were increased, resulting in a sustained antitumor effect.

Most promisingly, the vaccine shows impressive antitumor efficacy against peritoneal metastasis, which has historically been very challenging to treat.

The vaccine on its own showed a protective effect in mice that were inoculated intraperitoneally with YTN16 cells. In combination with anti-PD-1 therapy, it was shown to reduce tumour growth even in mice with already established peritoneal metastases. These results are especially exciting in the context of the push towards next-generation, ‘personalised’ cancer treatment.

Adapté de : Assurances April, Actualités Complémentaire Santé, 12 déc. 2025,
<https://www.april.fr/actualites/complementaire-sante/cancer-vaccinar-m-covid>
(consulté le 16/12/2025)

Les vaccins à ARN messager (ARNm) initialement développés contre la Covid-19 pourraient-ils bientôt révolutionner la lutte contre le cancer ? Une étude révèle que leur administration augmenterait la survie de certains patients traités par immunothérapie.

De nets bénéfices du vaccin anti-Covid ARNm sur certains cancers

C'est en analysant plus d'un millier de dossiers de patients que les chercheurs ont pu noter un lien direct entre le vaccin anti-Covid et une amplification des effets de l'immunothérapie dans la lutte contre le cancer.

Les conclusions, présentées lors du congrès 2025 de la Société européenne d'oncologie médicale (ESMO), sont encourageantes. Ainsi, la survie médiane est passée de 20,6 mois à 37,3 mois après vaccination contre la Covid chez les patients atteints de cancer du poumon (non à petites cellules). Cependant, l'impact maximal a été noté sur des tumeurs habituellement peu réactives aux thérapies classiques (mélanome) : la survie à trois ans des patients concernés a quasiment été multipliée par cinq.

L'ARN messager stimule le système immunitaire

Selon l'équipe de chercheurs, le vaccin ARNm contre la Covid agirait comme un signal d'alarme auprès du système immunitaire. Boosté, celui-ci identifie les cellules cancéreuses et les attaque, déclenchant une réponse de ces dernières. C'est là que l'immunothérapie intervient. Elle bloque la protéine libérée par la tumeur, désarmant celle-ci. Cela permet aux cellules immunitaires de l'attaquer sans entrave.

Une avancée vers des vaccins ARNm anti-cancers ?

S'ils ouvrent la voie à de nouveaux traitements, ces résultats doivent cependant être confirmés. Une étude de phase III est actuellement en préparation pour confirmer l'intérêt du vaccin contre la Covid dans les traitements par immunothérapie.

Les chercheurs misent également sur le développement de vaccins à ARN messager, capables de généraliser cette alarme pour tous les types de cancer.