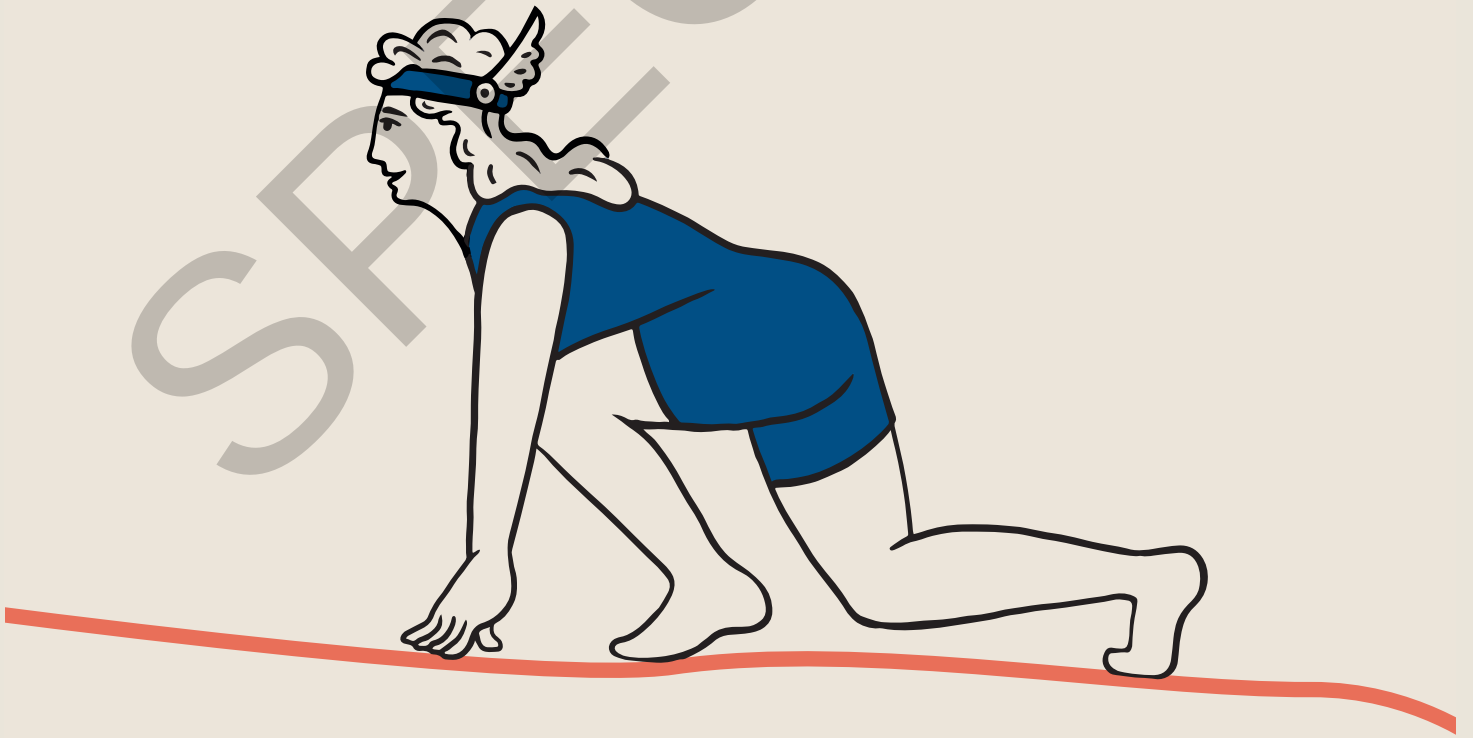


LES ROUTES DE L'ARN : de la découverte du messager au prix Nobel de Katalin Karikó

The journey of RNA, from the discovery of mRNA to Katalin Karikó's Prize





Introduction

« ARN messenger » : le terme est entré dans le langage courant lors de la pandémie de Covid-19. Le vaccin à ARN messenger a permis de sauver plus d'un million de vies, révolutionnant ainsi l'approche de la vaccinologie.

Mais connaissons-nous bien cette précieuse molécule ? Quelle est précisément sa mission au sein de l'organisme ? Et depuis quand existe-t-elle dans le champ de la recherche scientifique ?

Découverte il y a soixante ans par des chercheurs de l'Institut Pasteur, l'ARN messenger vous est présenté aujourd'hui à travers un voyage en trois dimensions.

Découvrir l'ARNm, c'est d'abord plonger au cœur de nos cellules. Devenons un million de fois plus petit : nous voilà à l'échelle du micromètre, prêts pour un voyage dans l'univers moléculaire...

Comprendre l'ARNm, c'est aussi vivre une histoire humaine. Celle de Katalin Karikó, lauréate du prix Nobel de physiologie ou médecine en 2023 : durant toute sa carrière, la biochimiste a tenu bon face aux critiques et aux sceptiques. Elle a continué à chercher... Jusqu'à mettre en lumière les étonnantes capacités de cette molécule et ses atouts pour la médecine. C'est grâce à Katalin Karikó que le premier vaccin contre la Covid a vu le jour.

Suivre l'ARNm, c'est enfin entreprendre un voyage dans le temps, sur les traces d'un microscopique messenger découvert au début des années 1960. Ce voyage nous conduit dans les laboratoires du monde entier où des scientifiques ont travaillé à le décrypter. Aujourd'hui, ses potentiels thérapeutiques sont reconnus et les espoirs nombreux pour développer des vaccins et des traitements innovants. Des équipes de l'Institut Pasteur y travaillent activement.

Prenons la route. Suivons ce fascinant messenger qui transporte un précieux message...

The term "messenger RNA" entered the everyday vocabulary during the COVID-19 pandemic. The messenger RNA vaccine saved more than a million lives and revolutionized vaccine science.

But what do we really know about this precious molecule? What exactly is its role in the body? And how long has it been the focus of scientific research?

Come with us on a three-part voyage of discovery to find out more about messenger RNA, discovered 60 years ago by scientists at the Institut Pasteur.

The first thing we need to do if we want to understand mRNA is to take a deep dive into our cells. Imagine becoming a million times smaller, shrinking to micrometer scale, as you prepare to journey with us through the molecular universe...

The story of mRNA is also a personal one, that of Katalin Karikó, laureate of the 2023 Nobel Prize in Physiology or Medicine. Over the course of her career, the biochemist faced down critics and skeptics, persevering with her research and eventually revealing the astounding capabilities of this molecule and its potential for medicine. It was thanks to Katalin Karikó that the first COVID vaccine was developed.

The final stage in our mRNA journey takes us back in time to the moment when a microscopic messenger was discovered in the early 1960s, and then to laboratories all around the world where scientists have devoted their time and energy to understanding it better. The therapeutic potential of mRNA is now recognized and hopes are high for the development of vaccines and innovative treatments. The Institut Pasteur's teams are firmly committed to the task!

So let's set off and find out more about this fascinating molecule that has a vital message to transport...

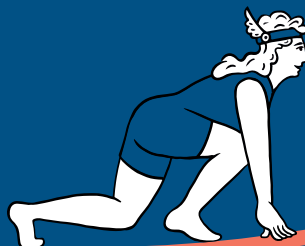
Crédits

Commissaires de l'exposition : Laurence Inard, Monica Sala
Charte de projet : Kaddia Simón
Direction artistique et illustration : Célestine Gangolphe
Exécution : Corine Akoka
Conseil éditorial et rédaction : Cécile Couturier
Relecture : Sandra Legout, Maxime Schwartz, Marcel Holenstein
Production : Caroline de Cisenoy (Mars Production)
Scénographie : Tiphane Moreaux
Traduction : Tracey Westcott (K2M)

Remerciements

Nous remercions chaleureusement la Direction de l'enseignement de l'Institut Pasteur, l'Ambassade de Hongrie à Paris, et l'Institut Liszt Centre Culturel Hongrois Paris, pour leur précieux soutien. Nous exprimons également notre profonde gratitude à Katalin Karikó de nous avoir accordé du temps pour réaliser l'interview et pour son engagement envers la recherche.

Nous remercions également toutes les personnes qui ont contribué à la conception et réalisation de cette exposition : Nicole Bertoldi, Stéphanie Culin, Cécile Couturier, Caroline de Cisenoy, Akos Csiki, Michael Davy, Célestine Gangolphe, Aline Grata, Vekke Halin, Marcel Holenstein, Rhodine Loutch, Emma Lazardine, Marion Le Fol, Pascal Luffrançois, Emma Lepétre, Sandra Legout, Marie Martin, Tiphane Moreaux, Cecilia Plattucci, Chantal Pflieger, Maxime Schwartz, Norbert Somogyi, Tracey Westcott.



RENCONTRE AVEC L'UNIVERS MOLÉCULAIRE

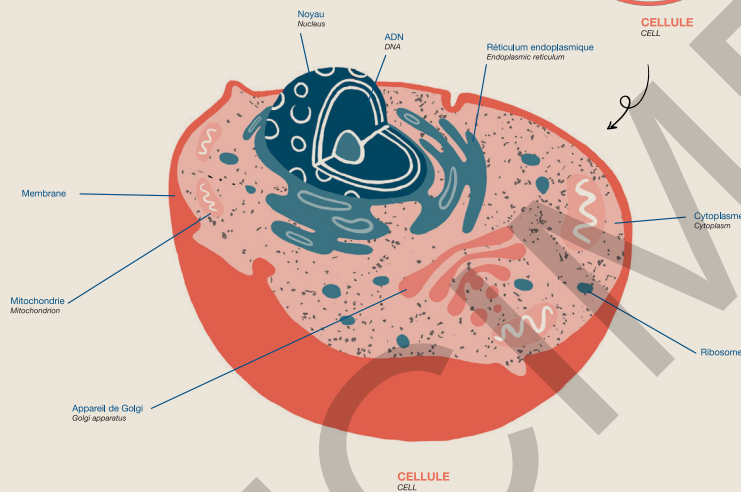
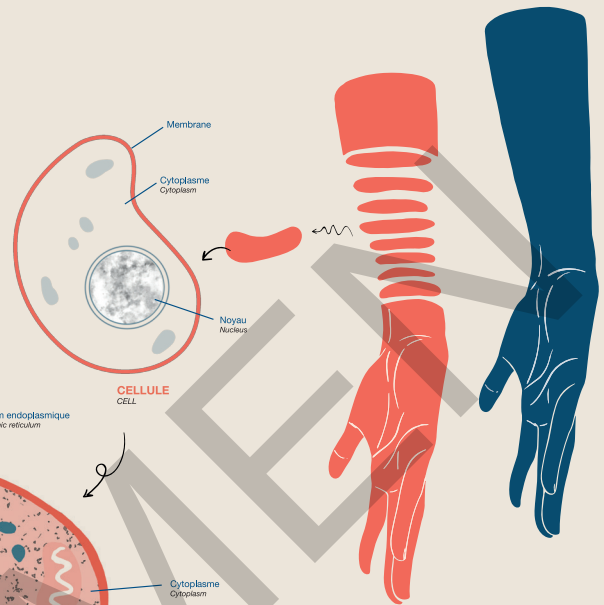
Exploring the molecular universe

D'OÙ VIENT L'ARN MESSAGER ?

Where does messenger RNA come from?

D'un contact avec l'ADN. Dans le noyau de la cellule, il est au plus proche de celui qui porte l'information génétique. Partons pour un voyage à l'échelle du micromètre...

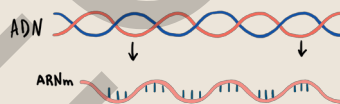
It starts its work in the cell nucleus, where it interacts closely with DNA, the molecule that carries our genetic information. Time for us to take a deep dive down to micrometric scale...



ADN ou acide désoxyribonucléique

C'est une grande molécule formée d'un enchaînement de nucléotides. Ceux-ci comprennent un acide phosphorique, un sucre (pentose) et une base azotée (adénine A, cytosine C, guanine G ou thymine T). L'ADN, avec sa structure en double hélice (deux brins) est le détenteur original du patrimoine héréditaire : l'information génétique.

DNA, or deoxyribonucleic acid, is a large molecule formed of a chain of nucleotides, which contain a phosphoric acid, a sugar (pentose) and a nitrogenous base (adenine A, cytosine C, guanine G or thymine T). DNA, with its double-helix (two-strand) structure, is the original holder of the genetic information that determines heredity.

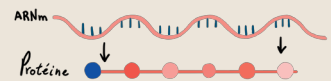


ARN ou acide ribonucléique

Une molécule d'ARN est, comme l'ADN, une succession de nucléotides. Également formés d'acide phosphorique et d'une base azotée (adénine A, uracile U, cytosine C ou guanine G), ceux-ci ont pour sucre un ribose.

L'ARN messager (ARNm) est formé d'un seul brin. Il est chargé du transport d'un message codé : une version cryptée de l'information génétique.

RNA, or ribonucleic acid. Like DNA, an RNA molecule is a succession of nucleotides. They are also formed of phosphoric acid and a nitrogenous base (adenine A, uracil U, cytosine C or guanine G), with the sugar ribose. Messenger RNA (mRNA) is formed of just a single strand. It has the task of transporting a coded message: an encrypted version of the genetic information.



Protéine

Cette grande molécule est une chaîne d'acides aminés. Il existe énormément de protéines différentes et c'est leur forme (longueur, structure) qui détermine leur fonction. Elles participent à de nombreux mécanismes : accélération des réactions chimiques (enzymes), réaction immunitaire (anticorps), communication entre les organes (hormones)... Constituants de base de l'organisme, les protéines sont présentes dans toutes les cellules.

Protein. A large molecule formed of a chain of amino acids. There are countless different proteins, and the function of each is determined by its length and structure. They are involved in a huge number of different mechanisms, such as accelerating chemical reactions (enzymes), the immune response (antibodies) and communicating between organs (hormones). Proteins are the basic components of the body and are found in all cells.

DE L'ADN À LA PROTÉINE : UNE SÉRIE D'ÉTAPES CLÉS

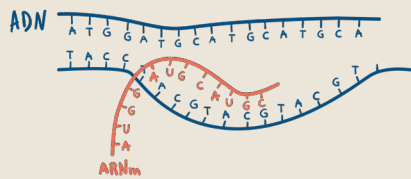
From DNA to proteins: a series of key stages

OÙ VA L'ARN MESSAGER?

Where does messenger RNA go?

Fabriquer des protéines, de l'autre côté du noyau, dans le cytoplasme. Chargé d'une version cryptée de l'information génétique, il la porte, tout au long du parcours...

It makes proteins on the other side of the nucleus. It is loaded with an encrypted version of genetic information and accompanies this information throughout the journey...

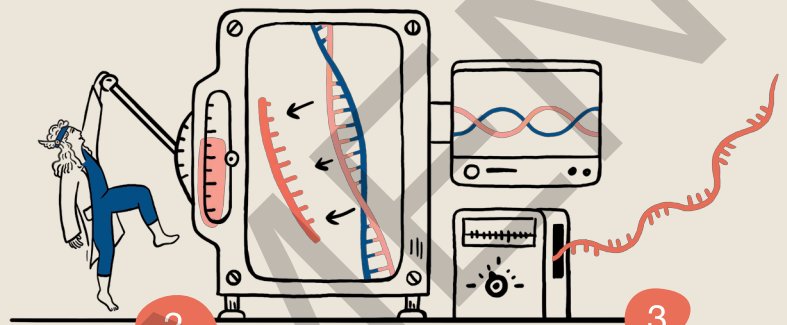


1

L'information génétique est copiée et codée en ARN messager : c'est la transcription

Le contact de l'ADN et d'une enzyme (l'ARN polymérase) déclenche la fabrication de l'ARN messager. L'ARNm est la réplique en négatif de l'information génétique. Cette copie n'a qu'un brin.

Genetic information is copied and encoded into messenger RNA: this is transcription. When DNA comes into contact with an enzyme (RNA polymerase), it triggers the production of messenger RNA. mRNA is a negative single-strand copy of the genetic information.



2

L'ARN messager se détache de l'ADN...

The messenger RNA detaches from the DNA...

3

... puis il sort du noyau : le voilà dans le cytoplasme

...then exits the nucleus and moves to the cytoplasm

4

L'ARN messager se fixe sur un ribosome...

The messenger RNA binds to a ribosome...

Ribosome

Telle une plateforme d'échanges, le ribosome accueille tous les éléments participant à l'étape de traduction de l'ARNm. La synthèse des protéines, issue de cette étape, se déroule également dans le ribosome.

This microparticle functions like an exchange platform, hosting all the elements involved in the translation stage of mRNA. This stage leads to protein synthesis, which also takes place in the ribosome.

5

... où le rejoignent les autres acteurs de l'opération

Un autre ARN, l'ARN de transfert (ARNt), fait office d'adaptateur entre l'ARNm et les acides aminés qui vont composer la future protéine. L'ARNt connaît le code. Transportant un acide aminé spécifique, il rejoint le ribosome.

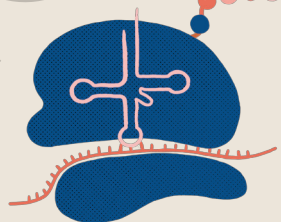
... and is joined by the other components involved in the process. Another type of RNA known as transfer RNA (tRNA) serves as an adaptor. It knows the code. Accompanied by an amino acid, it joins the ribosome.

6

Le code est déchiffré : c'est la traduction

Une fois tous les composants emboîtés, la traduction peut commencer : l'ARNt vient se fixer sur l'ARNm à l'endroit où il est « attendu ». À chaque séquence de l'ARNm correspond, en effet, un acide aminé spécifique.

The code is deciphered: this is translation. Once all the components are locked together, translation can begin. The tRNA binds to the mRNA at the precise place where it is "expected" - every mRNA sequence corresponds to a specific amino acid carried by its tRNA.



7

La protéine est fabriquée

Cette opération est répétée plusieurs fois de suite, jusqu'à la fin de la séquence correspondant à la protéine. À chaque fois, un acide aminé est apporté, créant un enchaînement d'acides aminés : c'est la protéine. Une fois sa synthèse terminée, elle est libérée et peut aller remplir sa fonction dans l'organisme.

The protein is made. This process is repeated several times in a row until the end of the code is reached. Each time, another amino acid is added, creating a chain of amino acids that become a protein. Once the protein has been synthesized, it is released and can fulfill its role in the body. The chain of amino acids gradually folds into a compact structure. It is released and exits the ribosome.





KATALIN KARIKÓ :

QUATRE DÉCENNIES À PERCER LES MYSTÈRES DE L'ARNm

Katalin Karikó: four decades unraveling the mysteries of mRNA



En 2023, la biochimiste américano-hongroise a reçu le prix Nobel de physiologie ou médecine, à l'âge de 68 ans. Au début de la pandémie de Covid-19, ses travaux sur l'ARN messager ont permis le développement du premier vaccin contre le SARS-CoV-2. Cette distinction a couronné une carrière dédiée à l'ARNm : jeune chercheuse, elle avait, avant d'autres, perçu l'extraordinaire potentiel de l'ARN messager. C'était dans les années 1970...

Entre-temps, elle a connu le scepticisme de la communauté universitaire, les mises au placard, limogeages ou rétrogradations. Mais elle a toujours continué de chercher les extraordinaires potentiels de l'ARNm. Plus de cinquante ans après ses premiers travaux, elle a réussi et reçu une cinquantaine de prix et de médailles... Ce qui n'est pas une raison pour s'arrêter de travailler !

In 2023, the Hungarian-American biochemist received the Nobel Prize in Physiology or Medicine at the age of 68. At the start of the COVID-19 pandemic, her work on messenger RNA paved the way for the development of the first SARS-CoV-2 vaccine. The Nobel Prize capped off a career devoted to mRNA: as a young scientist, she was the first to understand the molecule's extraordinary potential. That was back in the 1970s...

She went on to experience skepticism from the academic community, was demoted and dismissed, and her research was stymied. But she persevered, determined to reveal the incredible potential of mRNA. More than five decades after her early work, she succeeded, receiving over 50 awards and medals for her achievements – but she's not done with research yet!

Une vie en quelques mots

A brief biography

1955

Naissance en Hongrie dans un petit village et une famille d'origine modeste.

Born into a modest family in a small village in Hungary.

1969

Se classe troisième au Concours national de biologie.

Comes third in the National Biology Competition.

1978-1982

Doctorat en biochimie à l'Université de Szeged, en Hongrie.

PhD in Biochemistry at the University of Szeged, Hungary.

1982-1985

Postdoctorat au Centre de recherche biologique à l'Académie hongroise des sciences, à Szeged, en Hongrie.

Postdoctoral fellowship at the Biological Research Center at the Hungarian Academy of Sciences, Szeged, Hungary.



1985

Quitte la Hongrie pour poursuivre ses travaux car son centre de recherche manque de moyens et ferme. Elle émigre aux États-Unis avec son mari et sa fille.

À l'époque en Hongrie, les voyageurs ne pouvaient échanger que 50 dollars par personne. Katalin Karikó et sa famille ne pouvaient donc emporter que 100 dollars aux États-Unis. Ils ont vendu leur voiture, échangé l'argent en dollars sur le marché noir et caché les billets dans l'ours en peluche de leur fille.

Leaves Hungary to continue her research when her center closes because of a lack of funding. Emigrates to the United States with her husband and daughter.

At that time in Hungary, travelers could only exchange up to \$50 per person. So Katalin Karikó and her family could only take \$100 to the United States. They sold their car, exchanged the money to dollars on the black market and hid the banknotes in their daughter's teddy bear.

L'ARNm à la loupe :

fabriqué, modifié, entouré...

mRNA under the spotlight: producing, modifying, encasing...

Quand elle s'intéresse à l'ARNm, dès les années 1970, Katalin Karikó entrevoit son potentiel dans le traitement de nombreuses maladies : « Avec l'ARN messager, vous délivrez une information que vos cellules vont transformer en protéines thérapeutiques, et ça s'arrête dès que vous êtes guéri, ou immunisé si c'est un vaccin. » Mais l'ARNm est, par nature, une molécule instable et labile. Or, s'il est détruit dès son entrée dans l'organisme, il n'aura aucune action. De plus, il a la capacité intrinsèque de stimuler le système immunitaire, ce qui peut entraîner une importante réaction inflammatoire.

Les principaux enjeux sont donc de rendre l'ARNm de synthèse à la fois stable et sûr. Avec de nombreux chercheurs et chercheuses, notamment l'inféctiologue Drew Weissman à partir de 1998, Katalin Karikó multiplie les stratégies... jusqu'à parvenir à modifier l'une des bases de l'ARNm sans induire d'inflammation. Il peut donc être utilisé chez l'humain car bien toléré. L'autre enjeu crucial a été de parvenir à protéger l'ARNm pour qu'il pénètre dans les cellules tout en restant intact. Comment ? En l'embarquant dans une « bulle de graisse », une nanoparticule lipidique... Ces avancées ont posé les bases des vaccins à ARNm, et les applications sont si variées qu'il est pour l'instant difficile de toutes les citer – et imaginer.

When Katalin Karikó first took an interest in mRNA in the 1970s, she saw its potential for treating multiple diseases: "Messenger RNA provides information that cells turn into therapeutic proteins, and it stops once you have recovered – or once you are immunized in the case of vaccines." But by nature, mRNA is an unstable, labile molecule – and if it is destroyed as soon as it enters the body, nothing can happen. It also has the intrinsic ability to stimulate the immune system, which can cause a major inflammatory reaction.

So the main hurdles were making synthetic mRNA both stable and safe. Working with many scientists, especially the infectious disease specialist Drew Weissman from 1998 onwards, Katalin Karikó explored multiple avenues and finally managed to block inflammation by modifying one of the bases of mRNA. This meant that it could be used in humans as it would be well tolerated. The other key challenge was how to protect mRNA so that it would remain intact when it entered cells. The answer? To encase it in a "ball of fat," a lipid nanoparticle. These breakthroughs laid the foundations for mRNA vaccines, and the applications are so varied that there are too many to list – and too many to imagine.

L'exil ?

Ce sale ?

« C'est l'histoire de beaucoup d'immigrants, partout dans le monde. La quotidien est une épreuve constante. Pour leur, il faut une foi indéroutable en soi et beaucoup travailler. C'est pour ça que les immigrants sont si particuliers, qu'ils accomplissent des choses incroyables. »

"It's the story of many immigrants all over the world. Their daily lives are a constant struggle. To keep going, you need an unshakable self-belief and you need to work hard. That's what makes immigrants so special. It's why they achieve incredible things."



La recherche, c'est Fondamental !

Back to basics!

Que fait aujourd'hui Katalin Karikó? Depuis 2021, elle poursuit ses recherches à l'Université de Pennsylvanie, à Philadelphie en tant que professeure associée. Elle officie également en Hongrie, à l'Université de Szeged, où elle a commencé sa carrière. Cette scientifique désormais reconnue internationalement, continue à faire de la recherche fondamentale. Elle s'intéresse en particulier à la thérapie génique à base d'ARNm : comment l'utiliser pour permettre à des patients atteints de maladies tumorales ou de lésions tissulaires de synthétiser des protéines capables de les soigner ? Avec son équipe, elle cherche aussi à comprendre les mécanismes impliqués dans les maladies à « ARN toxiques ». Parfois, l'ARN présente des anomalies aux effets délétères, engendrant des maladies génétiques : maladie de Huntington, syndrome de l'X fragile, ataxie de Friedreich... Leurs mécanismes sont encore mal connus. Karikó et son équipe s'attellent à la tâche : ils espèrent identifier des molécules cibles, propices à des innovations thérapeutiques.

What is Katalin Karikó doing now? Since 2021, she has been continuing her research at the University of Pennsylvania, Philadelphia, as an Associate Professor. She is also affiliated with the University of Szeged, Hungary, where she began her career. The now internationally renowned scientist is pursuing her basic research. She is particularly interested in mRNA-based gene therapy and how it can be used to enable patients with tumors or soft-tissue lesions to synthesize therapeutic proteins. With her team, she is also working to elucidate the mechanisms involved in diseases caused by RNA toxicity. RNA sometimes contains abnormalities with harmful effects, leading to genetic diseases including Huntington's disease, fragile X syndrome or Friedreich ataxia, the mechanisms of which are still poorly understood. Karikó and her team are hard at work: they hope to identify target molecules that may serve as the basis for therapeutic innovation.

Les échecs, la critique ?

On failure and criticism?

« Être tenace, ce n'est pas identifier pour identifier, mais tenir compte des progrès, des résultats et, s'ils sont là, y croire et poursuivre. »
"Being tenacious isn't about being stubborn for the sake of it, it's about recognizing progress and results, and if they are there, believing in them and carrying on."

« Je n'ai jamais cessé d'appliquer les principes de Jonas Salk, un médecin hongrois dont j'ai lu le livre à 16 ans. Il faut se concentrer sur ce que l'on peut changer, ne pas perdre son temps à se comparer aux autres ou à se lamenter sur son sort. Moi, j'ai voulu soigner les gens. »
"I have never stopped applying the principles of Jonas Salk, a Hungarian physician whose book I read at the age of 16: you have to focus on the things you can change and not waste your time comparing yourself to others or feeling sorry for yourself. I wanted to care for people."

Les sciences ?

On science?

« En tant que scientifique, on passe son temps à se poser des questions. On cherche des réponses et, bon jour, réponses... de nouvelles questions ! C'est la partie amusante du travail, les sciences, dès du matin. »
"You always ask questions as a scientist, and then you expect that you will get an answer. But you usually get far more questions (...) That's the fun part. Doing science is so much fun."

2005

Premiers résultats prometteurs sur l'ARNm en vaccinologie.
First promising results on mRNA in vaccinology.

Le collectif ?

On teamwork?

« Toute ma vie, j'ai travaillé avec des gens d'autres domaines, à chercher des terrains communs et à nous servir mutuellement de nos approches. »
"I have worked with people in other fields my whole life, trying to find common ground and to learn from each other's approaches."

1989-2021

Chercheuse, directrice de recherche puis professeure agrégée adjointe à l'Université de Pennsylvanie, à Philadelphie.

Researcher, Head of Research then Adjunct Associate Professor at the University of Pennsylvania, Philadelphia, US.

1985-1988

Postdoctoral dans le département de biochimie de l'Université Temple, à Philadelphie, aux États-Unis.
Postdoctoral fellowship in the Department of Biochemistry at Temple University, Philadelphia, US.

Les honneurs ?

On honors?

« Si, pendant quarante ans, j'ai pu fonctionner sans reconnaissance, j'ai pu le faire. »
"I was quite capable of working with no recognition for 40 years, so I didn't need a Nobel Prize."



2023

Lauréate du prix Nobel de physiologie ou médecine aux côtés de l'Américain Drew Weissman.

Laureate of the Nobel Prize in Physiology or Medicine alongside the American Drew Weissman.

2021

Professeure à l'Université de Szeged, en Hongrie.
Professor at the University of Szeged, Hungary.

2013-2022

Vice-présidente de la biotech BioNTech, en Allemagne.

Vice President of BioNTech, Germany.

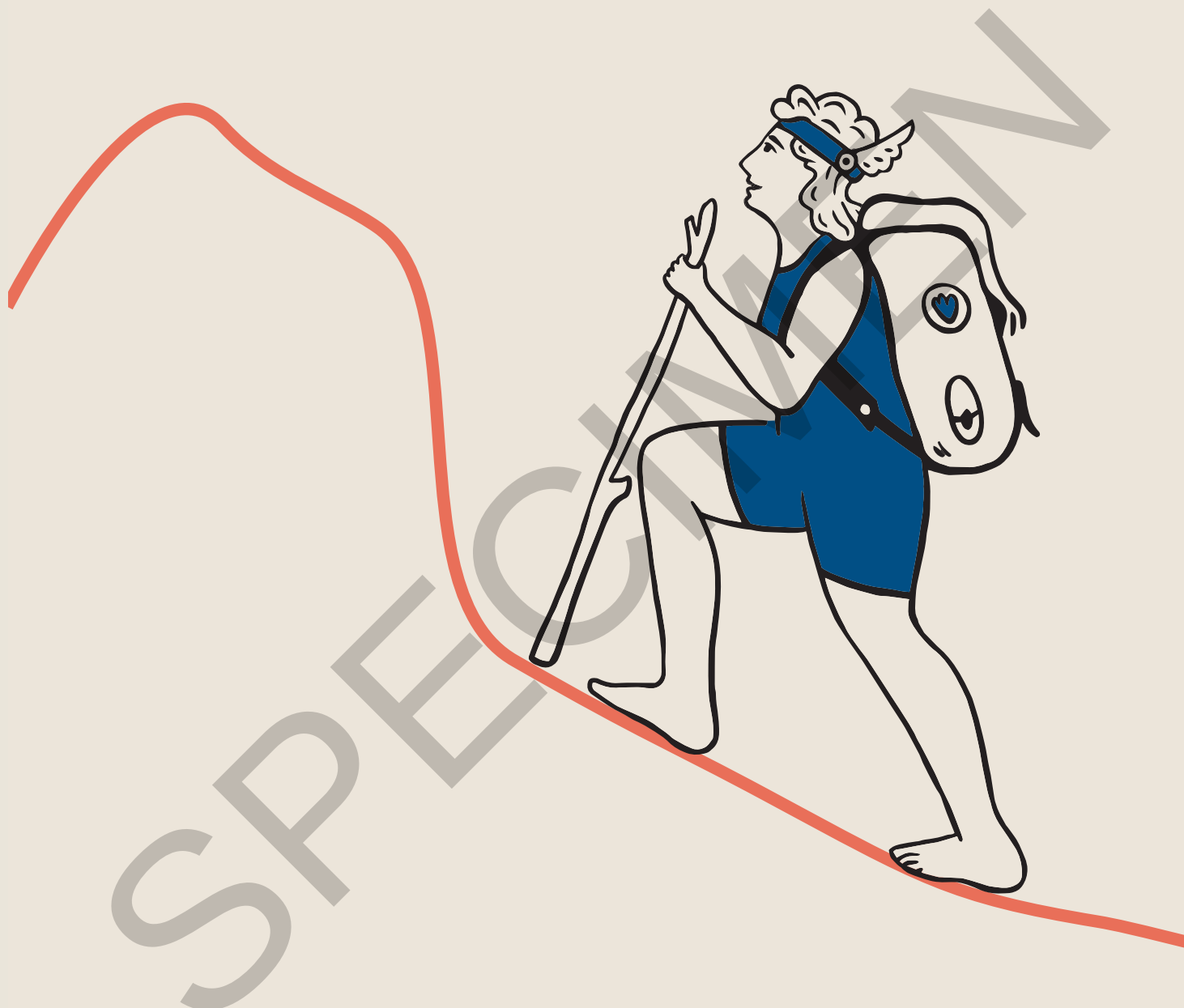
Les Femmes ?

On women?

« Les Femmes sont indispensables dans la science car elles pensent différemment. (...) Le problème est de pouvoir mener sa carrière tout en élevant un enfant. (...) Si les gouvernements soutiennent mieux les Femmes, elles feront plus de découvertes. »
"It is important in science to have women because we think differently (...) Science needs more women (...) But the difficulties might come when they reach child-bearing age and want a family (...) If you don't have financial support you have to give up your job. If governments are listening... talk to them because more women could make more discoveries."

Visitez l'exposition entre Katalin Karikó, Nicole Beriole et Aline Gata, deux jeunes chercheuses de l'Institut Pasteur et de l'Institut Imagine.
See the exhibition that Katalin Karikó and Nicole Beriole are at the Institut Pasteur and the Institut Imagine.

Découvrez en ligne l'exposition sur Katalin Karikó de l'Université de Szeged.
Explore the online exhibition about Katalin Karikó from the University of Szeged.



À LA RECHERCHE DE L'ARN MESSAGER

In search of messenger RNA

Lors de sa découverte, l'ARN messenger n'était pas considéré comme une molécule prometteuse... Il aura fallu soixante ans de recherche et l'obstination de scientifiques du monde entier, pour que la technologie de l'ARNm voit le jour. Et révolutionne l'approche de la médecine.

When messenger RNA was discovered, it was not seen as a promising molecule. It took 60 years of research and the perseverance of scientists worldwide for mRNA technology to be developed, revolutionizing our approach to medicine.

1990

Après des décennies de recherche fondamentale, la piste thérapeutique est explorée à partir des années 1990. Désormais, on sait réaliser *in vitro* la transcription de l'ARNm pour produire une protéine spécifique ! La recherche sur la thérapie génique basée sur l'ARN commence... mais reste peu mobilisatrice, et les défis techniques sont nombreux.

After decades of basic research, therapeutic avenues began to be explored in the 1990s. Scientists were now able to recreate mRNA transcription in vitro to produce a specific protein! Research on RNA-based gene therapy began, but it garnered little interest and there were many technical hurdles to grapple with.

2001

Le séquençage du génome humain ouvre de nouvelles pistes. Plus notre compréhension de l'ADN s'approfondit, mieux nous pouvons appréhender l'ARN. C'est aussi le début des premières études cliniques utilisant l'ARNm.

The sequencing of the human genome opened up new avenues. The better our knowledge of DNA, the better we were able to understand RNA. This period also saw the first clinical studies using mRNA.

2010

Émergence de la Biotech : des start-ups spécialisées dans les biotechnologies, qui travaillent sur la technologie à l'ARNm, voient le jour : BioNTech en 2008 (Allemagne) et Moderna en 2010 (États-Unis)...

The emergence of biotech: biotechnology startups focusing on mRNA technology were launched: BioNTech in Germany in 2008, and Moderna in the United States in 2010...

2020

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) homologue le vaccin anti-Covid-19 COMirnaty, Premier vaccin à ARN messenger, il est développé par BioNTech, dirigé par Özlem Türeci et Ugur Sahin, et l'entreprise pharmaceutique Pfizer. Le deuxième vaccin anti-COVID, Spikevax, est lancé peu après par Moderna.

The World Health Organization (WHO) approved the COVID-19 vaccine COMirnaty. This first messenger RNA vaccine was developed by BioNTech, led by Özlem Türeci and Ugur Sahin, and the pharmaceutical company Pfizer. The second COVID vaccine, Spikevax, was launched shortly afterwards by Moderna.



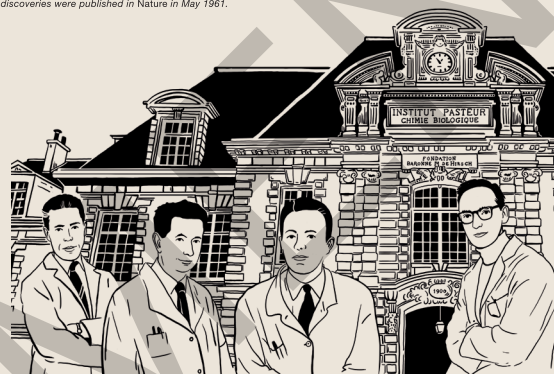
1961

Jacques Monod et François Jacob, de l'Institut Pasteur, publient un article historique dans *Journal of Molecular Biology*. Cet article, qui vaudra à Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff le prix Nobel de médecine ou physiologie en 1965, fait avancer les connaissances sur la régulation des gènes (système « opéron »). Ils évoquent une molécule intermédiaire, un « messenger » entre les gènes et les protéines, et pensent qu'il s'agit d'un ARN.

François Gros et François Jacob poursuivent ces recherches aux États-Unis. Au sein de leur laboratoire respectif, ils arrivent, tous deux, à cette conclusion : il y a bien un ARN messenger ! Ils sont parvenus à détecter la molécule. Leurs découvertes sont publiées dans *Nature*, en mai 1961.

Jacques Monod and François Jacob, from the Institut Pasteur, published a seminal paper in the Journal of Molecular Biology. The article, which earned Jacques Monod, François Jacob and André Lwoff the Nobel Prize in Physiology or Medicine in 1965, advanced knowledge on gene regulation (the "operon" system). They referred to an intermediary molecule, a "messenger" between genes and proteins, and they thought that it was an RNA.

François Gros and François Jacob continued their research in the United States. In their respective laboratories, they each reached the same conclusion: there is such a thing as a messenger RNA! They successfully detected the molecule, and their discoveries were published in Nature in May 1961.



Pourquoi ce vaccin est une révolution?

Why is this vaccine so revolutionary?

Il a été fabriqué en un temps record : quelques mois, contre une dizaine d'années pour les vaccins « classiques » (formes affaiblies ou désactivées de virus). Une prouesse rendue possible par l'investissement mondial engagé lors de la pandémie, et les travaux des scientifiques depuis des décennies. Très efficaces, les vaccins anti-COVID ont permis, depuis leur introduction, de sauver plus de 1,4 million de vies en Europe⁽¹⁾. De plus, leur production devrait d'ici peu devenir très rapide et peu coûteuse.

(1) Chiffre OMS en janvier 2024.

It was produced in record time: a few months, as opposed to a decade for "traditional" vaccines (based on attenuated or inactivated forms of viruses). This was made possible by extensive global investment during the pandemic, together with decades of prior scientific research. The COVID vaccines are highly effective: since they were introduced they have saved more than 1.4 million lives in Europe. Vaccine production is also likely to become quicker and less expensive in the coming years.

(1) WHO figures in January 2024.

2023

Katalin Karikó et Drew Weissman reçoivent le prix Nobel de médecine ou physiologie pour l'ensemble de leurs travaux sur l'ARNm : menés depuis deux décennies, ils ont permis le développement du vaccin contre le SARS-CoV-2.

Katalin Karikó and Drew Weissman received the Nobel Prize in Physiology or Medicine for all their work on mRNA over two decades, which paved the way for the development of the SARS-CoV-2 vaccine.



Archive INA de 1964 où François Gros démontre les étapes de la découverte de l'ARN messenger et Jacques Monod discute des avancées en biologie moléculaire.

INA archive from 1964 in which François Gros demonstrates the stages in the discovery of messenger RNA and Jacques Monod discusses progress in molecular biology.



Pendant 28 ans, Madeleine Brunerie a été la secrétaire de Jacques Monod. Ses carnets sont des témoins de leurs travaux et de l'élaboration dans les laboratoires.

Madeleine Brunerie was Jacques Monod's secretary for 28 years, her diaries provide a record of the scientist's research and their fruitful collaboration in the laboratory.



UNE TECHNOLOGIE INÉDITE ET PROMETTEUSE

A unique – and promising – technology

L'ARNm a ouvert la voie à une nouvelle approche de la médecine. Désormais, on peut « passer commande » aux cellules des individus ! Les voilà capables de produire des protéines « bénéfiques » qui sauront préparer ou activer le système immunitaire...

mRNA has opened the door to a new approach to medicine. We can now "place orders" with a person's cells – they are capable of producing "beneficial" proteins that can prepare or activate the immune system.



Vaccin anti-Covid à ARNm : comment ça marche ?

How does the mRNA COVID vaccine work?

Le principe du vaccin à ARNm : permettre aux cellules de produire elles-mêmes la protéine « Spike » qui est la marque du coronavirus.

The principle of the mRNA vaccine is to enable cells to produce the "spike" protein, the hallmark of coronaviruses, themselves.

1. Le vaccin est constitué d'ARNm, enveloppé dans une bulle de graisse protectrice. Cet ARNm a été modifié pour contenir des « instructions » précises : synthétiser la protéine Spike.
1. The vaccine is composed of mRNA, encased in a bubble of protective fat. This mRNA has been modified to contain precise "instructions" to synthesize the spike protein.
2. Il est injecté dans un muscle du patient.
2. It is injected into a patient's muscle.
3. L'ARNm pénètre dans les cellules (dans le cytoplasme et non dans le noyau). Elles le « déchiffrent » et se mettent à produire la protéine Spike.
3. The mRNA enters the patient's cells (the cytoplasm, not the nucleus). They "decipher" it and start producing the spike protein.
4. Spike est transportée vers la surface de la cellule. Cela active les cellules immunitaires qui détectent la protéine Spike comme s'il s'agissait du virus, et se mettent à produire des anticorps « anti-Spike ».
4. The spike protein is transported to the cell surface. This activates immune cells: they detect the protein as if it were the virus and start producing "anti-spike" antibodies.
5. L'ARNm, ainsi que les cellules qui l'ont reçu, sont rapidement éliminés. Les anticorps, eux, vont persister plusieurs mois dans l'organisme. Si, un jour, il est en contact avec le SARS-CoV-2, ces anticorps s'activeront : une réaction immunitaire ciblée sera enclenchée.
5. The mRNA, and the cells that receive it, are soon eliminated. The antibodies stay in the body for months. If the person comes into contact with SARS-CoV-2 one day, their antibodies are activated and a targeted immune response is triggered.

Et après ? Le futur de l'ARNm

What next? The future of mRNA

Les applications de la technologie ARN messenger concernent de nombreuses pathologies : maladies infectieuses, cardiovasculaires, génétiques ou de nombreux cancers. Celles-ci font, aujourd'hui, l'objet de recherches, sur le front de la prévention comme de la thérapie.

Côté prévention, un deuxième vaccin à ARNm a été autorisé en août 2024 en Europe⁽¹⁾ : mRESVIA. Il cible le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les plus de 60 ans. D'autres vaccins à ARNm sont en cours de développement pour lutter contre d'autres maladies infectieuses.

Côté traitements, la thérapie génique consiste à bloquer l'expression de l'ARNm « responsable » de la maladie – plus précisément, de l'ARNm conduisant à la fabrication de la protéine « défectueuse ». Des médicaments utilisant cette technologie existent déjà contre la rétinite, l'insuffisance rénale, des maladies cardiovasculaires, musculaires (dystrophies), du foie (hyperoxalurie)... Des thérapies anticancéreuses sont aussi à l'étude et l'espoir est de pouvoir mettre au point des traitements personnalisés, moins agressifs que la chimiothérapie.

Une autre piste thérapeutique : intégrer un ARNm capable de fabriquer une protéine « bienfaitrice », dont la fonction sera de soigner... Mais plusieurs années de recherche sont encore nécessaires.

(1) Vaccin mRESVIA de Moderna.

There are many potential applications of messenger RNA technology, from infectious and genetic diseases to cardiovascular disease and multiple forms of cancer. Research is currently being carried out into both preventive and therapeutic approaches in these areas.

When it comes to prevention, a second mRNA vaccine, mRESVIA⁽¹⁾, was authorized in August 2024 in Europe. It targets respiratory syncytial virus (RSV) in people aged over 60. Other mRNA vaccines are under development to tackle other infectious diseases.

In terms of treatment, gene therapy consists of blocking the expression of the mRNA "responsible" for disease – specifically the mRNA leading to the production of the "defective" protein. Drugs using this technology already exist to treat conditions including retinitis, kidney failure, cardiovascular disease, muscular dystrophies and liver disease (hyperoxaluria). Cancer therapies are also under study and the hope is to develop personalized treatments that are less aggressive than chemotherapy.

Another therapeutic avenue involves an mRNA that is capable of producing a "beneficial" protein to treat patients – but several years of research are still needed.

(1) Moderna's mRESVIA vaccine.



