



UTILISER DE MINUSCULES PARTICULES POUR COMBATTRE LES VIRUS : LES VACCINS À ARNm

*Inbal Hazan-Halevy, Edo Kon, Lior Stotsky-Oterin et Dan Peer**

Laboratoire de Nanomédecine de précision, École de Biomédecine et de recherche sur le cancer Shmunis, Faculté des Sciences de la Vie George S. Wise, Université de Tel Aviv, Tel Aviv, Israël

Les nanoparticules sont de minuscules emballages que les scientifiques fabriquent pour transporter des molécules. À quel point ces particules sont-elles minuscules ? Disons qu'une nanoparticule est environ 100 000 fois plus petite qu'un bonbon M&M. Les scientifiques utilisent des nanoparticules spéciales dans le traitement de maladies. C'est le cas de vaccins qui nous protègent contre le COVID-19 : ils contiennent des nanoparticules dans lesquelles est emballé de l'ARN messager du virus SRAS-CoV-2. Dans cet article, nous allons répondre à quelques questions concernant ce sujet : de quoi sont faites les nanoparticules et comment fonctionnent-elles ? Comment sont-elles fabriquées par les scientifiques et comment nous protègent-elles du COVID-19 ?

LES VACCINS, COMMENT ÇA MARCHE ?

Tous les vaccins fonctionnent de la même manière. L'idée derrière chaque vaccin est de stimuler notre système immunitaire en introduisant dans notre corps un virus ou une bactérie (ou juste un morceau de ce virus ou de cette bactérie qui provoque la maladie) qui n'est plus capable de provoquer la maladie. De cette façon, notre système immunitaire peut s'entraîner sur une forme inoffensive de l'agent infectieux responsable de la maladie et se préparer à nous protéger lorsque nous sommes confrontés à la forme réelle et dangereuse du virus ou de la bactérie. Le système immunitaire est très précis et possède une sorte de mémoire. Par

exemple, si tu es vacciné contre un virus, ton système immunitaire reconnaît ce virus et t'en protège pendant une longue période après la vaccination. Le plus souvent, le système immunitaire reconnaît des protéines à la surface de la bactérie ou du virus. Dans la suite de cet article, nous nous concentrerons sur les virus, même si beaucoup de ce que nous allons préciser s'applique aussi aux bactéries.

Le système immunitaire est compliqué et comprend différents types de cellules, en particulier : (1) des cellules T qui se lient aux cellules infectées par des virus qu'ils reconnaissent car leur surface est modifiée par la présence du virus et qu'ils détruisent, et (2) des cellules B qui produisent des molécules appelées **anticorps**. Les anticorps contribuent à protéger notre organisme en reconnaissant le virus, en s'y attachant et en le marquant pour qu'il soit détruit. Une fois produits, les anticorps (et les cellules B qui les produisent) restent dans l'organisme, et permettent au système immunitaire de réagir très vite lors d'une nouvelle exposition au virus : ils font partie de la mémoire immunitaire.

Pour activer le système immunitaire, les premiers vaccins qui ont été mis au point contenaient des virus entiers tués ou atténués (vivants mais ne provoquant plus la maladie). Mais la technologie a progressé et les scientifiques d'aujourd'hui peuvent fabriquer des vaccins qui ne contiennent pas de virus entier mais des protéines particulières du virus, contre lesquelles ils veulent que réagisse le système immunitaire. Pour cela, il y a différentes méthodes et nous nous concentrerons sur l'une d'elles qui permet de fabriquer des **vaccins ARNm-NPL** qui ont été très efficaces pour combattre le COVID-19 [1]. Ces vaccins sont faits de nanoparticules de lipides contenant de l'**ARN messenger (ARNm)** du virus. Dans un premier temps nous allons décrire le rôle d'une molécule d'ARNm.

DE L'ADN AUX PROTÉINES

L'ARN et l'ADN sont des **acides nucléiques**. L'ADN est une molécule très stable qui est le support de l'information génétique de nos cellules, transmise de génération en génération ; il contient l'information nécessaire à la production des protéines qui assurent beaucoup des fonctions de nos cellules. La fabrication des protéines, molécules constituées d'une succession d'**acides aminés**, se fait grâce à de petites usines cellulaires appelées **ribosomes**. L'information de l'ADN pour « fabriquer » une protéine est transmise au ribosome sous la forme d'un autre acide nucléique, moins stable, l'ARN messenger (ARNm). Chaque ARNm est la copie d'une petite partie de l'ADN et porte l'information (le message) pour fabriquer une protéine particulière. Comment ça marche ?

Les acides nucléiques sont constitués de petites unités appelées **nucléotides**. Chaque nucléotide contient un sucre (le ribose pour l'ARN et le déoxyribose pour l'ADN) lié à une petite molécule appelée base azotée. L'ADN contient quatre bases différentes : l'adénine (A), la thymine

ANTICORPS. Les anticorps sont des protéines produites par les cellules B de notre système immunitaire et servent à détruire des agents infectieux (comme des bactéries ou des virus).

VACCIN ARNm-NPL. C'est un vaccin composé de nanoparticules de lipides ayant empaqueté des molécules d'ARNm codant pour une protéine virale.

ARN MESSAGER (ARNm). Type d'ARN qui transmet aux ribosomes le message porté par un gène de l'ADN correspondant à la séquence d'une protéine particulière.

ACIDES NUCLÉIQUES. Les acides nucléiques, constitués d'unités appelées nucléotides, se présentent sous deux formes naturelles : l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN).

ACIDES AMINÉS. Éléments constitutifs des protéines. Chacun des 20 acides aminés est codé par 3 lettres dans la molécule d'ADN et dans celle d'ARN messenger.

RIBOSOME. Usine cellulaire qui fabrique les protéines.

NUCLÉOTIDES. Éléments constitutifs des acides nucléiques.

(T), la guanine (G) et la cytosine (C). L'ADN est formé de deux longues chaînes de nucléotides dites complémentaires (un A d'une chaîne s'apparie avec un T de l'autre chaîne et un G avec un C). Les ARN sont produits à partir d'un petit fragment d'ADN, appelé gène. Ils contiennent également quatre bases différentes : A, G et C comme dans l'ADN et l'uracile (U), mais ils ne sont formés que d'une chaîne de nucléotides. La chaîne de l'ARN est complémentaire d'une des deux chaînes d'un gène (pour en savoir plus sur ce sujet, tu peux consulter l'[article](#) en anglais et sa version [française](#)). La chaîne de l'ARNm porte l'information de la séquence d'une protéine : trois nucléotides à la suite dans l'ARNm correspondent à un acide aminé de la protéine (par exemple, le triplet GUU correspond à la valine et GCU à un autre acide aminé, l'alanine) ; c'est ainsi que le message porté par l'ADN est transmis par l'ARNm jusqu'au ribosome où il guide la synthèse d'une protéine, acide aminé après acide aminé. La correspondance entre les codons (3 nucléotides de l'ARNm) et les acides aminés s'appelle le code génétique.

Connaissant le code génétique, les scientifiques peuvent construire des ARNm avec la bonne séquence de nucléotides qui va permettre la fabrication d'une protéine, quelque soit cette protéine. Dans le cas des vaccins ARNm-NPL, l'ARNm code pour une protéine de surface d'un virus, celle contre laquelle les scientifiques veulent entraîner le système immunitaire. Les molécules d'ARNm sont fragiles et ne rentrent que très difficilement dans une cellule. Mais tu as bien compris que pour qu'un ARNm assure la fabrication d'une protéine, il faut qu'il entre dans une cellule et se lie à des ribosomes. C'est pourquoi les scientifiques ont inventé le deuxième composant de ces vaccins, les [nanoparticules](#) de lipides qui protègent l'ARNm et le transportent à l'intérieur des cellules.

C'EST QUOI UNE NANOPARTICULE DE LIPIDES ?

Les nanoparticules sont de minuscules objets dont la taille est comprise entre 1 et 100 nanomètres (nm). Un nanomètre est 1 million de fois plus petit qu'un millimètre (1 millimètre est la taille moyenne d'un grain de sable). Les nanoparticules sont tellement petites qu'on ne peut pas les voir à l'œil nu ou même en utilisant un microscope optique (comme ceux que tu utilises peut-être à l'école pour les cours de Sciences). Il faut des microscopes beaucoup plus puissants, appelés microscopes électroniques, pour les observer ([Figure 1](#)).

Les microscopes électroniques donnent des images beaucoup plus détaillées que celles obtenues avec des microscopes optiques standard. Au fil des années, les scientifiques ont mis au point de nombreux types de nanoparticules, faites de différents matériaux.

Les [nanoparticules de lipides \(NPL\)](#) sont fabriquées en mélangeant des constituants qu'on peut trouver dans la nature : des lipides et des acides nucléiques. Ce sont d'ailleurs des constituants de toutes les cellules. Les lipides sont les principaux constituants des membranes cellulaires. Si tu

NANOPARTICULES. Petites particules dont la taille est comprise entre 1 et 100 nm ; un nm correspond à un millionième de mm.

NANOPARTICULES DE LIPIDES. Nanoparticules composées de lipides dans lesquelles on peut emballer différentes molécules, en particulier des acides nucléiques.

regardes la structure des NPL, tu remarqueras que les molécules d'ARN sont enveloppées par des lipides (Figure 2). C'est grâce à cette enveloppe de lipides que les NPL transportent les ARNm dans les cellules.

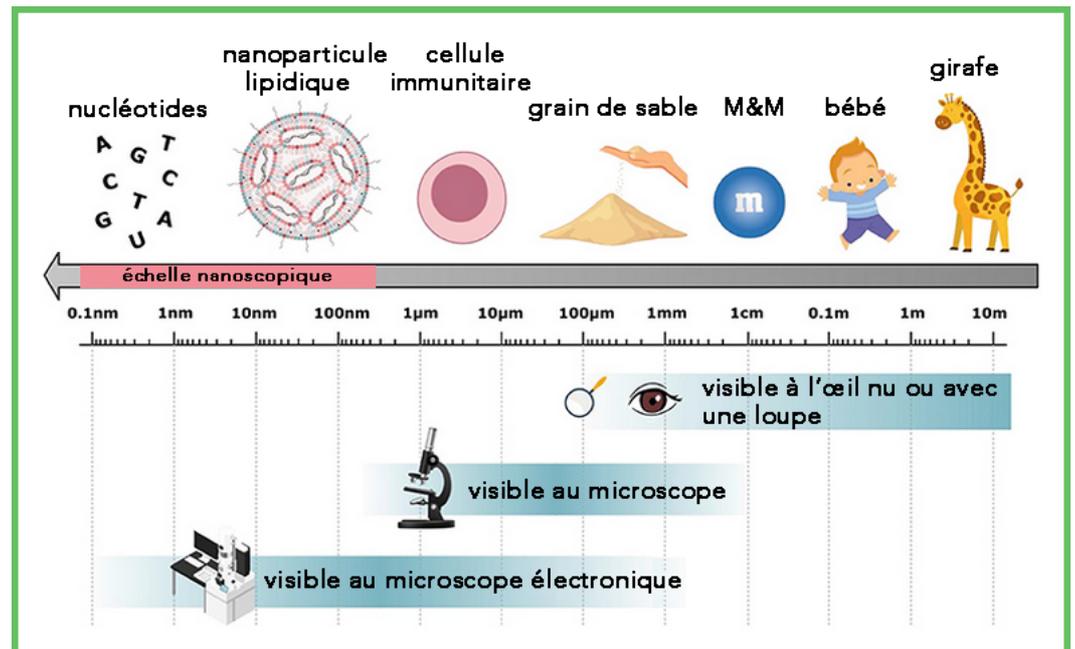


Figure 1. De la girafe aux nucléotides, différentes échelles de taille et comment les observer. L'échelle nanométrique s'étend entre 1 et 100 nanomètres. Les nanoparticules de lipides sont environ 100 000 fois plus petites qu'un bonbon M&M. (Graduations de l'échelle : nm = nanomètre, μm= micromètre)

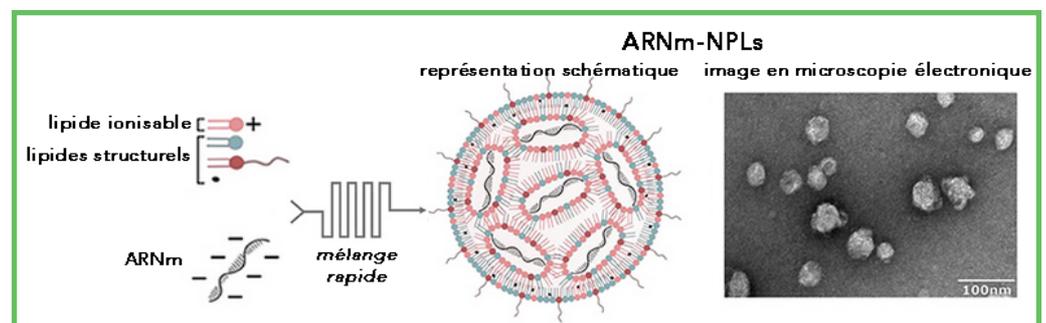


Figure 2. Les nanoparticules de lipides (NPL) sont constituées de lipides et d'acide nucléiques (ARNm) qui sont mélangés rapidement. Les lipides utilisés (appelés lipides ionisables) sont chargés positivement (charge +) et se collent aux ARNm qui, eux, sont chargés négativement (charge -), formant de minuscules amas de molécules d'ARNm entourées de lipides. D'autres lipides, appelés lipides structurels, participent aussi à la formation de ces amas mais surtout, ce sont eux qui forment l'enveloppe entourant les amas, formant ainsi une nanoparticule ARNm-NPL. L'utilisation d'un microscope électronique permet d'observer ces NPL et de mesurer leur taille.

LIPIDE IONISABLE.
Molécule constitutive des être vivants, un lipide est un corps gras, insoluble dans l'eau. Un lipide ionisable a la capacité de gagner une charge électrique (positive ou négative).

Le principal composant d'une NPL est un **lipide ionisable**, c'est-à-dire un lipide qui peut porter une charge électrique. Les ions sont des molécules chargées soit positivement (+) soit négativement (-). Dans la nature, les molécules chargées positivement sont attirées par celles chargées négativement et se collent à elles. Pour fabriquer des NPL, les lipides ionisables sont chargés positivement et mélangés rapidement avec des ARNm qui sont des molécules chargées négativement. C'est ainsi que les ARNm se combinent aux lipides ionisés, sous la forme de petits amas

PROTÉINE SPIKE. Protéine de surface du virus SRAS-COV2 qui permet à ce virus de pénétrer dans nos cellules.

où les molécules d'ARNm sont entourées de lipides. D'autres lipides sont ajoutés à ce mélange, des lipides structuraux, qui organisent ces amas et forment une enveloppe autour d'eux (la couche externe de la nanoparticule) [2]. Lorsqu'on les observe au microscope électronique, ces NPL sont sphériques et ont une taille d'environ 60 à 100 nm (Figure 2).

DES MOLÉCULES D'ARN COMME MÉDICAMENTS

Les nanoparticules de lipides transportent l'ARNm dans les cellules et peuvent ainsi y provoquer la synthèse de la protéine choisie par les scientifiques. Elles peuvent aussi être utilisées pour transporter d'autres types d'acides nucléiques dans des cellules. Par exemple, le premier médicament NPL, approuvé en 2018, délivre des molécules d'un ARN appelé ARN interférant (ARNi) car il empêche la synthèse d'une protéine au lieu d'en diriger la fabrication. Dans le cas de ces ARNi-NPL, l'ARNi bloque la synthèse d'une protéine fabriquée par les cellules du foie ; ces particules sont utilisées pour le traitement d'une maladie du foie, l'amyloïdose (une maladie rare pouvant être mortelle, due au dépôt d'une protéine dans différents organes du corps, dont le foie). Des vaccins ARNm-NPL ont été approuvés par les autorités de santé pour protéger la population contre le COVID-19. Ces vaccins utilisent des NPL délivrant des molécules d'ARNm codant pour une protéine appelée **protéine Spike** localisée à la surface du virus responsable du COVID-19 [3].

COMMENT FONCTIONNENT LES VACCINS ARNm-NPL CONTRE LE COVID-19 ?

Les vaccins ARNm-NPL sont injectés dans le muscle, et les nanoparticules délivrent leur contenu dans des cellules musculaires et des cellules immunitaires proches du site d'injection du vaccin. Dans le cytoplasme de ces cellules, les ARNm s'associent aux ribosomes qui fabriquent alors la protéine Spike du virus.

Cette protéine étrangère est coupée en petits morceaux qui sont exposés à la surface de ces cellules où ils sont présentés aux cellules immunitaires T et B. L'interaction entre ces morceaux d'une protéine étrangère et les cellules immunitaires active une réponse immunitaire efficace contre le virus. Cette réponse est complexe : elle comprend, entre autres, des anticorps spécifiques de Spike et met en place la mémoire immunitaire lui permettant de continuer à reconnaître et combattre le virus pendant une longue période. Rappelle-toi que les ARNm ne sont pas stables et ils vont être finalement détruits dans les cellules : la protéine Spike ne sera plus fabriquée. Ainsi, il ne restera dans notre organisme que la mémoire immunitaire de Spike (Figure 3) [4].

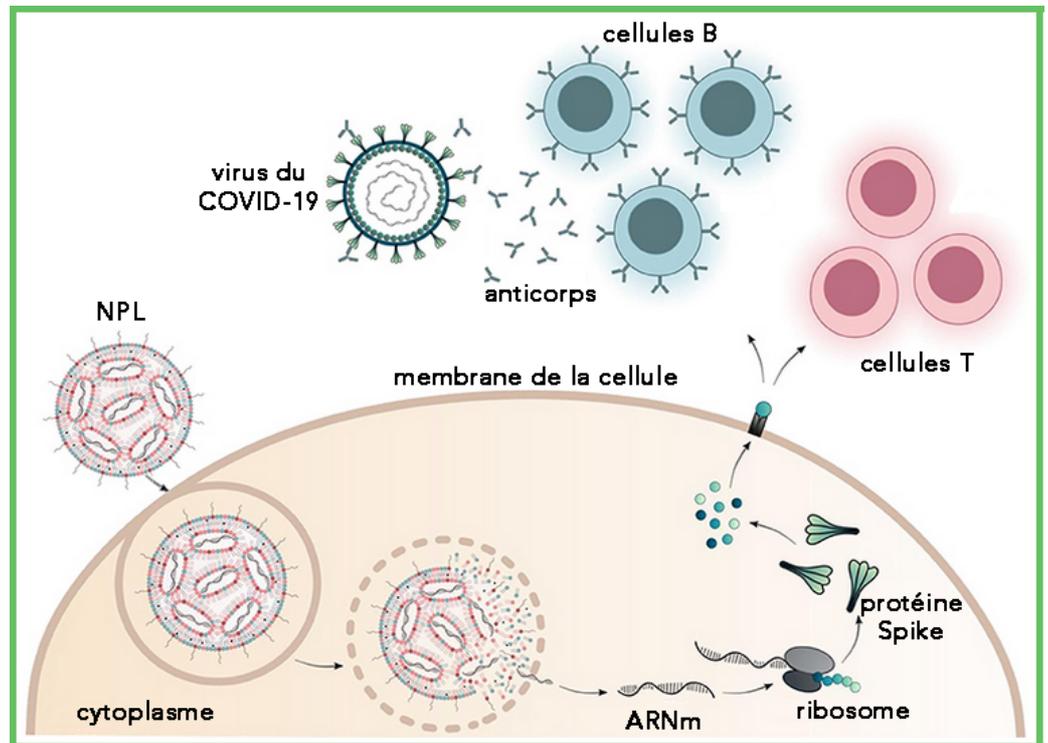


Figure 3. La réponse immunitaire aux vaccins ARNm-NPL. Les ARNm-NPL sont internalisées par les cellules musculaires ou immunitaires à proximité du site d'injection du vaccin et y déchargent leur contenu. Les ARNm sont traduits par les ribosomes en protéine Spike. Lorsque la protéine Spike est coupée en morceaux, ces morceaux sont exposés sur la membrane de la cellule, où ils peuvent activer des cellules T et B du système immunitaire, l'entraînant à lutter contre le virus du COVID-19.

LA MISE AU POINT DE VACCINS ARNm-NPL EST UNE PERCÉE SCIENTIFIQUE

Les vaccins ARNm-NPL ne présentent pas de risques pour notre santé, ils sont très efficaces et peuvent être produits rapidement. Il est facile pour les scientifiques de produire un ARNm qui code pour la protéine de leur choix et de l'insérer dans des NPL. Grâce à leur capacité à décharger leur contenu dans des cellules, les NPL sont un outil très utile dont la mise au point a été très délicate. Les molécules d'ARNm sont libérées par les NPL dans le cytoplasme des cellules où elles peuvent s'associer aux ribosomes, puis sont rapidement détruites. Leur activité pour fabriquer la protéine Spike est donc réduite dans le temps. Elles ne peuvent pas pénétrer dans le noyau de la cellule où est stocké l'ADN donc elles ne peuvent pas du tout modifier l'information génétique de la cellule. Ces vaccins sont sûrs. La mise au point des ARNm-NPL est le résultat de nombreuses années de recherche de grands scientifiques et ont été très utiles dans la lutte contre la pandémie de COVID-19.

RÉFÉRENCES

[1] Tregoning, J. S., Flight, K. E., Higham, S. L., Wang, Z., and Pierce, B. F. 2021. Progress of the COVID-19 vaccine effort: Viruses, vaccines and variants vs. efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 21:626–36. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1

[2.] Kon, E., Elia, U., and Peer, D. 2022. Principles for designing an optimal mRNA lipid nanoparticle vaccine. *Curr. Opin. Biotechnol.* 73:329–36. doi: 10.1016/J.COPBIO.2021.09.016

[3.] Dammes, N., and Peer, D. 2020. Paving the road for RNA therapeutics. *Trends Pharmacol. Sci.* 41:755–75. doi: 10.1016/j.tips.2020.08.004

[4] Alameh, M. G., Tombácz, I., Bettini, E., Lederer, K., Sittplangkoon, C., Wilmore, J. R., et al. 2021. Lipid nanoparticles enhance the efficacy of mRNA and protein subunit vaccines by inducing robust T follicular helper cell and humoral responses. *Immunity* 54:2877–92.e7. doi: 10.1016/J.IMMUNI.2021.11.001

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi : 10.3389/frym.2023.1100502 ; Hazan-Halevy I, Kon E, Stotsky-Oterin L et Peer D (2023) mRNA Vaccines : Using Tiny Particles to Fight Viruses. *Front. Young Minds* 11:1100502).

TRADUCTION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science

ÉDITION : Nicole Pasteur, Association Jeunes Francophones et la Science

MENTOR SCIENTIFIQUE : Marie Péquignot, Association Jeunes Francophones et la Science

JEUNES EXAMINATEURS :

CEM, MAXIME, CLÉMENT, RAPHAËL, 13-14 ANS

Nous sommes étudiants en classe de 3^{ème} au collège Eridan, à Montpellier. Dans le cadre de nos cours, nous avons participé à plusieurs concours tels que Kangourou (mathématiques), Archimède (jeux énigmes solidaires) et Alkindi (cryptographie). Nous avons aussi participé à quelques conférences de l'UNESCO, notamment en tant que porte-parole.

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOUMIS le 16 novembre 2022 ; **ACCEPTÉ** le 27 mars 2023 ;

PUBLIÉ EN LIGNE le 24 avril 2023.

ÉDITEUR : Idan Segev, Université hébraïque de Jérusalem, Israël

MENTOR SCIENTIFIQUE : Yachel Baker

CITATION : Hazan-Halevy I, Kon E, Stotsky-Oterin L et Peer D (2023) mRNA Vaccines : Using Tiny Particles to Fight Viruses. *Front. Young Minds* 11:1100502. doi : 10.3389/frym.2023.1100502

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊTS. Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.



DROITS D'AUTEURS

Copyright © 2023 Hazan-Halevy, Kon, Stotsky-Oterin et Peer.

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNE EXAMINATEUR

HILEL, 13 ANS

Je vis à Tel Aviv. J'étudie dans une classe d'élèves à haut potentiel et j'aime combiner l'art et la science. J'ai remporté des concours nationaux de mathématiques et j'ai participé au projet Da Vinci de l'université de Tel Aviv. Je compose, je joue de différents instruments et je chante dans un ensemble musical.

AUTEURS

INBAL HAZAN-HALEVY

Inbal est chercheuse au Laboratoire de nanomédecine de précision de l'Université de Tel Aviv, en Israël. Après avoir obtenu son doctorat en Israël, elle a suivi une formation postdoctorale à Houston, au Texas, aux États-Unis. Dans son laboratoire, elle développe des nanoparticules lipidiques pour délivrer des molécules d'ARN thérapeutiques aux cellules cancéreuses, en particulier celles des cancers du sang. Elle aime pratiquer le Pilates, lire et passer son temps libre avec sa famille.

EDO KON

Edo Kon a terminé ses études de doctorat à l'université de Tel Aviv, où il a développé de nouveaux vaccins ARNm-nanoparticules lipidiques (NPL). Dans le cadre de ses recherches, il a étudié comment les vaccins ARNm-nanoparticules lipidiques fonctionnent contre les virus et comment les rendre également efficaces contre des infections bactériennes. Il tente à présent de mettre au point de nouvelles thérapies à base d'ARN-NPL pour traiter de nombreuses maladies. Pendant son temps libre, il aime passer du temps avec sa famille, lire et regarder de vieux films.

LIOR STOTSKY-OTERIN

Lior est doctorante dans le laboratoire de nanomédecine de précision de Dan Peer à l'université de Tel Aviv, en Israël. Ses recherches portent sur le développement de nouvelles thérapies pour un type de cancer du sang appelé lymphome à cellules du manteau. Elle souhaite en savoir plus sur les gènes impliqués dans la pathologie cancéreuse et espère utiliser ces connaissances pour développer de nouvelles stratégies afin d'améliorer les traitements contre les cancers. Pendant son temps libre, Lior aime passer du temps avec sa famille, notamment avec leur chien bien-aimé

Luka, et préparer de délicieux desserts, principalement des brownies.

DAN PEER

Dan Peer est le directeur du laboratoire de nanomédecine de précision de l'université de Tel-Aviv, en Israël. Le laboratoire de Peer conçoit de nouvelles techniques pour modifier la fonction des cellules, en utilisant des nanoparticules lipidiques ciblées et sûres, la technologie la plus avancée pour l'administration d'acides nucléiques dans les cellules. Son laboratoire utilise les outils de la nanotechnologie pour mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques pour les maladies inflammatoires, les maladies génétiques rares et les cancers. Pendant son temps libre, il aime voyager et produire du vin. [_peer@tauex.tau.ac.il](mailto:peer@tauex.tau.ac.il)