

Délibération n°2025-090

Conseil d'Administration

Formation plénière
Séance du 12 décembre 2025

Point de l'ordre du jour n°9 :

Création de l'unité mixte de recherche Université d'Orléans - INSERM « Thérapies Innovantes et Nanomédecine ».

VU l'avis rendu par la Commission recherche en date du 9 octobre 2025 ;

VU l'avis rendu par le Comité Social d'Administration en date du 1^{er} décembre 2025 ;

Le développement récent des technologies à ARN messager, notamment à travers les vaccins contre la COVID-19, a démontré leur potentiel pour de nombreuses applications thérapeutiques. Dans ce contexte, les recherches menées depuis plusieurs années à Orléans sur la vectorisation et l'utilisation des ARNm à des fins vaccinales et thérapeutiques ont pris une importance stratégique.

Afin d'accompagner cette dynamique scientifique et technologique, l'Inserm a créé en décembre 2022 l'Accélérateur de Recherche Technologique sur les ARN messagers (ART-ARNm, Inserm US 55), structure nationale dédiée à l'intégration, au transfert et à la diffusion des technologies ARNm auprès des laboratoires académiques et privés. En parallèle, un Laboratoire Interdisciplinaire pour l'Innovation et la Recherche en Santé d'Orléans (LI²RSO), Unité de Recherche UR 7496, et placé sous la tutelle de l'Université d'Orléans, a été créé en 2024 intégrant l'équipe Thérapies Innovantes et Nanomédecine (InTheRNA : Innovative Therapies & Nanomedicine). Cette équipe quittera le LI²RSO au profit de la création d'un laboratoire mixte de recherche en 2026.

Le projet vise à créer une nouvelle Unité Mixte de Recherche Université d'Orléans - INSERM intitulée « Thérapies Innovantes et Nanomédecine » (UMR InTheRNA) à la date du 1^{er} janvier 2026.

Cette unité, localisée au sein des locaux de l'UO mis à disposition par et sur le site du CHU d'Orléans, regroupera des activités de recherche fondamentale, technologique et translationnelle autour des thérapies à base d'ARN.

La création de cette unité permettra d'offrir un cadre structuré et visible aux niveaux national et international pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques, encore peu représentées en France, et de renforcer la collaboration entre recherche académique, innovation technologique et applications cliniques. Il est proposé d'héberger l'ART-ARNm au sein de cette UMR.

Le projet de création est joint en annexe.

Le Conseil d'administration approuve la création de l'unité mixte de recherche Université d'Orléans - INSERM « Thérapies Innovantes et Nanomédecine ».

Effectif statutaire :	36
Membres en exercice :	35

Quorum :	Atteint
Membres présents :	20
Membres représentés :	8
Total :	28

Décompte des votes :

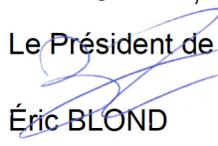
Abstentions :	1
Votants :	27
Blancs ou nuls :	0

Suffrages exprimés :	27
Pour :	27
Contre :	0

La délibération est adoptée.

Fait à Orléans, le 15 décembre 2025

Le Président de l'Université


Eric BLOND

DELAI DE RECOURS : En application des articles R.421-1 et suivants du code de justice administrative, la présente délibération pourra faire l'objet, dans un délai de deux mois à compter de sa notification et/ou de sa publication, d'un recours gracieux auprès du Président de l'Université d'Orléans (Château de la Source – 45000 Orléans) et/ou d'un recours pour excès de pouvoir devant le tribunal administratif d'Orléans.

| FICHE SYNTHESE CSS

Avis : CSS7

Responsable équipe: PICHON Chantal

Réalisations

Point(s) fort(s) [Réalisations] - CSS :

Publications originales

- 111 dont 49 PDC
- ICM 1.07, 0.93 en PDC
- 4.3 /ETP
- Forte visibilité des travaux Pichon (ICM 1.24 en PDC) et YOON (2.84 en PDC)

Publications autres

- 18 dont 9 PDC
- ICM 1.44 et 1.0

Domaines : Orthopédie / Chirurgie / Pharmaco & pharmacy / Chemistry

Les 5 publications sont dans de très bons journaux de spécialité (ACS Nano, 2x Molecular Therapy: Nucleic Acids, Journal of Controlled Release, Free Radic Biol Med). 3 de ces publications sont dans le domaine des nanoparticules à objectif thérapeutique, un point fort de l'équipe. Une 4ème publication est dans l'utilisation d'ADN circulaire comme outil thérapeutique pour éteindre l'expression d'un gène. La dernière publication est sur l'utilisation de microbulles pour contrôler l'hypoxie tumorale, une approche originale et intéressante en complément des approches nano développées par l'équipe.

Valorisation

- 3 brevets, dont 2 avec Licence
- 1 essai clinique de phase 1 sur inhibiteurs de BKCa pour le traitement du syndrome X fragile. Associée à un brevet. Licence de KAERUS Bioscience ;
- Nombreux contrats industriels (Gymopharm, LVMH, Sanofi, Clarins, Polytheragene, Urgo, OSE, Pfizer)
- Bourses Cifre

Très bonne valorisation avec des brevets, des licences, des contrats et un essai clinique. 14 PhD et 5 HDR

Point(s) à améliorer [Réalisations] - CSS :

- Homogénéiser les ICM de l'ensemble des chercheurs, la visibilité des travaux étant hétérogène.
- La bonne visibilité devrait permettre des publications dans des journaux généralistes.

Positionnement International/National

Point(s) fort(s) [Positionnement Intl/Nat] - CSS :

Collaborations Nationales, internationales et industrielles Vectorisation :

Lipides/polymères/ARNm : Pr PA. Jaffres (CEMCA, CNRS, UBO) ; Dr L. Johannes (Institut Curie), Dr M. Hollenstein (Institut Pasteur) ; Pr M. Ryckelynck (IBMC, Strasbourg) ; Dr N. Heuze-Vourch (CPER, Tours), Dr F. Gazeau (MSC-Med, Paris Cité) ; Dr N. Mignet (UCTBS, Faculté de Pharmacie, Paris Cité) ; Pr M. Etheve-Quelquejeu (U. Paris Cité) ; Dr B. Verrier (LBTI, Lyon), Pr C. Jorgensen et Dr F. Djaouad (IRMB, CHU Montpellier).

Microbulles et sonoporation

Drs A. Novell, B. Khunast (CNRS, Orsay) ; Dr B. Larrat (CEA Saclay) ; Drs E. Barbier, M. Decressac (GIN Grenoble) ; Dr Elise Lepeltier et Pr Pascal Saulnier (MINT, Univ Angers) ; Pr Agata Exner (Cleaveland University, USA).

Bioproduction

Dr F Daboussi (INRAe, Toulouse White Biotech) ; Drs T Besseir et M Perkovic (TRON, Mainz) ; Dr K Pachulska Wiezoreck (IBCH, PAN, Poznan, Poland) ; Pr M Freire (University of Aveiro, Portugal), Pr F Sousa (University da Beira Interior, Covilhã, Portugal).

Immunothérapie :

Dr A Galy (ART-TG, Evry), Pr Y Levy (VRI, Crétteil) ; Pr E Tartour (Inserm U970 PARCC, Paris) ; Drs G Guittard, J Nunes (CRCM, Marseille) ; Pr M Cogne et Pr T Fest (Inserm U1236, Rennes), Pr A Bennaceur- Griscelli (CITHERA, Evry, Paris Saclay), Pr M Schmucke-Heneresse and D Volk (BIH La Charité, Berlin) ; Pr K Breckpot (Univ libre de Bruxelles, Belgique).

Collaborations avec des entreprises : Aenitis ; EtheRNA ; Biaseparations-Sartorius, Gilson, Cybernano, Image Guided Therapy ; Harmonix, Polytheragene ; Yposkesi ; Sanofi ; Osé Immunotherapeutics; Inside Therapeutics ; MacSaf, Myriade, Pfizer, Urgo.

Réseaux: Plusieurs réseaux européens, organisation de conférences, membre des bureaux de plusieurs Sociétés, etc.

Excellent visibilité nationale et internationale

Point(s) à améliorer [Positionnement Intl/Nat] - CSS :

- Bien qu'impliqué dans des projets européens, la bonne visibilité pourrait permettre des responsabilités dans des réseaux et groupes d'experts internationaux.

Programme

Point(s) fort(s) [Programme] - CSS :

Projet d'Unité hors vague suite à la création de l'ART-mRNA. Les financements importants et les projets F2030 et H2020 demandent plus de place. 800 m² rénovés pour l'Unité au CHU d'Orléans.

L'UMR IntheRNA sera mono-équipe avec 2 axes thématiques :

1. Vectorisation et Bioproduction
2. Nouvelles cibles thérapeutiques et Thérapies innovantes

L'axe 1 concernant le développement des technologies ARNm est très fortement imbriqués à l'ART ARNm. En plus de la mise à disposition de la communauté des technologies ARN (plusieurs PEPR), l'axe 1 participera au développement technologies de l'axe 2.

Le projet repose sur un savoir-faire original à l'interface chimie-biologie dans la synthèse de vecteurs polymères et lipidiques, la formulation de l'ARN et les mécanismes de transfert des ARN dans la cellule. Plusieurs résultats antérieurs soutiennent la synergie de ce projet: les études sur l'endosome escape à base d'His, la vaccination anti-cancer par ARNm, la fabrication d'hydrogels pour la délivrance d'ARN. De nouvelles compétences notamment cliniques rejoignent le projet: syndrome du X-fragile, patients transplantés rénaux, organites et pathologies, chirurgiens orthopédiste des tumeurs osseuses.

Les objectifs à 5 ans :

1. Consolider le savoir-faire sur la délivrance des ARN. Objectif majeur de l'ART
2. Démontrer l'efficacité des thérapeutiques exploitant les ARN dans 3 pathologies
 1. Vaccination anti-cancer
 2. Restauration du système immunitaire chez les transplantés rénaux
 3. Pathologies rétiennes neurodégénératives

Les ETP sont actuellement de 12 en augmentation rapide. Mme Pichon a une décharge de 70% pour pouvoir s'investir dans le projet.

Point(s) à améliorer [Programme] - CSS :

- Continuum recherche fondamentale, recherche appliquée et recherche translationnelle à mettre en place
- Construction d'une dynamique pour une nouvelle unité en veillant à l'équilibre entre l'ART et les projets de recherche internes

Direction et animation

Point(s) fort(s) [Direction et animation] - CSS :

Direction

- 2022- : ART-ARNm Inserm US55 (effectif : 18 dont 4 chercheurs, 6 ITA, 2 post-doctorants et 4 doctorants.)
- 2012-2018 : Direction de l'Institut Thématisé Sciences Biologiques et Chimie pour la Vie comprenant 6 laboratoires (CBM CNRS, ICOA UMR CNRS, INEM UMR CNRS, LBLGC EA, I3MTO, EA CIAMS EA) et 8 spécialités Masters
- 2017-2022 : Département Biologie cellulaire, Cibles Pharmacologiques et Thérapies innovantes du Centre de Biophysique Moléculaire CNRS UPR4301 Orléans (effectif : 30 dont 15 chercheurs, 8 ITA, 3 post-doctorants et 10 doctorants.)
- 2012-2023 Equipe thérapie innovantes et Nanomédecine du Centre de Biophysique Moléculaire CNRS UPR4301 Orléans (effectif : 11 Chercheurs, 3 ITA, 3 Post-doctorants et 4 Doctorants).

Financements : Excellents > 10 M€

- PI : Grand défi bioproduction, PEPR BBTI, EIC Pathfinder, FEDER
- Partenaire : 4x PEPR, 2x Horizon Europe

Encadrement :

- 12 étudiants, 9 PhD, 7 postdocs
- ART-ARNm Inserm US55 (effectif : 18 dont 4 chercheurs, 6 ITA, 2 post-doctorants et 4 doctorants.)

Enseignement :

- Responsable Master Biotechno Zagreb/Orléans
- Responsable de la Mention Master Sciences du vivant Orléans
- 192h/an en Master Thérapies innovantes
- Master Européen
- CNU 64-65
- Membre comité directeur Univ Orléans et UFR Sciences

Responsabilités: CNU 64-65, CNRS Section 28 (avant 20)

Comités :

- Membre du comité Vaccines. European Society of Gene and Cell Therapy
- Membre du comité scientifique. SiFR ARN (France)
- Membre du comité scientifique Nanoagents et formulations synthétiques. Société américaine de thérapie génique et cellulaire ASGCT
- Membre du bureau. SFNano société française de nanomédecine

Grand public : 5 interview journaux, conférence Ligue, interview radio, article journaux public (Le Monde, Santé Magazine, Corse Matin, etc.)

Organisation de 14 conférences 54 communications orales

Expertises scientifiques à l'international: ERC, FET, COST, UK, Portugal, Croatie, Israël, Allemagne

Point(s) à améliorer [Direction et animation] - CSS :

RAS

Avis global de la CSS

Commentaire global - CSS :

Le projet est excellent et associe la recherche fondamentale, le transfert clinique et la valorisation économique. Le projet est en parfaite adéquation avec les objectifs de l'Inserm et de la CSS7 (ART-mRNA). Un espace de 900m² a été restauré pour accueillir l'Unité au sein du CHU d'Orléans.

La visibilité de la porteuse du projet est excellente avec de très nombreuses communication orales non seulement pour un public scientifique, mais également pour le grand public.

L'enseignement est également très dynamique en Master y compris à l'étranger et en formation par la recherche. Les financements sont excellents.

Le personnel est en adéquation pour l'axe 1 (ART). Il serait judicieux que l'axe 2 soit rejoint par un ou des chercheurs statutaires pour que l'Unité ne soit pas entièrement centrée sur l'axe 1/ART.

Responsable de l'unité

Nom : PICHON

Prénom : Chantal

Grade : PR Classe Exceptionnelle 2

Commission : CSS7

Evaluation hors vague : Projet de l'unité

PRESENTATION DE L'UNITE

1. Introduction

Présentez brièvement l'historique et la localisation de l'unité.

Historique, localisation de l'unité :

Le succès des vaccins ARN messager (ARNm) contre la COVID-19 associés aux différentes preuves de concept et aux résultats très prometteurs des essais cliniques en cours démontrent sans ambiguïté la potentialité des ARNm comme nouveaux biomédicaments pour diverses applications thérapeutiques. Cette branche émergente de médicaments disruptifs offre la possibilité de mettre au point des stratégies thérapeutiques personnalisées ou universelles pour divers types de pathologies. Les recherches sur les ARNm sont devenues prioritaires au niveau national ainsi que dans différents pays. Dans ce contexte, les travaux menés au Centre de Biophysique Moléculaire (CBM, UPR4301 CNRS d'Orléans) depuis une quinzaine d'années sur la vectorisation et l'application des ARNm thérapeutiques et vaccins ont été mis en avant.

En 2016, l'Inserm a mis en place dans sa politique de recherche, des programmes visant à accélérer la recherche technologique et la mise à disposition des technologies les plus innovantes auprès de ses équipes de recherche. Cette volonté repose sur le fait que le développement de la recherche scientifique nécessite l'exploitation de technologies de pointe. L'Inserm a créé des accélérateurs de recherche technologique (ART) pour se donner une capacité d'innovation, de développement technologique, et de diffusion des technologies de pointe vers ses laboratoires.

En décembre 2022, l'Inserm a créé l'Accélérateur de Recherche Technologique sur les ARN messagers (ART-ARNm, Inserm US 55) pour disposer d'une structure qui permet d'accélérer et de promouvoir l'intégration, le transfert et la dissémination des technologies ARNm dans les laboratoires de recherche académiques et privés. La direction en a été confiée à Chantal Pichon du fait de son expertise reconnue au niveau national et international dans ce domaine de recherche.

Cette demande de création d'Unité est faite pour permettre la labellisation d'une structure de recherche offrant la capacité de mener à la fois des recherches fondamentales, technologiques et translationnelles pour le développement de nouvelles thérapies à base d'ARN encore très peu développées en France. Pour structurer de manière efficace ces activités, nous proposons d'héberger l'ART-ARNm au sein de l'UMR.

Cette Unité de recherche est mono-équipe et sera intitulée « Thérapies Innovantes et Nanomédecine » (InTheRNA: « Innovative Therapies and Nanomedicine »). Elle est issue de l'équipe du même nom créée en 2010 au sein du département « Signalisation Cellulaire et Thérapies Innovantes » du Centre

de Biophysique Moléculaire (UPR4301 CNRS). L'équipe et le département étaient dirigés par Chantal Pichon. Le nom reste le même pour conserver notre identité et visibilité reconnue par la communauté scientifique. Un espace de 900m² a été restauré pour accueillir l'Unité au sein du CHU d'Orléans.

Justifiez la demande hors vague.

Avec la création de l'ART-ARNm, l'équipe de recherche au sein du CBM n'a pas pu être maintenue. Actuellement, nous sommes inclus à l'Université d'Orléans au sein du laboratoire interdisciplinaire (LI2RS0) regroupant des équipes avec diverses thématiques (Equipe 1 : Thérapies Innovantes et Nanomédecine ; Equipe 2 : Infections Persistantes et Inflammation Chronique ; Neuroplasticité Clinique et Expérimentale ; Equipe 4 : Modélisation et Evaluation de Données massives en Épidémiologie, et en Economie de la santé).

Ces deux dernières années, nous avons obtenu des résultats significatifs et avons été contacté pour monter des projets avec des financements d'envergure (PEPR France 2030, Horizon Europe, financements privés). Ces projets concernent la vaccination et les thérapies basées sur les ARNm associant aussi bien des laboratoires académiques, des instituts de renom (Institut Curie, Institut Pasteur etc...) que des entreprises privées (Urgo, Pfizer, Osé Immunotherapeutics etc..). Cette demande de création d'Unité est guidée par la nécessité d'intégrer toutes les activités incluant celles de l'ART dans une structure de recherche labellisée Inserm pour être plus efficient. Au sein de l'UMR, l'ART-ARNm nous offre la capacité de déployer de manière efficace nos innovations dans divers laboratoires académiques et privés. En se basant sur ce constat et compte tenu du fait que les thématiques de recherche sur les ARNm sont prioritaires pour l'Inserm, le PDG a proposé de faire cette demande de création d'UMR hors vague. Cette demande se fait dans le contexte particulier de la restructuration de l'Université d'Orléans avec la création d'une faculté de médecine et la transformation du Centre Hospitalier Régional (CHR) d'Orléans en CHU. L'Unité comprend des chercheurs hospitalo-universitaires récemment recrutés et des praticiens hospitaliers du CHU dont la majorité est inclue dans le pôle biopathologie du CHU qui sera en articulation avec l'unité de recherche.

Conformément à l'ensemble de nos activités de recherche, nous sollicitons un rattachement au sein de l'Institut thématique Technologies pour la santé - CSS7 de l'Inserm.

Présentez de manière schématique l'organisation prévue pour votre unité en mettant en avant les modifications par rapport au mandat en cours (organigramme fonctionnel).

L'UMR IntheRNA sera mono-équipe avec 2 axes thématiques :

- 1- Vectorisation et Bioproduction
- 2- Nouvelles cibles thérapeutiques et Thérapies innovantes

Ces axes sont composés des projets dans lesquels les chercheurs et ITA sont impliqués de manière transverse. Les travaux menés dans l'axe 1 concernant le développement des technologies ARNm sont très fortement imbriqués à l'ART ARNm.

En plus de la dissémination vers la communauté scientifique via l'ART-ARNm, les technologies développées dans l'axe 1 sont exploitées dans les projets menés au sein de l'axe 2.

La figure 1 montre l'organisation schématique de l'UMR, son positionnement local avec les interactions au niveau de l'université et CHU. L'Université d'Orléans a mis en fonction une plateforme d'animalerie pour rongeurs (niveaux A1 et A2) à laquelle nous avons accès afin de réaliser des études de

fonctionnalité et de biodistribution de nos vecteurs ainsi que des preuves de concept précliniques des nouvelles thérapies que nous allons établir.

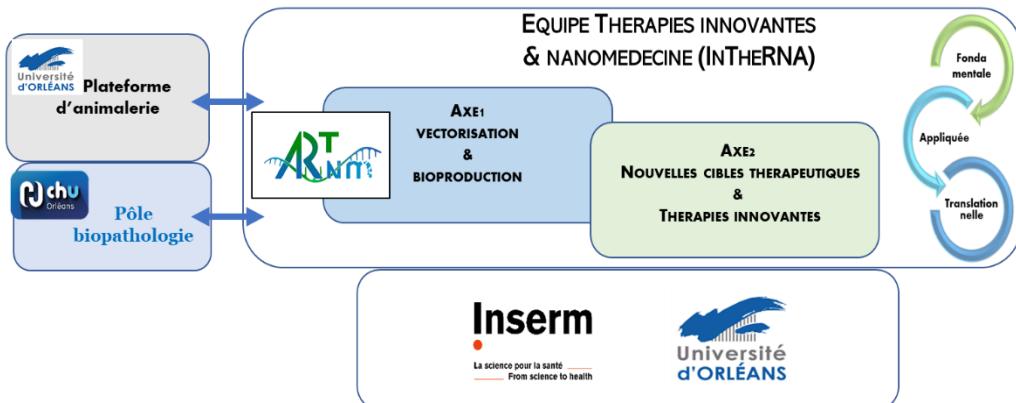
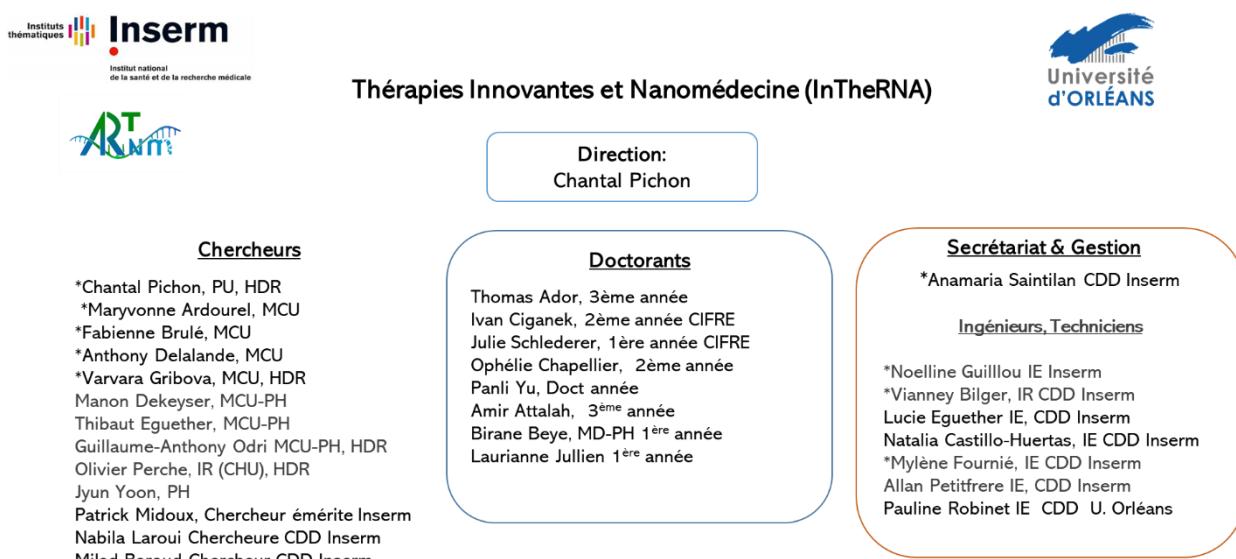


Figure 1 : Positionnement local de l'équipe : Tutelles Inserm et Université d'Orléans. Une interconnexion avec l'ART-ARNm de par l'axe Vectorisation et bioproduction. L'UMR aura également une interaction forte avec le CHU d'Orléans via son pôle biopathologie.

La composition actuelle de l'équipe est montrée ci-dessous avec 12,1 ETP (C. Pichon a une décharge de 70% jusqu'en 2028 et V. Gribova de 30% jusqu'en 2027). Pour 2026, nous ciblons d'avoir 2 Cadres A PU-PH de plus et augmenter de 4-5 le nombre d'ITA statutaires.



* ART-ARNm US55

Figure 2 : Composition actuelle de l'équipe

Expertises et savoir-faire des membres

Ci-dessous une brève présentation des membres de l'unité.

A la création de l'ART, seuls 4 membres (Chantal Pichon : PU-HDR, Anthony Delalande : MCU-CN, Fabienne Brûlé : MCU HC et Patrick Midoux : DR 1 Inserm émérite) de l'ex-équipe du CBM travaillant sur les thématiques ARNm ont pu rejoindre cette structure, les personnels CNRS ne pouvant pas les accompagner. Ces chercheurs ont développé un savoir-faire à l'interface chimie-biologie dans la

synthèse des vecteurs (polymères et lipides), la formulation des acides nucléiques, et la connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le transfert des acides nucléiques. Ils sont pionniers dans :

- la proposition d'utiliser des polymères et des lipides originaux substitués par des résidus histidines ou des groupements et dérivés d'imidazole pour induire l'échappement des endosomes et une délivrance des acides nucléiques (ADN et ARN) dans le cytosol. L'ingéniosité repose sur le fait que l'imidazole est une base faible qui sous forme protonée à pH 6.0 est capable d'induire une fusion ou perméabilisation des membranes des vésicules acides. Cette innovation a été depuis exploitée par de très nombreux laboratoires académiques et privés de par le monde y compris Sanofi (He et al., 2020).
- la démonstration que l'on pouvait induire par injection intra-veineuse, une vaccination anticancer avec de l'ARNm codant un antigène tumoral empaqueté avec un vecteur hybride lipide et polymère histidinylé portant des résidus mannosylés ciblant les cellules dendritiques de la rate (Mockey et al., 2007).

Leur capacité d'innovation est démontrée par les brevets obtenus et les licences utilisées par 3 spin-offs dont ils sont co-fondateurs : Polytheragène : polymère histidinylé pour la bioproduction de vecteurs AAV et lentivirus pour la thérapie génique ; BYoRNA : bioproduction des ARNm ; Harmonix : production de microbulles de gaz cationiques pour la sonoporation.

A ces membres s'ajoutent de nouveaux chercheurs qui apportent des expertises complémentaires enrichissant le savoir-faire de l'équipe avec des perspectives d'applications translationnelles impliquant les thérapies ARN vers la clinique. Ci-dessous leur présentation :

Varvara Gribova (MCU, HDR) est une spécialiste dans les domaines des biomatériaux et d'ingénierie tissulaire. Elle a mis au point des hydrogels possédant une activité antibactérienne prolongée (brevet avec licence exclusive, SPARTHA Medical) et des hydrogels pour la délivrance des micro ARN. En plus, elle a exploité l'intelligence artificielle pour le développement accéléré de biomatériaux à base de polymères, et a participé à la mise au point de modèles tissulaires 3D pour l'amélioration de la caractérisation préclinique de nouveaux matériaux.

Sylvain Briault, Olivier Perche et Maryvonne Ardourel, issus de l'INEM (CNRS UMR7355 d'Orléans) mènent des recherches sur le syndrome du X-fragile (FXS), une maladie rare du neuro-développement causée par la mutation du gène *FMR 1* codant la protéine FMRP. Leurs études réalisées sur le modèle murin du FXS (souris *Fmr1^{+/}*) ont permis de montrer la pertinence d'une nouvelle cible thérapeutique ciblant le canal BKCa, dérégulé en l'absence de FMRP (S. Briault and O. Perche. Compositions for the treatment of Fragile X Syndrome, WO/2013/001412, applications US, EU, JP) et d'envisager des essais cliniques grâce à la création de la société KAERUS Bioscience Ltd (S. Briault et O. Perche, fondateurs) avec un essai clinique de Phase 1 débuté en juillet 2024.

Manon Dekeyser est une MCU-PH en Néphrologie qui a exercé 6 ans à l'AP-HP et s'est spécialisée dans le suivi des patients transplantés rénaux. Sa thématique de recherche est l'évaluation de la réponse lymphocytaire T anti-virale en transplantation rénale, et notamment en cas de réactivation du BK-polyomavirus. Ses travaux de recherche ont mis en évidence un épuisement des lymphocytes T dirigés contre le BK-polyomavirus (Dekeyser et al. 2024) et ont permis de développer de nouveaux outils de surveillance immunovirologique (NEPHROVIR, method for stratifying the risk of BKvirus nephropathy after a kidney transplant, brevet FR1855342).

Thibaut Eguether (MCU-PH) est un spécialiste reconnu de la biologie des centrosomes et des cils primaires qui mène, depuis sa thèse (Institut Curie) et son Post-Doctorat (UMass Medical School, USA), une recherche fondamentale visant à mieux comprendre le rôle de ces organites dans la

communication cellulaire et l'apparition de certaines pathologies (ciliopathies, cancer). Depuis sa nomination comme MCU-PH à Sorbonne Université, il utilise la métabolomique par spectrométrie de masse pour l'identification des nouvelles cibles thérapeutiques.

Guillaume-Anthony Odri (MCU-PH) et Diane Jiyun Yoon (PH) sont des chirurgiens orthopédiste et traumatologue spécialisés dans la chirurgie tumorale et le traitement des tumeurs osseuses et des sarcomes des tissus mous. Ils ont effectué leur recherche dans le laboratoire BIOSCAR (Biologie de l'OS et du CARTilage Inserm U1132 dirigé par Pr Martine Cohen Solal) et mènent un projet de recherche sur la caractérisation des neutrophiles dans les ostéosarcomes afin de développer une immunothérapie ciblant les neutrophiles. En parallèle, leurs travaux de recherche clinique ont permis de développer de nouvelles techniques chirurgicales pour opérer les sarcomes osseux, tels que les guides de coupe sur mesure, ou de nouvelles méthodes de résection et de reconstruction.

2. Programme et stratégie à 5 ans

Pour les 5 ans à venir, notre objectif est double :

- 1) Consolider nos travaux sur le développement des systèmes de délivrance (LNP, liposomes polymères, biomatériaux) et plus particulièrement sur leur ciblage spécifique et leur stabilité, qui sont de véritables verrous de nos jours ainsi que sur l'optimisation de la structure des ARNm et la production des ARNm de différentes longueurs. Ceci sera mené conjointement avec l'ART-ARNm.
- 2) Démontrer l'efficacité des thérapeutiques exploitant les ARN combinés ou non avec d'autres modalités thérapeutiques pour des pathologies qui ont des besoins médicaux non satisfaits tels que :
 - ✓ Les cancers avec la vaccination thérapeutique par ARNm, l'immunothérapie ciblant neutrophiles et la modulation de nouvelles cibles moléculaires basées sur le cil primaire, carrefour de plusieurs signalisations moléculaires peu abordé actuellement.
 - ✓ Une restauration fonctionnelle du système immunitaire de patients transplantés rénaux ayant été infecté par le virus BK apporté par les greffons. C'est une application importante étant donné que cela atteint 25% des transplantés rénaux dans la première année post-greffe avec un risque important de perte de greffon.
 - ✓ Des atteintes de pathologies rétiniennes neurodégénératives avec les protéines FMRP et BKCa comme cibles communes qui permettront de mettre au point de nouvelles thérapies.

Ces applications ont été choisies précautionneusement car elles nous offrent également la possibilité de mener une recherche fondamentale de haut niveau dont certaines sont de vraies niches. De plus, elles permettent de concevoir des systèmes de vectorisation d'ARN qui doivent être ciblés avec des voies d'administration systémique ou locale dans un environnement particulier (voir plus loin).

Nous avons pour ambition de développer des projets permettant un **continuum recherche fondamentale, recherche appliquée et recherche translationnelle**, car ces 3 facettes de la recherche sont fortement intriquées. Comme indiqué auparavant, un espace important des projets est dédié au développement technologique qui sera valorisé et disséminé grâce à l'ART-ARNm. Nous sommes conscients du contexte de compétition mais notre reconnaissance internationale avec les collaborations que nous avons nouées et la structure de l'ART-ARNm nous permettra d'avancer rapidement dans ces activités.

En résumé, nos projets de recherche se distinguent par :

-**une interdisciplinarité biologie-chimie** : la recherche de nouveaux ligands pour la mise au point des stratégies de délivrance ciblée d'acides nucléiques et l'exploitation de petites molécules activatrices de canaux ioniques intervenant dans le syndrome X fragile, rétinopathies, et ciliopathies. L'équipe a une collaboration forte avec des équipes de chimistes : Pr Paul Alain Jaffres (Université de Brest), Pr Philippe Gueguan (Sorbonne Université) et Pr Mélanie Etheve (LCBPT CNRS UMR 8601/Université Paris Cité) pour la mise au point des stratégies thérapeutiques incluant le design et la synthèse des acides nucléiques, des vecteurs chimiques, et le ciblage d'agents thérapeutiques. De nouvelles collaborations sont en cours de montage avec les collègues chimistes de l'ICOA (Orléans).

- **une interdisciplinarité biologie-chimie-physique** : Celle-ci concerne la mise au point de systèmes de délivrance basés sur l'utilisation des ultrasons et des liposomes de gaz (microbulles) pour induire i) la perméabilisation des cellules et le transfert des acides nucléiques et ii) l'ouverture de la barrière hématoencéphalique pour le passage des molécules thérapeutiques dans le cerveau.

- **un développement et une maîtrise de techniques de pointe** pour le développement de thérapies à base d'acides nucléiques, de systèmes de délivrance et de la compréhension des mécanismes physiopathologiques : modèles cellulaires originaux, apport de la microfluidique pour la formulation de liposomes et de particules lipidiques (LNP, liposomes), biologie moléculaire avancée et système CRISPR, imagerie cellulaire et du petit animal, la spectrométrie de masse pour la métabolomique et la bio ingénierie de cellules usine pour la bioproduction d'ARNm d'intérêt.

- **une recherche translationnelle** : restauration fonctionnelle des lymphocytes T ; vaccination par ARNm contre les cancers muqueux et l'infection virale, modulation par ARN des cibles thérapeutiques identifiées sur le cil primaire pour traiter les cancers Hedgehog-dépendants.

A. Pour les unités mono-équipe :

Production, valorisation, ressources et attractivité

Présentez l'unité en termes de publication scientifique, valorisation clinique, économique et sociétale, capacité à lever des fonds, ressources techniques, inscription des activités dans la société, etc.

Un regroupement des publications effectuées par les membres de l'équipe depuis 2018 a été effectué. Il montre que l'ensemble des membres sont capables de valoriser leurs résultats scientifiques avec 140 publications dont 71% sont dans des journaux de rang Q1 et de renom (Nucleic Acids Research, Journal of Controlled Release, ACS Nano, Molecular Therapy & Nucleic Acids Research, PLOS Biology etc..) et 5 brevets pour un effectif de 10 chercheurs statutaires (1 PU, 4 MCU, 3 HU, 2 PH) et 1 chercheur émérite.

La capacité à lever des fonds et la reconnaissance des travaux de recherche menées par les membres est également démontrée par l'obtention des subventions suivantes :

- **ANR Blanc** : 1 ANR JCJC (2021-2026. FUSBRAIN : A. Delalande, coordinateur), ANR Blanc Innovation Biomédicale (CreaBone : partenaire).
- **Projets européens :**
 - FEDER (2020-2023): Thérapie ARNm de la neurofibromatose (C. Pichon),
 - EIC Pathfinder challenge (2022-2025. Yscript- C. Pichon coordinatrice),
 - Rare diseases alliance (2024-2029. ERDERA : partenaire et WP leader),

- Resilience SGA-2024 (2024-2027) mVacc: New generation of Poxvirus vaccine: Partner & WP leader for LNP delivery systems).
- **ANR France 2030 PEPR Biotherapies et Bioproduction des Thérapies innovantes (2024-2028)**

L'ART-ARNm est désigné comme un hub national responsable du design et de la vectorisation des ARNm

- RNAvac; (Vaccin mucosal: C. Pichon coordinatrice),
- TheraB (partenaire ; A.Galy : coordinatrice),
- CARN (Hybride lipides/EV : partenaire, F. Gazeau ; coordinatrice),
- iPS France (Partenaire ; Annelise Bennaceur-Griselli : coordinatrice),
- iChondro (Partenaire ; F. Djaouad : coordinatrice)
- **BPI France- Grand défi Biomédicaments du Conseil de l'innovation 2023-2025.** ASMA (partenaire, Aenitis SA : coordination),
- **Ligue contre le cancer :** 1 projet CD45 (2022-2023, MY Ardourel : coordinatrice) et 1 projet national « Thérapies à ARN » de la Ligue Nationale contre le Cancer (2022-2025. C. Pichon coordinatrice).
- **Fondation de l'avenir :** Osteosarcome et implication des neutrophiles
- **Projet Plan-Cancer :** IMPETUS, partenaire
- **Projets de Maturation :**
 - NEPHROVIR de la SATT Paris Saclay et bourses de recherche de l'Agence de la Biomédecine « Recherche et Greffe 2018 » et « Recherche et Greffe 2021 », de la Société Francophone de Transplantation (2020), de la Société de Pathologie Infectieuse en Langue Française (2023)
 - FUSBRAIN ANR-17-SATE-0003 de C'Valo
- **Collaborations et Financements privés depuis 2020 :** Polytheragene (2020-2023); Sanofi (2020-2025); Gilson (2023-2025); Harmonix (2024-2027); Pfizer (2024-2029); Urgo (2024-2026); Ose Immunotherapeutics (2024-2028)

La valorisation économique

Notre capacité à valoriser nos recherches est démontrée par le dépôt de 5 brevets pendant la période 2018-2023. Un projet de maturation avec C'Valo à Orléans (projet FUSBRAIN ANR-17-SATE-0003) a été obtenu.

Deux start-ups ont été créées : BYoRNA SA (2023 : C. Pichon, co-fondatrice) et Harmonix (2024 : A. Delalande, co-fondateur). Ces 2 start-ups exploitent 2 brevets issus de l'équipe : bioproduction d'ARNm (WO 2018/171946A1) et microbulles de gaz pour la sonoporation (WO 2023237842A1)

La valorisation clinique :

Les travaux de recherche de M. Dekeyser ont abouti notamment à la mise en place de 3 études RIPH3: l'étude MELTIK en 2014 (étude prospective monocentrique), puis les études BK-VIR et EPUI-BK en 2021 (études prospectives multicentriques). En 2024, l'étude LYMPHOVIR-IRCT a été acceptée par le CHU d'Orléans et est en cours de mise en place. Ces études cliniques ont pour objectif d'évaluer la réponse immune antivirale chez les patients insuffisants rénaux chroniques terminaux en traitement de suppléance rénale (dialyse et/ou transplantation rénale) et de trouver de nouveaux outils de surveillance immuno-virologique permettant d'identifier les patients les plus à risque de complications virales.

Les études en cours, menées par G. Odri concernent le développement d'une immunothérapie basée sur les neutrophiles dans l'ostéosarcome (projet Neutrosac : collaboration avec A. Marchais de l'IGR)

et le développement d'un modèle de tumeur osseuse par impression 3D dans un dispositif de culture microfluidique (collaboration : Inserm U1132 BIOSCAR, CNRS UMR7086 ITODYS, la start-up d'impression 3d NKAD Printers et la plateforme d'impression 3D de l'APHP).

Par ailleurs, les travaux de S. Briault et d'O. Perche sur le FXS avec le brevet international - Compositions for the treatment of Fragile X Syndrome, WO/2013/001412), et la création de la société KAERUS Bioscience Ltd (S. Briault et O. Perche, fondateurs) [<https://www.kaerusbio.com/>] sont en cours de valorisation clinique avec la mise en place d'un essai phase 1 débuté en juillet 2024 (<https://www.kaerusbio.com/in-the-news>).

Les ressources techniques

L'ART- ARNm est doté d'équipements de pointe pour la production d'ARNm et de systèmes de délivrance (LNP, liposomes et des vecteurs hybrides) : systèmes microfluidiques pour la production de formulations, équipement d'analyse fine de leur homogénéité et leur caractérisation physico-chimique ; système de lyophilisation des formulations ; logiciels et équipements de purification en amont et en aval pour la conception et la production de structures d'ARNm ; installations et équipements *in cellulo* et *in vivo* pour la validation de l'expression génique (modèles cellulaires 2D et 3D, cytomètre de flux, équipements de bio-imagerie par fluorescence et luminescence, imagerie photo-acoustique et ultrasonique). A ces équipements, nous pouvons rajouter ceux du pôle biopathologie du CHU d'Orléans avec qui nous sommes en interaction : séquenceurs nouvelle génération (PacBio), appareils d'immuno-analyses, spectrométrie de masse, cytomètres en flux à haut débit). Nous sommes en train de programmer des demandes de financements pour compléter notre parc d'équipements afin de répondre de manière plus rapide et efficace à nos différents collaborateurs.

Enseignement et diffusion du savoir pour le grand public :

Nous sommes impliqués dans l'organisation des enseignements à l'Université d'Orléans avec la direction de la mention Master Sciences de la Vie (C. Pichon) et des études du Master Biotechnologies, Biologie et Santé (F Brûlé) de l'Université d'Orléans. F. Brûlé est également directrice adjointe du département Biologie-Biochimie (~50 enseignant-chercheurs) de l'UFR Sciences et Techniques.

Plusieurs membres ont œuvré pour la mise en place de la nouvelle formation en santé au niveau du 1^{er} cycle et du 2^{ème} cycle des études médicales et ont la responsabilité de différents modules : Nutrition I et II (T. Eguether et MY Ardourel) ; Reins et Voies urinaires (M. Dekeyser) ; Génétique (O. Perche), UE de formation à la recherche (T. Eguether, O. Perche), Parcours M1 Recherche (O. Perche, MY. Ardourel).

La reconnaissance de nos compétences et expertises est démontrée par la dispense d'enseignements sur les « Thérapies ARNm » dans d'autres universités françaises (Master Européen Innovative drugs de l'Université de Bourgogne, M2CG UE30 Thérapie génique à l'Université Paris Cité, Master 2 Immunité anti-infectieuse et thérapies innovantes à l'UPEC) et étrangères (Aveiro University, Portugal, Zagreb University, Croatie, Jagellonian University, Pologne). Nous menons également des activités de formation continue en collaboration avec Moderna (ARNm campus et plusieurs participations à des conférences destinées à des cliniciens (CPFL, USPO, Podcasts avec la Fréquence médicale, Congrès Preuves & Pratiques etc..).

La valorisation sociétale

Les membres ont une activité de dissémination de leurs travaux vers la société sous forme d'intervention régulière dans les collèges et lycées (accueil de lycéens en immersion dans le cadre des cordées de la réussite).

Nous avons des participations récurrentes aux Fêtes de la Science (MY Ardourel nommée ambassadrice de la région Centre Val de Loire lors de l'édition 2022 -<https://www.echosciences-centre-valdeoire.fr/articles/entretien-avec-maryvonne-ardourel-ambassadrice-2022-de-la-fete-de-la-science-en-region-centre-val-de-loire>) – Participation à l'élaboration d'un escape Game sur le cerveau et à l'écriture d'un livret de vulgarisation sur le cerveau : « Voyage au centre du cerveau avec le PR Ciboulot ») et interview sur la vulgarisation des sciences avec Jamy Gourmaud – Des écrans et des savoirs. Nous sommes également actifs aux journées portes ouvertes de l'université et aux salons de l'étudiant avec des élaborations d'actions de vulgarisation de projets de recherche (ex : jeu éducatif CROQ'MO, DOMINODNA pour comprendre l'ADN, carte METABO, des cartes pour comprendre le métabolisme à destination des étudiants de licence).

Pour le domaine de Thérapie génique et nanomédecine, nous intervenons régulièrement dans les événements Téléthon et Ligue Nationale contre le Cancer.

Les activités de dissémination des recherches sur les ARNm se sont accentuées depuis 2021 avec des interviews ou de conférences pour le grand public. Une vingtaine d'intervention pour expliquer les vaccins ARNm : Le Monde, La tribune, France culture etc.., nous pouvons citer par exemple : <https://www.franceculture.fr/emissions/la-methode-scientifique/les-joyaux-de-l-arnm> ; <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/les-vaccins-a-arnm-messager-pourraient-s-attaquer-a-des-maladies-infectieuses-mortelles-et-certains-cancers-chantal-pichon-903416.html>; TedxTalk : Et si l'ARN messager était la meilleure nouvelle de la crise du COVID : <https://www.youtube.com/watch?v=BTiXLvuVDAs> et l'organisation d'un café science virtuel autour de l'ADN et d'une conférence sur les virus et la Covid-19 (T. Eguether) <https://www.youtube.com/watch?v=Dy0bhFAdNQ>.

Indiquez les éléments majeurs de notoriété et d'attractivité.

Grâce à nos publications originales, nous avons été sollicités à donner plusieurs conférences (56 depuis 2018) sur les potentialités des ARNm dans différents congrès internationaux (ASGCT, ESGCT, mRNA Health Conférence, Boston mRNA summit etc..) et nationaux (Académie des sciences et médecine, SCT, CNano, SFNano, GEM, etc..). La reconnaissance au niveau national est obtenue par la participation à la réflexion de la stratégie nationale d'accélération de la Bioproduction démarrée en 2019 qui a donné suite à la mise en place du programme « Grand Défi Bioproduction » et la proposition de l'Inserm de porter l'ART-ARNm.

Avant la mise en place de l'ART, les membres ont toujours eu des collaborations avec des entreprises privées. Cependant, l'ART-ARNm en tant qu'accélérateur technologique unique en France a accentué notre visibilité et nous avons noué des collaborations avec des laboratoires académiques nationaux et internationaux de renom (Institut Curie, Institut Pasteur, Vaccination Research Institute, Institut Imagine, TWB etc..), une intégration dans le Labex Vaccination Reserach Institute (Y. Levy) et des laboratoires privés (Urgo, Ose Immunotherapeutics, Gilson, Inside Therapeutix, Pfizer, Corden Pharma).

A l'international, nous avons plusieurs collaborations avec des universités et instituts dont la plus importante est avec la branche BECAT de Berlin Health Institute de La Charité à Berlin suite à la nomination de C. Pichon comme Professeure invitée avec un soutien financier de « Stiftung Charité ». Comme montré précédemment, l'attractivité de l'équipe est également visible par son implication dans des grands programmes nationaux et internationaux en tant que force de proposition (Stratégies d'accélération, PEPR, EIC, Horizon Europe).

Pendant la période, l'équipe a accueilli 5 chercheurs en CDD et 5 professeurs invités venant des universités suivantes : Université de Cleveland (USA), Université de Toronto (Canada), Université de Villanova (USA), Jagellonian University (Pologne), Victoria University of Wellington (Nouvelle Zélande).

La notoriété des membres de l'équipe est également démontrée par leur participation dans des comités scientifiques ou bureaux d'instance d'évaluation ou de sociétés savantes : G.Odri est membre du CNU Santé 50-02 chirurgie orthopédique et traumatologique et également représentant des MCU; C. Pichon a été élue au Comité national scientifique du CNRS (CoNRS 28 : 2021-2023) ; A. Delalande siège au Conseil Recherche et CAC de l'université d'Orléans ; C. Pichon, F. Brûlé et M.Y. Ardourel siègent au comité d'experts disciplinaire sections 64 et 65 de l'Université d'Orléans.

Plusieurs d'entre nous siègent dans les comités scientifiques d'association ou de sociétés savantes telles que la Société Française de Nanomédecine, Société Francophone de Néphrologie, Société Française de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, European society of Gene and Cell therapy, et American Society of Gene and Cell therapy. M. Dekeyser est membre de la Commission Recherche de la Société Francophone de Néphrologie, Dialyse, Transplantation. G. Odri est actif dans le bureau du Collège de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique, celui du Computer Assisted Orthopedic Society en France et dans le comité scientifique de la Fondation Paul Bennetot. A. Delalande est vice-président du comité départemental CD45 de la Ligue contre le cancer et Patrick Midoux est membre du conseil d'administration.

Notre ambition est d'améliorer notre notoriété et attractivité au niveau national et international grâce à la fois à notre recherche fondamentale et à notre capacité d'innovation technologique et de translation vers la clinique.

Programme

Présentez le programme d'unité, les orientations et objectifs scientifiques, les choix stratégiques et le mode de structuration de l'unité.

Nous proposons de développer deux axes de recherches dans les cinq prochaines années

- 1) Vectorisation et bio/production d'ARNm
- 2) Nouvelles cibles thérapeutiques et thérapies innovantes ARN.

Ces axes sont interconnectés entre les thèmes suivants :

- Vectorisation (systèmes de délivrance, routage intracellulaire et efficacité in vitro et in vivo)
- Ingénierie biomoléculaire/biomédicale ;
- Compréhension des mécanismes physio/pathologiques ;
- Identification de nouvelles cibles thérapeutiques et optimisation d'innovations thérapeutiques.

Les membres de l'Unité interviennent transversalement pour une meilleure synergie des compétences et savoir-faire. Nous serons attentifs à l'articulation de ces 2 axes et les interactions des chercheurs et ITA pour faciliter des synergies. L'ART-ARNm jouera un rôle fédératif à la fois en interne au laboratoire et en externe par les collaborations académiques et industrielles.

Nos projets s'articulent autour des thématiques : Bioproduction, Biothérapies et ARNm et sont en pleine cohérence avec :

- Les priorités stratégiques de l’Inserm (recherche sur les ARNm), nationale (Programme France 2030) et européenne (Horizon Europe).
- La Stratégie de spécialisation intelligente de la Région Centre Val de Loire (développement des biomédicaments et la mise au point de nouvelles thérapies)
- Les axes d’excellence du projet Loire Val Health financé par le PIA4 « ExcellencES sous toutes ses formes » porté par l’Université de Tours pour laquelle l’Université d’Orléans est partenaire.
- Le projet scientifique et médical du CHU d’Orléans notamment avec les axes : Immunothérapie et Pathologies du système nerveux.

En s’appuyant sur ce contexte ainsi que sur l’ensemble des compétences de l’équipe, nous aurons la capacité de mener des projets de recherche ambitieux. Nous développerons des projets permettant de proposer des stratégies et/ou technologies de rupture et une activité translationnelle solide pour un transfert rapide vers la clinique et/ou l’industrie.

Axe 1 : Vectorisation et bio/production.

Cet axe technologique transversal concerne la mise au point des vecteurs et des formulations ainsi que la conception de la structure et la production d’ARNm. Les travaux menés dans cet axe sont liés aux activités de l’ART ARNm. Nous souhaitons mettre en place une chaîne vertueuse allant du développement des technologies aux preuves de concept et à la dissémination *via* l’ART.

1. **Vectorisation : développement de système de délivrance optimisé** (C. Pichon, A. Delalande, V. Gribova)

Cette activité de recherche repose sur le savoir-faire de l’équipe obtenu des recherches menées au CBM qui est très brièvement résumé ci-dessous :

- *La conception de vecteurs originaux (polymères et lipides) substitués par des résidus histidines ou imidazole pour induire l’échappement des endosomes* : Une formulation d’ARNm sous forme de Lipopolyplexes (LPR) a permis d’obtenir une vaccination anti-cancer par injection intraveineuse (IV) d’ARNm codant les antigènes tumoraux (Mockey et al., 2007). Les LPR décorés avec des motifs trimannose pour cibler les cellules dendritiques, ont permis dans des modèles murins de cancers, une vaccination thérapeutique par injection intradermique ou intraveineuse plus importante que les LPR non ciblés conduisant à une forte réduction voire l’arrêt de la croissance tumorale (Le Moignic et al. 2018; Van der Jeught et al. 2018). Dans le cadre d’une bourse CIFRE (C. Delehedde) avec le groupe Sanofi R&D, nous avons disséqué les mécanismes mis en jeu lors de la transfection des DCs par ces LPRs mannosylés qui sont importants de connaître pour le développement de futures formulations ciblées (Delehedde et al. 2023). Les LPR permettent également d’encapsuler des ARNm autoamplifiant (RepRNA) ayant une taille de 10kb. L’injection intramusculaire d’un LPR-RepRNA codant l’antigène Hemagglutinine du virus de la grippe a conduit à une réponse immunitaire adaptative (Perche et al. 2019). Ces lipopolyplexes ont permis également la délivrance de siARN, de miARN (Simion et al. 2021; 2020) et deurre ADN sous forme de minicercle (Casas et al. 2022). Plus récemment, des lipides-nanoparticules (LNP), fabriquées avec nos lipides ionisables, se sont révélées très efficaces pour transfecter différents types de cellules immunitaires : cellules NK primaires fragiles (Delehedde et al. 2024), lymphocytes B et T (résultats en cours de publication).

- *La connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires induits par le transfert des acides nucléiques dans les cellules*. Nous avons mené des études pour disséquer ces mécanismes d’internalisation et de compartimentation intracellulaire afin de déterminer les points limitants et les

améliorer. Ces études ont été faites tout d'abord avec l'ADN plasmidique et les microARN et récemment avec les ARNm délivrés par les LPR. Nous avons montré que l'immunogénicité d'un ARNm IVT est réduite et que son expression est augmentée lorsqu'il est co-transferté avec un ARNm codant la protéine NS1 du virus Influenza (P. Wang et al. 2020).

- *Le développement de microbulles cationiques de gaz pour une délivrance ciblée par ultrasons.* Nous avons mis au point des microbulles (MBs) cationiques capables de complexer les acides nucléiques tout en restant acoustiquement actifs. Une expression génique dans les hépatocytes pendant 180 jours a été obtenue après sonoporation du foie avec des MBs à base de lipopolyamine complexée avec un miniplasmide d'ADN codant le gène de la luciférase (Delalande et al. 2017; Manta et al. 2017). Nos propres MBs ont été développées avec nos lipides imidazoles originaux et fonctionnalisées avec des anticorps ou un peptide (dépôt de brevet FR 2205492 du 08/06/22 Delalande et al.). Celles-ci sont exploitées pour diverses applications notamment pour l'ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE) afin de délivrer des acides nucléiques dans le cerveau.

Fort de notre expertise à la fois sur l'ARNm et leurs formulations, nous proposons pour les cinq prochaines années, de travailler sur des pistes d'amélioration qui doivent être investigués pour obtenir des formulations robustes ciblées, une structure d'ARNm optimale, une méthode de production d'ARNm avec un coût maîtrisé pour permettre un transfert vers la clinique ou l'industrie.

1-Optimisation des formulations d'ARNm : Nous allons concevoir des formulations spécifiques optimisées et adaptables selon l'application thérapeutique ciblée. Celles-ci incluent les liposomes, les nanoparticules lipidiques (LNP), les hybrides lipides/polymères ; les hydrogels et les microbulles de gaz pour une délivrance ciblée par les ultrasons.

Les formulations LNP utilisées dans les vaccins ARNm contre la COVID-19 n'ont pas induit une réponse immunitaire significative au niveau des muqueuses, entraînant une faible neutralisation des particules virales. La réponse immunitaire diminue rapidement avec le temps, en particulier chez les personnes âgées qui doivent être vaccinées à plusieurs reprises. Ces formulations n'ont pas encore prouvé leur efficacité contre les tumeurs de localisation muqueuse qui représentent la majorité des cancers (cancer du poumon, cancer digestif, cancer gynécologique, cancer ORL). Obtenir des formulations fonctionnelles après une administration mucosale (nasale par exemple) serait une vraie avancée pour induire une réponse mémoire de longue durée nécessaire à la vaccination. Cette activité sera détaillée dans l'axe 2 : Vaccin mucosal (C. Pichon).

La majorité des LNPs s'accumulent dans le foie due à l'adsorption de l'apolipoprotéine E à leur surface dans la circulation sanguine. Il est donc nécessaire de développer un ciblage spécifique pour éviter cette accumulation qui peut être toxique à des doses d'ARNm plus élevées que celles requises pour la vaccination. Les méthodes conventionnelles basées sur la réaction entre un groupement thiol présent sur l'anticorps et un groupement maléimide fixé sur les lipides ont des inconvénients. En effet, la liaison formée est instable dans la circulation sanguine entraînant une perte de l'anticorps par le biais d'une réaction de rétro-Michael ce qui engendre une toxicité. Différentes stratégies de ciblage des LNP sont envisagées : 1) post-greffage en utilisant la chimie click en utilisant une bioconjugaison particulièrement stable des anticorps (collaboration MC Viaud-Massuard, MacSaf, Tours) et 2) une méthodologie basée sur l'utilisation de la plateforme ADAC (Adaptable Drug affinity conjugate) développé par S. M. Mansbo (Upsalla University) avec qui nous venons de démarrer une collaboration (Eltahir et al., 2022).

Nos derniers résultats laissent penser que nos formulations LNP ont une efficacité supérieure à celles développées par ailleurs et plus larges en termes de tropisme cellulaire. Certaines sont plus favorables que d'autres pour un ciblage cellulaire donné voire un type d'administration donné. Ceci constitue

donc un axe de recherche (C. Pichon) pour une meilleure compréhension des mécanismes impliqués dans ces différences et le développement pour de nouveaux lipides ou polymères pour de nouvelles formulations. Connaitre le routage cellulaire adéquat conduisant à une plus grande biodisponibilité des ARNs dans la cellule et améliorer le niveau et la durée d'expression des ARN en protéines est indispensable pour implémenter les formulations existantes ou d'en inventer de nouvelles. Leur ciblage cellulaire *in vivo* sera un élément primordial dans le développement de ces formulations car il sera source de bénéfice en termes de qualité de biodistribution, de diminution des doses à administrer et donc de réduction de toxicité et d'effets secondaires.

Nous envisageons également d'exploiter les hydrogels (V. Gribova) qui sont des réseaux de polymères réticulés. Ils ont beaucoup attiré l'attention grâce à leurs multiples avantages : une préservation dans un environnement humide dans le cas d'une plaie, une bonne biocompatibilité et la capacité de charger et relarguer des molécules thérapeutiques (Zhong et al. 2023). Pour la délivrance des ARN, la possibilité de faire une administration localisée au niveau du site à traiter ; le relargage prolongé tout en maintenant l'activité des ARN avec peu d'effets non-désirés serait très bénéfique. Nous proposons de les exploiter pour délivrer de nouvelles formulations contenant l'ARNm dans l'organisme : pour la délivrance localisée dans une articulation ou une tumeur, ou pour recouvrir une plaie (H. Wang et al. 2021). De nouvelles compositions seront développées en modifiant les propriétés chimiques et mécaniques des hydrogels, afin de permettre les différentes applications (hydrogels injectables, patch d'hydrogels pour le recouvrement des plaies...).

Concernant les microbulles de gaz (A. Delalande), nous allons étendre leur utilisation à la délivrance des ARNm. Il est indispensable d'améliorer leur stabilité et éventuellement réduire leur taille. De nouvelles formulations incorporant des tensioactifs non ioniques avec des tailles plus petites (nano) ont été envisagées et sont en cours de développement (collaboration : Pr Exner, Dept of Biomedical Engineering, Cleveland, USA). En effet, des MBs de taille nanométrique permettent une augmentation de la durée de circulation dans le sang. De plus, cette gamme de taille permettra l'augmentation de la délivrance dans les tissus perméabilisés par ultrasons focalisés. Le défi sera de pouvoir transporter une dose suffisante d'acides nucléiques dans des objets plus petits. Les MBs que nous avons développées sont efficaces pour ouvrir la barrière hémato-encéphalique transitoirement chez la souris et le rat (Ador et al., en cours de publication). Nous allons concevoir des MBs cationiques capables de délivrer de façon ciblée les cellules souches tumorales du glioblastome en greffant à leur surface des ligands (peptides, nanobodies ou aptamères) reconnaissant des marqueurs tels que CD44, CD133 ou CD74 (collaboration MINT U1066 Angers). Le chargement de ces acides nucléiques sur les MB, leur délivrance ciblée dans le glioblastome par ultrasons focalisés ainsi que la cinétique d'action des acides nucléiques seront étudiés.

Il faut noter que les formulations développées ne seront pas uniquement limitées à la délivrance d'ARNm mais également aux ARNi, petits ARN guide et de l'ADN. Dans le cas de l'édition génique, il y a un réel défi à relever pour co-encapsuler les guides ARN, l'ARNm codant Cas9 et l'ADN portant la séquence génique à insérer et les délivrer efficacement. Nous sommes en train d'étudier l'influence de la composition lipidique ou hybrides lipide/polymère et des paramètres de production des formulations pour délivrer efficacement ces différents types d'acides nucléiques.

Les formulations seront produites par un système microfluidique pour obtenir des préparations homogènes et envisager plus facilement le passage à l'échelle supérieure pour le transfert clinique. Leur optimisation sera effectuée en appliquant les techniques d'apprentissage automatique (machine learning) associée à une approche systématique « Quality by design », exploitant des méthodes statistiques innovantes pour la conception d'expériences, l'analyse de données et la modélisation

basée sur les données pour faciliter la sélection de vecteurs. Cette approche permet de réduire les délais et les coûts de développement en réduisant le nombre de tests, d'optimiser la qualité et de faciliter la conformité réglementaire. Cette partie du projet sera menée en collaboration avec les spécialistes en science de données, privés ou académiques, avec qui les premiers modèles prédictifs appliqués aux biomatériaux ont été développés (Gribova et al. 2021; Šušteršič et al. 2023; Akkache et al. 2024).

Les travaux de cet axe bénéficient de collaborations de l'ART-ARNm avec des start-ups et entreprises développant des équipements de fabrication par microfluidique (Tamara, Inside Tx, note d'application en cours), des équipements analytiques (Videodrop de Myriade SA, Biaseparation-Sartorius pour les analyses qualitatives et quantitatives et des LNPs et ARNm) et la QbD (Cybernano).

Pour mieux préparer l'étape d'évaluation de nouvelles formulations *in vivo*, nous proposons de développer les modèles 3D de sphéroïdes et microtissus *in vitro* (V. Gribova), pour étudier le comportement des vecteurs dans un environnement 3D et réduire le nombre d'expérimentation *in vivo*.

La figure 2 résume l'organisation des travaux menés au sein de l'axe 1.

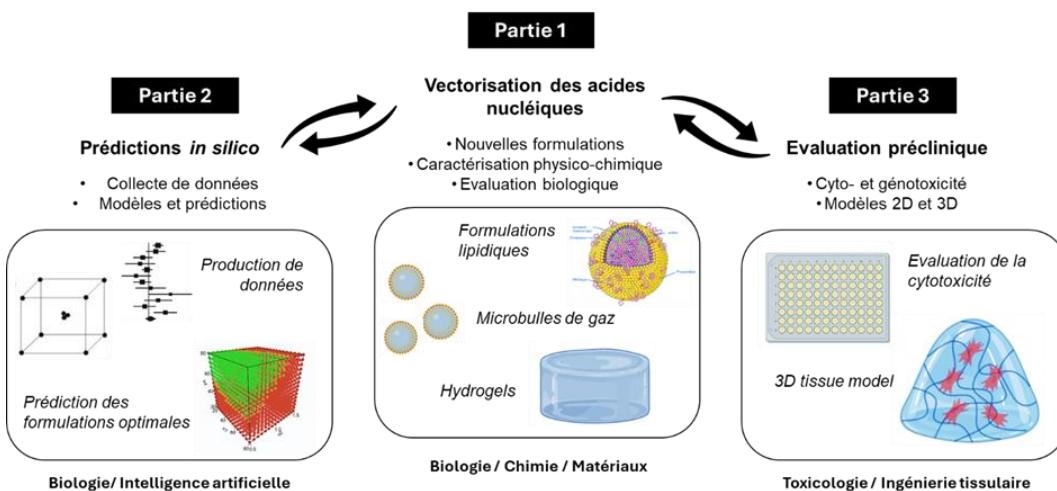


Figure 2 : Organisation schématique des travaux envisagés pour le développement des systèmes de délivrance.

Une grande partie de ces recherches sont réalisées dans le cadre de différents projets nécessitant des formulations particulières, notamment dans le cadre des projets prioritaires PEPR Biothérapie et Bioproduction (PIA4 2023-2027) du programme France Relance 2030. L'ART est impliqué dans 5 projets en tant que hub national: *Vaccin mucosal (RNAvac, C. Pichon : projet de vaccination mucosale développée dans l'axe 2)*; *Formulation spécifique pour l'édition génique dans les lymphocytes B (THERA-B, Anne Galy)*; *Formulations d'ARNm autoamplifiants pour la reprogrammation cellulaire (iPS France, Annelise Bennaceur-Griscelli)*; *LNP pour la régénération des cartilages (iCHONDRO, F. Djaouad) et la mise au point de production d'hybrides LNP/vésicules extracellulaires pour la régénération tissulaire (CARN : F. Gazeau)*. Pour les recherches liées à la mise au point des hydrogels et des MB de gaz, des demandes de subvention ANR blanc et ANR-DFG sont en cours en plus de la collaboration avec la start-up Harmonix, une spin-off de notre équipe.

2. Optimisation avancée de l'ARNm

Les stratégies thérapeutiques à base d'ARNm présentent de nombreux avantages, notamment une toxicité relativement faible, une mutagénèse insertionnelle opportuniste et la possibilité d'induire des effets temporaires ou durables. Des limites doivent encore être surmontées pour garantir la généralisation des applications des thérapies à base d'ARN. Les défis actuels dans ce domaine comprennent l'amélioration de la stabilité, de l'efficacité et de la rentabilité de la synthèse et de la fabrication de l'ARNm. Nous envisageons de mener un projet de recherche fondamental de pointe pour une optimisation fine et poussée de la structure des ARNm. Pour des raisons évidentes de confidentialités, nous ne pouvons donner que des grandes lignes de notre projet composé de 3 parties.

- 1) Évaluer l'impact des différents types et combinaisons de modifications de la queue polyA.
- 2) Proposer de nouvelles stratégies de modification chimio-enzymatique pour la méthylation spécifique de l'adénine dans les ARNm
- 3) Déterminer l'influence de la circularisation sur la traduction en formant des structures en boucle fermée d'ARNm en fonction de leur taille

Ce projet bénéficie d'un financement européen *ERDERA HORIZON-HLTH-2023-DISEASE-07 (2024-2029 porté par l'Inserm et coordonné par D. Julkowska; C. Pichon WP leader : Advanced Therapeutic Medicinal Products) et d'un financement privé de Pfizer porté par C. Pichon (partenaires : P. Barthelemy U U1212 ARNA et Opto-Oligo, Bordeaux, M. Etheve Quelquejeu, CNRS UMR 8601 Paris Cité et M. Ryckelynck, CNRS UPR9002 Strasbourg).*

3. Bioproduction d'ARNm par des levures : Notre but est de trouver une alternative à la transcription *in vitro* pour une production à grande échelle à moindre coût. Ce défi a été relevé en concevant une usine cellulaire, à base de levure, une technologie de rupture jamais proposée pour les ARNm. Pour cela, nous avons modifié génétiquement des levures pour produire à la demande des ARNm d'intérêt en les accumulant sous une forme facile à purifier (Pigeon *et al.* 2018. WO2018/171946 A1). Nous avons exploité le cycle du rétrotransposon Ty, dont la protéine est capable d'accumuler son propre ARNm de manière transitoire sous forme de condensats T bodies/rétrosomes. La levure étant une cellule eucaryote est capable de produire un ARNm avec des nucléosides modifiés qui est efficacement exprimé *in cellulo*. À notre connaissance, c'est la première étude de preuve de concept indiquant la faisabilité de la bioproduction d'ARNm. Grâce au financement européen EIC Pathfinder (Yscript porté par C. Pichon. 2022-2025), nous sommes en train : **1)** d'évaluer des stratégies d'ingénierie pour améliorer l'accumulation et la stabilité d'ARNm ; **2)** de cibler des souches de levure pour sélectionner l'usine cellulaire la plus efficace et **3)** développer un bioprocédé de levure robuste et évolutif pour la production d'ARNm conventionnel et autoamplifiant. Des procédés innovants et rentables pour l'extraction et la purification des 2 types d'ARNm sont en cours d'optimisation.

Nous continuerons à travailler sur ce projet avec 2 collaborations industrielles :

- La société GILSON (2023-2026) qui est intéressée pour mettre au point une méthode de purification originale des ARNm à partir d'un lysat cellulaire.
- La technologie est licenciée à la start-up BYoRNA (P. Viguié, T. Ziegler, D. Deraille et C. Pichon fondateurs) qui vient d'être lauréat i-LAB. Une demande de financement européen EIC Transition est en cours de préparation pour l'industrialisation avec la nécessité de mettre au point un système chaperon capable de prendre en charge des ARNm de différentes longueurs et avoir une chaîne robuste pour l'industrialisation.

Axe 2. Nouvelles cibles thérapeutiques et Thérapies Innovantes

Contacts :

eval-structures.desp@inserm.fr

101, rue de Tolbiac

75654 Paris cedex 13

Tél. +33 (0)1 44 23 60 00

Page 15 sur 29

Même si via l'ART-ARNm, nous avons la capacité de mettre au point, valoriser et disséminer les technologies ARNm avec différents partenaires, il nous paraît opportun d'avoir au sein de l'UMR la possibilité de mener des projets d'applications sur des domaines bien précis. Ces projets offrent à la fois la possibilité de mener une recherche fondamentale de haut niveau dont certaines sont de vraies niches (transplantation rénale, rôle du cil primaire dans les cancers) et de concevoir des systèmes de vectorisation ciblés administrés par voie systémique ou locale dans un environnement particulier (microenvironnement tumoral, microenvironnement rétinien).

Dans cet axe, nous proposons d'exploiter les stratégies ARN sur deux volets : **A)** Modulation du système immunitaire : immunothérapie et **B)** Modulation de l'expression génique dans le contexte de différentes pathologies.

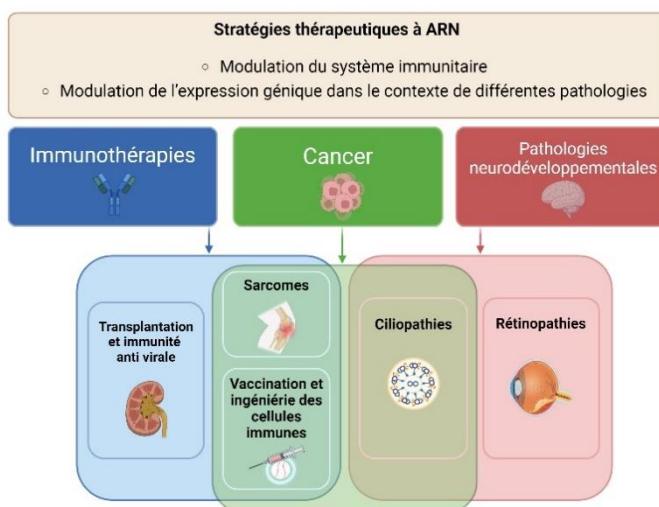


Figure 3 : Domaines et sous domaines d'applications adressés dans l'axe 2

A. Modulation du système immunitaire (*C. Pichon, M. Dekeyser, G.A. Odri*)

Ce sous axe correspond à la mise au point d'immunothérapie à base d'ARN : vaccination ARNm (1 projet principal et 2 en collaboration), restauration fonctionnelle des lymphocytes T chez les patients transplantés rénaux immunodéprimés et la modulation de l'activité des neutrophiles dans l'ostéosarcome. Les 2 derniers projets d'immuno- régulation vont permettre le développement de formulations capables de moduler par ARN des lymphocytes T et des neutrophiles dans des contextes de pathologies cliniques actuellement sans réponses thérapeutiques optimales.

1-Vaccins ARNm (*C. Pichon, F. Brulé, V. Gribova, P. Midoux*)

Vaccin mucosal : Si les formulations d'ARNm à base de nanoparticules de lipides (LNP) utilisées pour les vaccins ARNm contre la Covid-19, sont considérées comme la référence, leurs limites sont bien identifiées : i) pas de réponse immunitaire mucosale forte d'où le risque de transmission d'infection même après vaccination. ii) une diminution rapide de la réponse immunitaire avec le temps. Pour passer ces limites, nous proposons de travailler sur i) de nouvelles formulations pour des voies d'administration mucosale décrites dans l'axe 1 ; ii) la stabilisation de l'expression des ARNm ; iii) leur bioproduction ; iv) un ciblage innovant des cellules dendritiques ; v) l'analyse complète de la réponse immunitaire dans des modèles précliniques murins et macaques ; vi) le suivi *in vivo* de l'administration de vaccins (toxicité, biodistribution et pharmacodynamique) et vii) une étude approfondie de la réponse immune des vaccins seront également menée *in vivo* en utilisant des modèles murins de tumeurs orthotopiques des muqueuses (cellules TC1 exprimant E7 du HPV : modèle du cancer de la

tête et du cou), LLC-OVA par voie intratrachéale (cancer du poumon) *ainsi qu'* un modèle préclinique de cancer induit par l'infection par *Citrobacter rodentium* (Thèse : L. Pavlek 2025-2028).

Le projet est mené avec des laboratoires d'expertises complémentaires (biologie moléculaire, chimie, nanomédecine, immunologie, pharmacologie) avec l'ambition d'accélérer la production souveraine de vaccins innovants en 5 ans.

Financement : PEPR BBTI RNAvac (C. Pichon coordination)

Collaborations : Pr E. Tartour Inserm U970 Eq 10 (Immunothérapie), Pr Adotevi (Inserm/UMR1098), Dr N. Heuzé-Vourc'h (Inserm UMR 1100-CEPR) ; Dr L. Johannes (Institut Curie/CNRS UMR3666/Inserm U1143), Dr N. Mignet (UMR8258/Inserm U1267), Dr F. Lejeune (Inserm U1277/CNRS UMR9020), Université de Lille Dr B. Verrier (CNRS UMR 5305), Dr G. Zuber (CNRS UMR7242) ; Dr M. Hollestein (CNRS UMR 3523, Institut Pasteur), Pr D. Togbe (CNRS UMR 7355).

Deux autres projets de vaccination ARNm sont également menés en tant que partenaire.

Vaccin anti MPox innovant : Dans ce projet porté par le CEA et financé par le projet européen Resilience SGA-2024, le but est de concevoir des vaccins de nouvelle génération anti-variole du singe (MPox) pour se préparer à une éventuelle épidémie. On a récemment décrit la circulation d'une variante humaine du virus de la variole du singe avec une mutation associée à la résistance au tecovirimat. De plus, le virus de la variole est l'un des principaux agents de guerre biologique et agents bioterroristes. Il est proposé de produire des vaccins innovants avec 2 approches développement de vaccins à base de protéines sous-unitaires et d'ARNm. *Financement : Horizon Europe, Resilience SGA-2024 porté par le CEA/IDMIT (C. Junot coordination du projet global et J-N. Tournier : coordination de l'axe Vaccin).*

Vaccin ARNm innovant doté d'une fonctionnalité de ciblage et d'activation des cellules du système immunitaire. Ce projet est mené dans le projet THERA-B du PEPR BBTI et au sein du Labex Vaccination Research Institute. L'équipe du Pr Levy et V. Godot a mis en place une approche qui consiste à utiliser un anticorps monoclonal humanisé spécifique (12E12), dirigé contre le récepteur CD40 et fusionné à des antigènes (Ag) protéiques pour cibler les cellules dendritiques (Flamar et al. 2018; Godot et al. 2020; Marlin et al. 2021). La nouveauté de ce vaccin repose sur : i) le ciblage direct des cellules dendritiques, combinant ainsi l'administration d'Ag et l'activation des cellules T/B qui a la capacité à susciter des réponses fortes et durables de cellules B et T, y compris des cellules T CD8+, des Ig sériques neutralisantes, des réponses médiées par ADCC. Nous proposons de produire un format ARNm de ce vaccin pour obtenir une approche complémentaire qui peut être utilisée ou en combinaison avec le format protéique. L'avantage est la rapidité de production et la flexibilité de l'approche ARNm. Nous avons déjà démarré les constructions aCD40-Ag qui seront testées pour la vaccination de modèles précliniques greffés avec des cellules B reprogrammées afin d'obtenir une réponse hautement spécifique. *Financement : ANR France 2030 PEPR BBTI (projet THERA-B). Collaborations : Y. Levy & V. Godot, A. Galy (IMRB, UCA).*

2. Restauration fonctionnelle de la réponse immune anti BK-virus lors de la transplantation rénale. (M. Dekeyser, C. Pichon)

La NxBKv est due à une infection virale opportuniste suite à la réPLICATION du BK-polyomavirus (BKv) au sein du greffon rénal. Elle survient dans les 2 ans post-transplantation et représente la première cause infectieuse de la perte de greffon rénal. La réPLICATION du BKv est favorisée par différents facteurs dont la qualité de la réponse immune spécifique au BKv. Récemment, il a été mis en évidence qu'une altération de la fonctionnalité des lymphocytes T anti-BKv (LT-BKv) en situation de NxBKv est associée à une surexpression concomitante de plusieurs récepteurs inhibiteurs. Ce phénotype lymphocytaire est compatible avec un état d'épuisement des LT-BKv (Dekeyser et al. 2024). La compréhension fine des voies métaboliques impliquées dans cet état pourrait permettre d'identifier de nouvelles cibles

thérapeutiques de restauration de la fonctionnalité lymphocytaire. Nous souhaitons évaluer conjointement le phénotype d'épuisement lymphocytaire observé et les voies métaboliques impliquées en réalisant un phénotypage lymphocytaire des LT-BKv, couplé à des analyses transcriptomiques et métaboliques. En parallèle, nous proposons de développer une preuve de concept d'ingénierie des lymphocytes T par la délivrance d'ARNm afin d'ouvrir des pistes thérapeutiques de restauration de la fonctionnalité T. L'objectif de cette partie sera d'optimiser les formulations d'ARNm actuellement disponible (Delehedde C *et al.*, 2024) pour la transfection des lymphocytes T chez les patients transplantés rénaux. Le défi est de trouver une stratégie efficace en présence du traitement immunosuppresseur et sans stimulation globale de la réponse immune aboutissant à un rejet du greffon rénal. Une stratégie de vaccination à ARNm en pré ou post-transplantation sera également à l'étude devant l'innocuité maintenant largement démontrée de la vaccination à ARNm. *Financements : CHU, IUF. (Pichon), ANR JCJC en cours de demande.*

3-Développement d'une immunothérapie centrée sur les neutrophiles dans les ostéosarcomes (G.A. Odri, C. Pichon)

L'ostéosarcome (OS) est le cancer osseux primitif le plus courant chez les jeunes adultes et adolescents. Le pronostic n'a pas évolué depuis 50 ans, avec un taux de survie de 70%, qui chute à 30% si des métastases pulmonaires sont présentes. Les immunothérapies basées sur l'immunité innée et les thérapies ciblées ont montré des résultats décevants dans l'OS. Certains indicateurs inflammatoires, notamment le ratio neutrophiles/lymphocytes, sont associés à un mauvais pronostic, indiquant un rôle des neutrophiles dans la progression tumorale. Nos résultats obtenus sur un modèle murin d'OS a permis d'observer la présence d'une grande quantité de neutrophiles infiltrant la tumeur, avec des populations de neutrophiles ayant dégranulés dans des zones pauvres en cellules immunitaires, et des populations de neutrophiles ayant effectué une NETose dans des zones où les cellules tumorales sont en cours d'apoptose. Des études single cell RNA seq effectuées sur des souris porteuses d'OS comparées aux souris saines ont permis de voir qu'il y a une augmentation de la production de neutrophiles « normaux » dans la moelle, une population spécifique de neutrophiles « préactivés » dans la circulation, et plusieurs populations de neutrophiles infiltrant la tumeur correspondant aux neutrophiles validés par immunohistochimie et immunofluorescence. Des analyses de trajectoires de différentiation ont montré une continuité transcriptionnelle entre les neutrophiles circulants préactivés, les neutrophiles intratumoraux dégranulés, et les neutrophiles intratumoraux ayant effectué une NETose. La dégranulation est associée à l'immunosuppression intratumorale alors que la NETose s'observe au niveau des zones d'apoptose des cellules tumorales, et les neutrophiles sont les seules cellules immunitaires présentent dans l'ensemble du tissu tumoral. L'activation de la dégranulation et de la NETose des neutrophiles constituent donc des cibles thérapeutiques. Dans ce projet, notre objectif est de : 1) confirmer l'état dégranulé des neutrophiles en intratumoral puis d'identifier le site de dégranulation ; 2) confirmer le rôle causal de la dégranulation dans l'immunosuppression intratumorale, et identifier le facteur déclenchant cette dégranulation ; 3) décrire la NETose intratumorale et identifier lien causal entre la NETose et apoptose des cellules tumorales et 4) développer une approche thérapeutique adéquate en utilisant des ARN seuls ou combinés avec des petites molécules agissant sur des cibles moléculaires identifiées grâce à la caractérisation précise des facteurs déclencheurs de la dégranulation et de NETose. *Financement : Ligue contre le cancer (en cours d'évaluation). Collaboration : Antonin Marchais (U1015 ITIC, Institut Gustave Roussy).*

B) Modulation de l'expression génique (*T. Eguether, O. Perche*)

1-Thérapie des cancers Hedgehog dépendants basée sur le cil primaire (*T. Eguether, M. Ardourel*)

Le cil primaire est un organite ubiquitaire présent dans la majorité des cellules de l'organisme. Il est considéré comme une sorte d'antenne, capable de recevoir et d'émettre des signaux et ainsi de réguler certaines voies de signalisation. La voie la plus importante et la mieux étudiée dans le contexte ciliaire est la voie Sonic Hedgehog. Nous avons montré précédemment que cette voie de signalisation est intégrée de manière très fine au transport intra flagellaire des cils (Eguether et al. 2014; Eguether, Cordelieres, and Pazour 2018). Certaines dérégulations de la voie Hedgehog conduisent à l'apparition de cancers comme les carcinomes basocellulaires ou les médulloblastomes (voir pour revue :(Eguether and Hahne 2018), un cancer pédiatrique fréquent. Nous avons montré que la modulation des différents stérols de la membrane ciliaire, comme dans certaines erreurs innées du métabolisme du cholestérol, étaient à l'origine d'une diminution du fonctionnement de la voie Hedgehog (manuscrit en cours de rédaction). Ce projet a donc pour but de mettre au point une thérapie innovante pour traiter ces cancers pédiatriques. Pour cela, nous voulons : 1) mieux comprendre les spécificités de la signature lipidique de la membrane des cils primaires et son impact sur les voies de signalisation ciliaire en étudiant sa composition lipidique par spectrométrie de masse ; 2) étudier l'établissement et le maintien de cette spécificité en essayant de comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'homéostasie de la membrane. 3) utiliser les cibles découvertes pour développer une thérapie à base d'ARN pour moduler la signalisation des cancers Hedgehog dépendants. *Financement : Ligue Nationale contre le Cancer – CD45, Demande ANR Blanc prévue. Collaboration : Pr. Antonin Lamazière, Sorbonne Université – APHP.*

2- Thérapie ARN ciblant FMRP / BKCa dans les dégénérescences rétiennes (*O. Perche, A. Delalande, MY. Ardourel, S. Briault*)

L'objectif est de mettre en place de nouvelles thérapies pour des pathologies du système nerveux central impliquant le couple FMRP/BKCa notamment pour des pathologies de la rétine (extension du SNC) telles que les dégénérescences rétiennes.

Les maladies rétiennes sont une cause importante de morbidité oculaire et de déficiences visuelles. Les troubles de la dégénérescence rétinienne (DR) ont une prévalence allant de 5,35 % à 21,02 % chez les personnes âgées de 40 ans et plus. La dégénérescence maculaire liée à l'âge, la rétinopathie diabétique et la rétinopathie pigmentaire sont les manifestations pathologiques les plus courantes de la DR qui conduisent à une cécité irréversible. Ces pathologies visuelles sont dues à l'apoptose des cellules neurales de la rétine ou des tissus de soutien adjacents, principalement en raison de dommages oxydatifs cumulatifs et prolongés. Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif de ces pathologies. Bien que les manifestations cliniques de ces maladies aient été entièrement élucidées, les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents restent à comprendre. L'identification de nouveaux acteurs dans le processus de dégénérescence de la rétine permettra de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques et de nouvelles stratégies de prévention pour une meilleure prise en charge des patients.

Nos travaux antérieurs sur le FXS démontrant un rôle clé de FMRP/ BKCa dans la physiologie de la rétine, nous incite à rechercher l'implication de ce couple protéique dans les DR. Plusieurs évidences ont montré la FMRP comme un acteur pivot de la régulation de l'apoptose et de la réponse au stress oxydatif dans des modèle cérébraux. Récemment, nous avons rapporté que l'absence de FMRP dans la rétine modifie considérablement le profil d'expression génique rétinien (Attallah et al. 2024).

L'absence de FMRP dans la rétine exacerbe la cinétique de la DR, en accélérant la mort des photorécepteurs rétiniens par apoptose (Attallah *et al.*, 2024b, en préparation). L'ensemble de ces résultats suggèrent que FMRP et ses partenaires (dont BKCa) ont un rôle clé dans les DR, et qu'ils seraient de bon candidat en tant que nouvelle cible thérapeutique. Notre projet vise à 1/ mieux caractériser le rôle de FMRP/BKCa dans un modèle murin de DR, 2/ faire émerger et caractériser FMRP/BKCa comme cible thérapeutique des DR et 3/ évaluer des stratégies ARN dans les DR ciblant FMRP/BKCa. *Financements : CHU Orléans et bourse MRT (2022-2025), Demande ANR Appel Générique 2025 prévue. Collaborations : Pr RANCHON-COLE (UMR 1107, Inserm, UCA, Clermont-Ferrand).*

Les références citées dans cette partie sont présentées dans la partie annexe à la fin du document.

Indiquez les effectifs et les moyens à mobiliser pour atteindre ces objectifs ainsi que les partenariats et collaborations internes et externes.

Effectif

Actuellement, l'unité a un effectif de 13 chercheurs dont : 1 PU(HDR) avec 70% de réduction de temps d'enseignement, 1 MCU-HDR avec 30% de réduction de temps d'enseignement, 3 MCU, 3 MCU-PH (1 HDR), 2 PH (1HDR), 1 IR (HDR) et 2 chercheurs CDD Inserm (fin des contrats en 2028). A cela, s'ajoute 1 DR1 Inserm émérite très actif pour les projets de l'Axe 1.

L'équipe est dotée de 7 Ingénieurs dont : 1 IE permanent et 6 IE en CDD (fin des contrats en 2028) avec 2 postes qui sont affichés cette année au concours Inserm pour recrutement. Un point de vigilance est à apporter concernant la pérennisation de postes d'ingénieurs pour ne pas perdre les compétences théoriques et techniques cruciales pour les activités de l'ART.

Pour assurer pleinement les missions qu'elle se propose d'accomplir, l'unité devra renforcer son effectif en termes de chercheurs plein temps. Notre priorité, dans les 4 années à venir, est de stabiliser la position d'un des chercheurs CDD et d'attirer d'autres chercheurs seniors par la suite soit par mutation ou sous forme de Chaire d'excellence que nous demanderons auprès de nos tutelles.

L'unité a une capacité à financer des doctorants. Actuellement, ils sont au nombre de 10 avec 2 CIFRE (Sanofi : 2^{ème} année, Harmonix : 1^{ère} année) et seront potentiellement au moins 7 en 2026 (1 CIFRE en plus). Nous planifions la soutenance de 3 HDR dans les 3 années à venir afin d'augmenter le nombre d'HDR (5 actuellement) pour être en capacité à diriger plus de projets de thèse.

Collaborations

L'équipe a noué un réseau important de collaborations au niveau national et international avec des laboratoires publics et privés qui se présentent de la manière suivante :

Vectorisation :

Lipides/polymères/ARNm : Pr PA. Jaffres (CEMCA, CNRS, UBO) ; Dr L. Johannes (Institut Curie), Dr M. Hollenstein (Institut Pasteur) ; Pr M. Ryckelynck (IBMC, Strasbourg) ; Dr N. Heuze-Vourc'h (CPER, Tours), Dr F. Gazeau (MSC-Med, Paris Cité) ; Dr N. Mignet (UCTBS, Faculté de Pharmacie, Paris Cité) ; Pr M. Etheve-Quelquejeu (U. Paris Cité) ; Dr B. Verrier (LBTI, Lyon), Pr C. Jorgensen et Dr F. Djaouad (IRMB, CHU Montpellier).

Microbulles et sonoporation : Drs A. Novell, B. Khunast (CNRS, Orsay) ; Dr B. Larrat (CEA Saclay) ; Drs E. Barbier, M. Decressac (GIN Grenoble) ; Dr E. Lepeltier et Pr P. Saulnier (MINT, Univ Angers) ; Pr A. Exner (Cleaveland University, USA).

Bioproduction

Dr F Daboussi (INRAe, Toulouse White Biotech) ; Drs T Besseirt et M Perkovic (TRON, Mainz) ; Dr K Pachulska Wiezoreck (IBCH, PAN, Poznan, Poland) ; Pr M Freire (University of Aveiro, Portugal), Pr F Sousa (University da Beira Interior, Covilhà, Portugal).

Immunothérapie :

Dr A Galy (ART-TG, Evry), Pr Y Levy (VRI, Crêteil ; Pr E Tartour (Inserm U970 PARCC, Paris) ; Drs G Guittard, J Nunes (CRCM, Marseille) ; Pr M Cogne et Pr T Fest (Inserm U1236, Rennes), Pr A Bennaceur-Griscelli (CITHERA, Evry, Paris Saclay), Pr M Schmucke-Heneresse and D Volk (BIH La Charité, Berlin) ; Pr K Breckpot (Univ libre de Bruxelles, Belgique), Pr A Durrbach et Pr P Grimbert (CHU Henri Mondor, Paris) ; Pr M Zaidan (CHU Kremlin Bicêtre, Paris) ; Pr M Buchler, Pr P Gatault et Pr J-M Halimi (CHU Bretonneau de Tours) ; Dr Y Taoufik, Dr F Herr, Dr M-G De Goer de Herve et Dr H Chavez (Inserm U1186, Villejuif).

Cils primaires : Dr M Hahne (IGMM, CNRS, Montpellier) ; Dr A-M Tassin (I2BC, CNRS, Gif sur Yvette). Dr P Guichard (Université de Genève, Suisse) ; Dr G Pazour (Université du Massachusetts, Faculté de médecine, USA).

Pathologies rétiniennes et FXS : Dr P. Constable (Nursing and Health Sciences College, Flinders University, Australia); Dr R.H. Ring (Drexel University College of Medicine, USA); Dr R. Twyman (Amron Neuroscience, LLC, USA); Dr V. Cacheux, Dr K.H. Utami et Dr I. Aksoy (Genome Institute of Singapore, Singapore, Singapore); Dr K. Kalaza et Dr E.M. Guimaraes (Federal Fluminense University, Brazil) ; Dr R.J. Hagerman (University of California Davis, MIND Institute, USA) ; Dr V. Gribkoff (Yale School of Medicine, USA) ; Dr E. Garofalo (Nuvelution TS Pharma Inc., USA) ; Dr G. Pandina (Janssen Research & Development, USA).

Collaborations avec des entreprises: Aenitis ; EtheRNA ; Biaseparations-Sartorius, Gilson, Cybernano, Image Guided Therapy ; Harmonix, Polytheragene ; Yposkesi ; Sanofi ; Osé Immunotherapeutics; Inside Therapeutics ; MacSaf, Myriade, Pfizer, Urgo.

Nous sommes en réseau via l'ART-ARNm avec des plateformes ou intégrateurs labellisés : ART-TG et MAGENTA pour la thérapie génomique (Evry) ; TWB-TIBH pour la bioproduction (INRAe Toulouse) ; INGESTEM-CITHERA (Villejuif) pour les cellules souches hématopoïétiques ; IVETH (Paris) pour les hybrides LNP/vésicules extracellulaires ; Opto-Oligo (Bordeaux) pour les oligonucléotides et aptamères ; et la plateforme PPC (Bordeaux) pour la protéomique et l'épitranscriptomique.

L'ART-ARNm sera inclus dans le labex Vaccine Research institute (Crêteil) VRI 3.0 porté par Yves Levy. Nous avons noué des interactions avec des centres cliniques de renom: IHU Immune4Cure (Montpellier), CHU Tours, BECAT (plateforme de thérapie cellulaire de BIH la Charité, Berlin).

Indiquez comment les réalisations et les apports conceptuels ou méthodologiques des effectifs prévus constituent des atouts pour la future unité et positionnent le programme proposé dans le contexte national, européen et international.

Notre fonctionnement par projet, dans lesquels plusieurs membres interviennent, nous permettra d'avoir une synergie transdisciplinaire et une accélération de la réalisation des projets. Ceci est renforcé par l'ART-ARNm car plusieurs membres de l'équipe contribuent aux activités de l'ART-ARNm et vice-versa de manière à promouvoir une synergie.

L'ART-ARNm nous donne une grande visibilité et une capacité d'innovation importante. Depuis sa création, nous avons mis au point 3 technologies : formulations lipidiques pour les cellules NK, formulations LNP d'ARN pour éteindre l'expression de gène d'intérêt par la stratégie Crispr/Cas 9 dans

les lymphocytes B (primaires et lymphomes) et le développement d'une nouvelle stratégie d'encapsulation d'un oligonucléotide type morpholino pour le saut d'exon dans les cellules myélomateuses.

Nous avons établi 16 collaborations avec des laboratoires Inserm et 7 avec des laboratoires extérieurs dont 3 avec des sociétés privées française : la société Gilson pour la mise au point de purification spécifique d'ARNm dans la levure ; le laboratoire URGO pour l'amélioration de la cicatrisation de plaie béantes et la société Ose Immunotherapeutics pour l'engineering de cellules immunitaires. Une collaboration avec la société Pfizer sur l'optimisation avancée des ARNm vient d'être acquise.

Nous projetons de garder une vision intégrative de nos recherches (fondamentale, translationnelle et clinique) avec un fonctionnement souple pour être le plus productif possible. Notre volonté est de confirmer notre capacité d'innovation et d'amplifier les partenariats public/privé à travers des collaborations fortes et la possibilité de créer un LABCOM.

Precisez la manière dont le programme s'inscrit dans son écosystème de recherche avec les possibilités et risques qu'il représente pour l'unité.

Nos recherches s'articulent autour de thématiques qui sont en pleine cohérence avec les axes du projet scientifique (Immunothérapie et Pathologie du système nerveux) et médical du CHU d'Orléans, ce qui nous permettra, en s'appuyant sur l'ensemble des compétences du laboratoire, de proposer des projets de recherche ambitieux à la fois sur les technologies de vectorisation et de bioproduction des ARNm, mais également sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et la mise en place de thérapies innovantes.

Nos thématiques s'inscrivent dans les priorités de la Région Centre Val de Loire et dans les axes d'excellence du CHU ainsi que ceux du programme Loire Val'health France 2030 dirigé par l'Université de Tours et dans lequel, l'Université d'Orléans est partenaire. Sylvain Briault et Chantal Pichon sont présents dans le comité Opérationnel Recherche.

Nous ne pourrons pas mener amplement et sereinement nos recherches sans le recrutement de chercheurs Inserm, de nouveaux membres hospitalo-universitaires et d'enseignants-chercheurs. Nous comptons planifier nos demandes lors de contrat d'objectifs, d'indicateurs et de moyens de l'Université d'Orléans et le dialogue de gestion avec l'Inserm.

Notre parc d'équipement doit être étayé avec le financement d'équipement à 50% en partenariat avec la région Centre Val de Loire et d'autres financeurs (Inserm, INCA etc..).

Mettez en avant les forces et faiblesses du programme et les points à améliorer.

Forces

- Excellente reconnaissance dans les domaines d'expertise scientifique et technique abordés permettant de nombreuses collaborations nationales et internationales.
- Forte recherche fondamentale permettant le développement des technologies innovantes, des projets de rupture, des projets de maturation.
- Forte recherche translationnelle impliquant des chercheurs issus du milieu scientifique, des médecins cliniciens et des médecins biologistes permettant de proposer des solutions innovantes à des problématiques médicales clairement identifiées.
- Principal acteur du développement de nouvelles technologies ARN (levures pour la bioproduction ARN, biothérapie à base d'ARNm) donnant un avantage compétitif aux recherches.

- Fortes collaborations internationales établies avec des groupes de recherche de très haut niveau scientifique.
- Fortes collaborations avec des acteurs industriels et des dépôts de déclarations d'inventions, brevets, licences.
- Large diversification de financements (régional, national et européen) dont 2 Grand Défis Biomédicaments, France 2030 PEPR Biothérapie et bioproduction et EIC Pathfinder challenge.
- Plusieurs sources de financements avec les industries privées notamment liés à l'ART-ARNm.

Opportunités

- Thèmes de recherche en cohérence avec les stratégies de l'Inserm, de l'Université d'Orléans et du CHU d'Orléans, régionale, nationale et européenne.
- Synergie avec les unités Inserm localisés à Tours favorisant les projets communs.
- Forte implication dans des réseaux d'experts et des réseaux thématiques (ARD biomédicaments, Réseaux thématiques Biotechnocentre, FHU HUGO, ETP Nanomedicine, SifR ARN, GDR RNA)
- Visibilité de l'ART-ARNm, véritable source pour une attractivité des jeunes post-doctorants, doctorants et étudiants master talentueux.

Risques et Faiblesses

- Difficulté de recrutement de permanents.
- Difficulté de financement des équipements mi-lourds.
- Nombre pas assez élevé de cadre A et HDR.
- Proportion importante de non permanents source de problèmes de pérennisation des savoir-faire.

Précisez dans la fiche EVA3 l'importance stratégique de l'Unité pour l'Inserm.

L'Unité est en adéquation avec la stratégie de l'Inserm visant à :

- Développer un environnement de recherche propice aux interactions entre recherche fondamentale, translationnelle et clinique,
- Favoriser la juxtaposition entre biologie et médecine, avec une place centrale pour la recherche fondamentale.

Elle est en accord avec les stratégies nationales d'accélération de l'innovation, du développement des ART Inserm pour accélérer la recherche technologique sur les ARNm et sa diffusion.

Nos recherches s'inscrivent pleinement dans le plan d'investissement France 2030 et les programmes de recherche (PEPR) et plus particulièrement avec :

- le programme PEPR Biothérapie et bioproduction des thérapies innovantes copiloté Inserm/CEA. Celui-ci a pour but de favoriser l'émergence de nouvelles technologies mais également le passage à l'échelle des technologies existantes. En effet, il est indispensable d'avoir un outil de production flexible et adapté aux besoins réglementaires de production des biomédicaments tout en allant vers la diminution du coût d'accès à ces nouveaux produits thérapeutiques pour faciliter l'accès au marché des thérapies innovantes.

Nos recherches sont également en phase avec les grands programmes portés par l'Inserm :

- « Maladies infectieuses émergentes » piloté par l'Inserm qui a pour but de préparer la France à faire face aux risques susceptibles de provoquer une nouvelle crise sanitaire majeure et d'en limiter les impacts voire de la prévenir.

- « Maladies rares » avec la coordination de plusieurs projets européens dont le dernier est le projet ERDERA (1 Septembre 2024) au sein duquel nous participons fortement dans les lots de travail impliquant les technologies ARNm en collaboration avec Pfizer.

3. Organisation et vie de l'unité

Décrivez les instances et les instruments dont l'unité s'est dotée en matière de pilotage (directoire, conseil de laboratoire, conseil scientifique, scientific advisory board, etc.), d'affectation des ressources, de politique des ressources humaines, d'animation scientifique, etc.

La direction sera assurée par Chantal Pichon.

L'Unité sera dotée d'un

- ✓ Conseil de laboratoire composé de :
 - Membres de droit : la Directrice d'Unité et les responsables des groupes thématiques
 - Membres élus : un représentant des ingénieurs et techniciens, un représentant des doctorants et chercheurs contractuels de l'unité.
 - Un ingénieur Prévention & Sécurité (ou assistant prévention en cas d'absence) nommé par la directrice de l'unité.
Il se réunira au moins cinq fois par an.
- ✓ Conseil scientifique composé de la Directrice de l'Unité et des responsables des groupes thématiques.
Il se réunira une fois par mois. Le but sera de discuter de la politique scientifique, la politique de transfert technologique vers l'industrie et orienter les coopérations nationales et internationales de l'équipe en tenant en compte de nos forces. Ceci nécessite une politique des ressources humaines (masters, doctorants et postes statutaires) ainsi que les décisions sur les activités d'animation scientifique.

Une Assemblée Générale comprenant tous les personnels de l'Unité se réunira au moins une fois par an et en cas de besoin par la Directrice ou à la demande de la majorité des membres du Conseil de laboratoire.

Dans le cadre du fonctionnement de l'ART-ARNm, nous proposons de mettre en place un comité de direction composé de : Directeur de l'Institut Thématisé Technologies pour la Santé, le Délégué Régional de la Région Grand Ouest de l'Inserm et le Président de l'Université d'Orléans ou son représentant ainsi que 2 experts reconnus dans le domaine et un représentant de l'Inserm Transfert.

Affectation des ressources :

La subvention d'état attribuée au laboratoire par l'Inserm et l'Université d'Orléans servira principalement à financer les charges de fonctionnement.

Les ressources propres seront obtenues par les membres de l'équipe en répondant à des appels d'offres.

L'unité réalisera un prélèvement de 15% sur ces financements pour assurer la partie fonctionnement de l'unité et permettre une politique d'aide financière pour amorcer de nouveaux projets. Le taux de prélèvement pourrait être revu tous les ans en fonction de la subvention allouée par l'Inserm et l'Université d'Orléans.

Précisez quelles sont les mesures prises par l'unité pour veiller au respect de l'intégrité scientifique et en matière de propriété intellectuelle et intelligence économique.

Le laboratoire intégrera des mesures sur ces trois sujets de la façon suivante :

- ✓ Formation des personnels du laboratoire en interne ou externe en fonction des disponibilités.
- ✓ Intégration des règles de bonne conduite dans le règlement intérieur du laboratoire.
- ✓ Signature pour l'ensemble des personnels d'un formulaire d'engagement à respecter les règles pour la propriété intellectuelle et l'intelligence économique.
- ✓ L'utilisation des matériels informatiques et réseaux d'information adéquats et sécurisés sera privilégiée.

L'équipe mènera une politique de :

- ✓ Veille scientifique et technique en mettant en place des présentations d'articles sous forme de journal club et des séminaires scientifiques pour avoir un état de l'art, une évolution des sujets de recherche, des tendances internationales, une détection des niches, une détection de plagiats d'articles.
- ✓ Veille des normes et des propriétés intellectuelles pour identifier les résultats qui peuvent être brevetés et connaître les tendances et marchés dans le domaine de l'innovation, en lien avec Inserm Transfert.
- ✓ Une veille réglementaire nationale, européenne et internationale pour connaître et appliquer les contraintes et opportunités imposées aux laboratoires.
- ✓ Veille écologique pour connaître les propositions et les démarches qui peuvent être suivies afin d'avoir un fonctionnement sobre et écologique dans nos activités. Pour cela, nous veillerons à avoir une démarche d'éco-responsabilité et de durabilité. Nous allons mener des discussions pour mettre en place des pratiques de sobriété énergétique dans nos activités de recherche. Nous formerons tous les membres du laboratoire et les stagiaires aux règles d'hygiène et sécurité. Cette pratique intégrera également la réflexion sur la réduction autant que possible de notre bilan carbone en privilégiant au maximum des solutions de proximité et des réunions, formations et conférences virtuelles sans pour autant nuire au développement des activités de recherche.

Vous préciserez, dans la fiche EVA3 – rubrique « Stratégie managériale », les actions mises en œuvre concernant la parité homme/femme, la prévention des risques psychosociaux, hygiène et sécurité, et la transition écologique.

Mon expérience dans la direction date depuis 2008 tout d'abord en tant que co-directrice d'une équipe de recherche et ensuite la direction d'un département de recherche composé de 4 équipes dont la mienne de 2010 à 2023 au Centre de Biophysique Moléculaire (CNRS, Orléans). En parallèle, j'ai assumé pendant 4 ans (2012-2018) la direction de l'Institut Thématisé Sciences Biologiques et Chimie de l'Université d'Orléans composé de 6 laboratoires (CBM CNRS, ICOA UMR CNRS, INEM UMR CNRS, EA LBLGC, EA I3MTO, EA CIAMS) et de 8 spécialités Masters.

Ces années m'ont appris à quel point préserver le bien-être de chacun des membres est très important pour permettre un épanouissement intellectuel et une bonne entente. Le bon fonctionnement de l'unité réside dans l'accomplissement de nos objectifs qui devront être lisibles et collectifs. Il est crucial d'établir une confiance, définir les missions et prévenir les problèmes.

L'épanouissement et la carrière de chaque membre doit être au centre du management. La direction doit veiller à la reconnaissance de l'investissement et à la qualité du travail effectué pour garder une certaine émulation. Il est également important de mettre en place des conditions favorables aux interactions et au travail d'équipe pour que les membres puissent évoluer ensemble. Un encadrement du télétravail et des prises de jours de congés sera fait de manière équilibrée pour préserver le fonctionnement de l'unité et l'épanouissement de chacun.

Nous allons veiller à ce que chaque groupe thématique puisse avoir accès aux financements et le personnel et les doctorants aux formations. Nous serons vigilants sur la pérennisation des expertises, l'intégration des nouveaux membres et la parité femme-homme. Nous veillerons à promouvoir la protection de nos résultats autant que possible avec l'aide des structures de valorisation de nos tutelles.

Il est indispensable de mettre en place une animation scientifique pour le partage des connaissances et résultats et comme source d'intégration de l'équipe. L'équipe doit nouer des interactions avec les laboratoires du site et du campus universitaire pour ne pas être isolée. Nous porterons attention au rayonnement à l'international, la science ouverte et la gestion des données

La rigueur scientifique et le respect des règles de l'éthique et d'hygiène et sécurité doivent être des règles fondamentales de l'Unité. L'équipe a déjà nommé des collègues responsables d'hygiène et sécurité ainsi que la transition écologique et sociétale.

Annexe : Références bibliographiques citées dans le document

- Aghilas et al., 2024. "Machine Learning-Based Prediction of Immunomodulatory Properties of Polymers: Toward a Faster and Easier Development of Anti-Inflammatory Biomaterials." *Advanced NanoBiomed Research* 4 (3): 4677–86. <https://doi.org/10.1002/anbr.202300085>.
- Ardourel, M., et al., 2022. "FMR Protein: Evidence of an Emerging Role in Retinal Aging?" *Experimental Eye Research* 225 (December). <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2022.109282>.
- Ardourel, et al., 2022. "FMRP-Related Retinal Phenotypes: Evidence of Glutamate-Glutamine Metabolic Cycle Impairment." *Experimental Eye Research* 224 (November). <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2022.109238>.
- Attallah, et al., 2024. "Lack of FMRP in the Retina: Evidence of a Retinal Specific Transcriptomic Profile." *Experimental Eye Research* 246 (September). <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2024.110015>.
- Zakaria, et al. 2023. "A Coculture Based, 3D Bioprinted Ovarian Tumor Model Combining Cancer Cells and Cancer Associated Fibroblasts." *Macromolecular Bioscience* 23 (3). <https://doi.org/10.1002/MABI.202200434>.
- Barbeau, et al. 2016. "Synthesis of a Trimannosylated-Equipped Archaeal Diether Lipid for the Development of Novel Glycoliposomes." *Carbohydrate Research* 435 (November): 142–48. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2016.10.003>.
- Casas, et al., 2022. "DNA Minicircles as Novel STAT3 Decoy Oligodeoxynucleotides Endowed with Anticancer Activity in Triple-Negative Breast Cancer." *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 29 (September): 162–75. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2022.06.012>.
- Dekeyser, et al., 2017. "Refractory T-Cell Anergy and Rapidly Fatal Progressive Multifocal Leukoencephalopathy After Prolonged CTLA4 Therapy." *Open Forum Infectious Diseases* 4 (2). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx100>.
- Dekeyser, et al. 2024. "Allogeneic CD4 T Cells Sustain Effective BK Polyomavirus-Specific CD8 T Cell Response in Kidney Transplant Recipients." *Kidney International Reports* 9 (8): 2498–2513. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2024.04.070>.
- Dekeyser et al., 2017. "An Early Immediate Early Protein IE-1–Specific T-Cell Polyfunctionality Is Associated With a Better Control of Cytomegalovirus Reactivation in Kidney Transplantation." *Kidney International Reports* 2 (3): 486–92. <https://doi.org/10.1016/j.kir.2017.02.016>.
- Delalande et al., . 2017. "Cationic Gas-Filled Microbubbles for Ultrasound-Based Nucleic Acids Delivery." *Bioscience Reports* 37 (6): 1–18. <https://doi.org/10.1042/BSR20160619>.
- Delehedde, et al. 2024. "Enhancing Natural Killer Cells Proliferation and Cytotoxicity Using Imidazole-Based Lipid Nanoparticles Encapsulating Interleukin-2 mRNA." *Molecular Therapy - Nucleic Acids* 35 (3): 102263. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2024.102263>.
- Delehedde, et al., . 2023. "Impact of Net Charge, Targeting Ligand Amount and mRNA Modification on the Uptake, Intracellular Routing and the Transfection Efficiency of mRNA Lipopolyplexes in Dendritic Cells." *International Journal of Pharmaceutics* 647 (November): 123531. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123531>.
- Eguether, et al., 2018. "Intraflagellar Transport Is Deeply Integrated in Hedgehog Signaling." *Molecular Biology of the Cell* 29 (10): 1178–89. <https://doi.org/10.1091/mbc.E17-10-0600>.
- Eguether, Thibaut, and Michael Hahne. 2018. "Mixed Signals from the Cell's Antennae: Primary Cilia in Cancer." *EMBO Reports* 19 (11): 1–15. <https://doi.org/10.15252/embr.201846589>.
- Eguether, T et al. 2014. "IFT27 Links the Bbsome to Ift for Maintenance of the Ciliary Signaling Compartment." *Developmental Cell* 31 (3): 279–90. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2014.09.011>.
- Eltahir et al., 2022. An Adaptable Antibody-Based Platform for Flexible Synthetic Peptide Delivery Built on Agonistic CD40 Antibodies. *Adv. Therap.*, 5, 2200008. DOI: 10.1002/adtp.202200008
- Felgerolle, et al., . 2019. "Visual Behavior Impairments as an Aberrant Sensory Processing in the Mouse Model of Fragile X Syndrome." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 13 (October). <https://doi.org/10.3389/FNBEH.2019.00228/PDF>.
- Flamar, t al. 2018. "HIV-1 T Cell Epitopes Targeted to Rhesus Macaque CD40 and DCIR: A Comparative

- Study of Prototype Dendritic Cell Targeting Therapeutic Vaccine Candidates." *PLoS One* 13 (11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0207794>.
- Gao, et al. 2020. "Comparative Binding and Uptake of Liposomes Decorated with Mannose Oligosaccharides by Cells Expressing the Mannose Receptor or DC-SIGN." *Carbohydrate Research* 487 (January). <https://doi.org/10.1016/J.CARRES.2019.107877>.
- Godot, et al. 2020. "TLR-9 Agonist and CD40-Targeting Vaccination Induces HIV-1 Envelope-Specific B Cells with a Diversified Immunoglobulin Repertoire in Humanized Mice." *PLoS Pathogens* 16 (11). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PPAT.1009025>.
- Goér de Herve et al. 2024. "Frequent Detection of IFN-Gamma -Producing Memory Effector and Effector T Cells in Patients with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy." *Frontiers in Immunology* 15 (July). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1416074>.
- Gribova, et al. . 2020. "Polyanionic Hydrogels as Reservoirs for Polycationic Antibiotic Substitutes Providing Prolonged Antibacterial Activity." *ACS Applied Materials & Interfaces* 12 (17): 19258–67. <https://doi.org/10.1021/ACSAM1.9B23140>.
- Gribova, et al., 2016. "Construction and Myogenic Differentiation of 3D Myoblast Tissues Fabricated by Fibronectin-Gelatin Nanofilm Coating." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 474 (3): 515–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.04.130>.
- Gribova, et al.,. 2021. "Prediction of Coating Thickness for Polyelectrolyte Multilayers via Machine Learning." *Scientific Reports* 11 (1). <https://doi.org/10.1038/S41598-021-98170-X>.
- Gribova, et al.,. 2022. "Polyarginine as a Simultaneous Antimicrobial, Immunomodulatory, and MiRNA Delivery Agent within Polyanionic Hydrogel." *Macromolecular Bioscience* 22 (6). <https://doi.org/10.1002/MABI.202200043>.
- Guimarães-Souza, et al.,2016. "Fragile X Mental Retardation Protein Expression in the Retina Is Regulated by Light." *Experimental Eye Research* 146 (May): 72–82. <https://doi.org/10.1016/J.EXER.2015.11.025>.
- He et al., 2020. The Multifaceted Histidine-Based Carriers for Nucleic Acid Delivery: Advances and Challenges. *Pharmaceutics* 12, 774; doi:10.3390/pharmaceutics12080774
- Hébert, et al. 2014. "Rescue of Fragile X Syndrome Phenotypes in Fmr1 KO Mice by a BKCa Channel Opener Molecule." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 9 (1). <https://doi.org/10.1186/S13023-014-0124-6>.
- Lannom,et al. . 2021. "FMRP and MOV10 Regulate Dicer1 Expression and Dendrite Development." Edited by Barbara Bardoni. *PLOS ONE* 16 (11): e0260005. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260005>.
- Manta, et al. 2017. "Cationic Microbubbles and Antibiotic-Free Miniplasmid for Sustained Ultrasound-Mediated Transgene Expression in Liver." *Journal of Controlled Release* 262: 170–81. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.07.015>.
- Marlin, et al. 2021. "Targeting SARS-CoV-2 Receptor-Binding Domain to Cells Expressing CD40 Improves Protection to Infection in Convalescent Macaques." *Nature Communications* 12 (1). <https://doi.org/10.1038/S41467-021-25382-0>.
- Moignic, A. et al. 2018. "Preclinical Evaluation of mRNA Trimannosylated Lipopolplexes as Therapeutic Cancer Vaccines Targeting Dendritic Cells." *Journal of Controlled Release* 278 (May): 110–21. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2018.03.035>.
- Mockey et al., 2007. mRNA-based cancer vaccine: prevention of B16 melanoma progression and metastasis by systemic injection of MART1 mRNA histidylated lipopolplexes. *Cancer Gene Ther.* 14(9):802-14. doi: 10.1038/sj.cgt.7701072.
- Perche, et al. 2018. "Early Retinal Defects in Fmr1-/- Mice: Toward a Critical Role of Visual Dys-Sensitivity in the Fragile X Syndrome Phenotype?" *Frontiers in Cellular Neuroscience* 12 (April). <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2018.00096/PDF>.
- Perche et aL,. 2021. "Electroretinography and Contrast Sensitivity, Complementary Translational Biomarkers of Sensory Deficits in the Visual System of Individuals with Fragile X Syndrome." *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 13 (1). <https://doi.org/10.1186/S11689-021-09375-0>.
- Perche, Olivier, et al. 2022. "Large-Conductance Calcium-Activated Potassium Channel

- Haploinsufficiency Leads to Sensory Deficits in the Visual System: A Case Report." *Journal of Medical Case Reports* 16 (1). <https://doi.org/10.1186/S13256-022-03387-7>.
- Ripoll et al., 2022. An imidazole modified lipid confers enhanced mRNA-LNP stability and strong immunization properties in mice and non-human primates *Biomaterials*:286:121570. doi: 10.1016/j.biomaterials.2022.121570
- ossignol, et al. 2014. "Visual Sensorial Impairments in Neurodevelopmental Disorders: Evidence for a Retinal Phenotype in Fragile X Syndrome." *PLoS One* 9 (8). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0105996>.
- Simion, et al. 2020. "Intracellular Trafficking and Functional Monitoring of MiRNA Delivery in Glioblastoma Using Lipopolyplexes and the MiRNA-ON RILES Reporter System." *Journal of Controlled Release* 327 (November): 429–43. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.08.028>.
- Simion, et al. 2021. "LentiRILES, a MiRNA-ON Sensor System for Monitoring the Functionality of MiRNA in Cancer Biology and Therapy." *RNA Biology* 18 (sup1): 198–214. <https://doi.org/10.1080/15476286.2021.1978202>.
- Šušteršič et al. . 2023. "The Effect of Machine Learning Algorithms on the Prediction of Layer-by-Layer Coating Properties." *ACS Omega* 8 (5): 4677–86. <https://doi.org/10.1021/ACSOMEGA.2C06471>.
- Thibault, et al., 2017. "Production of DNA Minicircles Less than 250 Base Pairs through a Novel Concentrated DNA Circularization Assay Enabling Minicircle Design with NF-KB Inhibition Activity." *Nucleic Acids Research* 45 (5): e26–e26. <https://doi.org/10.1093/nar/gkw1034>.
- Wang, et al., 2021. "Advances of Hydrogel Dressings in Diabetic Wounds." *Biomaterials Science* 9 (5): 1530–46. <https://doi.org/10.1039/D0BM01747G>.
- Wang, et al., 2020. "Co-Delivery of NS1 and BMP2 MRNAs to Murine Pluripotent Stem Cells Leads to Enhanced BMP-2 Expression and Osteogenic Differentiation." *Acta Biomaterialia* 108 (May): 337–46. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.03.045>.
- Wang, et al. 2021. "In Vivo Bone Tissue Induction by Freeze-Dried Collagen-Nanohydroxyapatite Matrix Loaded with BMP2/NS1 MRNAs Lipopolyplexes." *Journal of Controlled Release* 334 (June): 188–200. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.04.021>.
- Van der Jeught, et al. 2018. "Dendritic Cell Targeting mRNA Lipopolyplexes Combine Strong Antitumor T-Cell Immunity with Improved Inflammatory Safety." *ACS Nano* 12 (10): 9815–29. <https://doi.org/10.1021/acsnano.8b00966>.
- Wiedemann, et al. 2022. "Longitudinal Evaluation of the Impact of Immunosuppressive Regimen on Immune Responses to COVID-19 Vaccination in Kidney Transplant Recipients." *Frontiers in Medicine* 9 (August). <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.978764>.
- Zhong et al. 2023. "Hydrogels for RNA Delivery." *Nature Materials* 22 (7): 818–31. <https://doi.org/10.1038/S41563-023-01472-W>.