



RNAlead accélère le développement de thérapies de précision à base d'ARN

Akteur des biotechnologies, RNAlead se consacre au développement de thérapies de précision basées sur l'ARN, avec l'ambition de contribuer à la mise au point de médicaments innovants pour le traitement de maladies complexes. L'entreprise met à disposition de l'écosystème des expertises complémentaires en biologie moléculaire et cellulaire, en bioproduction et en délivrance ciblée des ARN.

La genèse de RNAlead

FlashRNA® est née de la volonté de dépasser une limite majeure des vecteurs lentiviraux classiques : leur intégration aléatoire dans le génome de la cellule hôte, susceptible d'induire des mécanismes oncogéniques. L'objectif était donc de concevoir un vecteur modifié, non intégratif. Après plus de dix années de développement, la technologie s'est imposée comme un outil de transfert d'ARN transitoire, excluant tout risque d'intégration dans le génome. Initiée par Pascale Bouillé et Jean-Christophe Pagès, cette innovation a donné lieu au dépôt de trois brevets entre 2015 et 2017.

Face à la fermeture de Flash BioSolutions début 2025, et au risque de voir disparaître cette technologie prometteuse et prête à être utilisée en clinique, Christine Duthoit, immunologiste, s'est associée à Valentin Alsat, directeur financier, pour fonder RNAlead.

Créée officiellement fin février 2025, la société a lancé ses activités dès mai 2025 en s'appuyant sur cinq anciennes collaboratrices de Flash BioSolutions – Alexandra Iché, Charlotte Buzzolini, Corinne Bozzato, Sandrine Imbert et Sandy Bosc – couvrant des compétences allant du design en biologie moléculaire au transfert technologique pour la production des particules FlashRNA® en grade clinique. Les brevets associés à cette technologie et à son exploitation ont été repris par RNAlead à sa création.

La technologie FlashRNA® - l'efficacité virale sans les risques associés au viral

La technologie FlashRNA® se distingue par plusieurs avantages scientifiques et cliniques majeurs. Dérivée du concept des vecteurs lentiviraux, elle a profondément été remaniée pour devenir un vecteur non intégratif, dédié à la délivrance multiplexée d'ARN. En effet, alors qu'un lentivirus classique transporte seulement deux copies d'ARN, FlashRNA® est capable d'encapsuler plusieurs ARNs différents – jusqu'à 14 molécules d'ARN et au moins 4 gènes distincts dans une seule particule. Cette capacité est permise par l'intégration d'un système d'interaction aptamère-protéine inspiré des bactériophages. Ce système permet aux ARNs d'intérêt d'être vectorisés de façon active lors de la fabrication des particules.

Héritant de l'efficacité des lentivirus pour exploiter la machinerie cellulaire, FlashRNA® assure un niveau de transfert

cellulaire élevé, tout en excluant tout événement d'intégration dans le génome des cellules receveuses, éliminant ainsi les risques oncogéniques associés aux vecteurs intégratifs.

Un autre atout réside dans son caractère biologique. Contrairement aux nanoparticules lipidiques (LNP) qui reposent sur la synthèse chimique d'ARN et des modifications chimiques extérieures, FlashRNA® est fabriqué par des cellules de production humaines. Ces cellules synthétisent naturellement les ARNs et les modifient post-transcriptionnellement, ce qui favorise une traduction optimale. Cette approche biologique confère ainsi à la particule une meilleure tolérance par l'organisme, avec une immunogénicité très faible et une absence de toxicité. Les LNP ont permis l'émergence des thérapies à ARN. FlashRNA® permet la prochaine génération, là où la complexité, la tolérance et la précision deviennent critiques.

Par ailleurs, l'expression des protéines d'intérêt étant transitoire, de quelques heures à quelques jours (selon la demi-vie de la protéine), la technologie se révèle particulièrement adaptée aux applications nécessitant un contrôle précis dans le temps.

Un procédé de production optimisé

RNAlead intervient principalement en amont des projets. Le processus de production des particules virales est maîtrisé et a été optimisé sur plusieurs années.

Il débute par la synthèse de plusieurs séquences d'intérêt sous forme d'ADN, incluant un plasmide de transfert contenant les gènes d'intérêt ainsi que deux plasmides dits « helpers », indispensables à la production des différents composants de la particule. Ces trois plasmides sont introduits dans des cellules productrices, qui assurent la fabrication du vecteur véhicule et des ARNs d'intérêt. Ces derniers interagissent avec une protéine dérivée de bactériophage afin d'être encapsulés dans les particules. Celles-ci sont ensuite libérées par bourgeonnement à partir de la membrane cellulaire des cellules productrices.

Après cette phase de production, les surnageants de culture contenant les particules sont récupérés, puis font l'objet d'étapes de concentration et de purification. RNAlead propose différents niveaux de qualité et de concentration, adaptés aux besoins spécifiques des applications.

Un large champ d'applications thérapeutiques

Le potentiel d'application de la technologie FlashRNA® couvre un large éventail de domaines thérapeutiques. En vaccination, elle repose sur un principe similaire à celui des vaccins à ARN, qui consiste à délivrer un signal transitoire aux cellules afin qu'elles produisent une protéine spécifique, capable de déclencher une réponse immunitaire. Dans le cadre des thérapies de



Les visages de RNAlead, une équipe réunie autour de projets scientifiques ambitieux - © RNAlead

remplacement, cette approche permet d'induire la production de protéines afin de compenser une déficience ou une absence fonctionnelle.

Elle présente également un intérêt en médecine régénérative, notamment pour la transduction de cellules pluripotentes induites, en favorisant leur différenciation via l'expression contrôlée de facteurs spécifiques, sans modification du génome. La technologie se révèle aussi pertinente pour l'édition du génome (approches CRISPR-Cas9, Base Editing, Prime Editing). Elle permet de co-transporter les nucléases dont la grande taille est limitante pour d'autres technologies de transfert (AAVs, LNP) et leurs ARN guides, tout en bénéficiant d'une expression transitoire, limitant ainsi les risques d'effets hors-cible.

Enfin, FlashRNA® ouvre des perspectives en thérapies cellulaires immunitaires, en facilitant le transfert de gènes dans des cellules comme les lymphocytes, notamment pour l'expression transitoire de récepteurs antigéniques chimériques (CAR).

RNAlead fournit des particules en grade recherche ainsi qu'un accompagnement technique complet, incluant le choix des cellules, le design des séquences nucléiques et la sélection des séquences, avec l'ambition de proposer à ses clients des preuves de concept clé en main. RNAlead collabore étroitement avec des équipes académiques et industrielles dans le cadre d'études *in vitro* ainsi que de programmes précliniques *in vivo*. L'entreprise met également son expertise au service de ses partenaires en les accompagnant vers la production clinique de leurs candidats médicaments à ARN.

Son modèle repose sur des accords de licensing conclus avec des biotechs et des groupes pharmaceutiques développant des thérapies innovantes. RNAlead assure notamment le transfert technologique de son procédé de production FlashRNA® vers des standards GMP auprès d'une CDMO choisie et qualifiée, avec une technologie déjà validée pour une utilisation chez l'Homme en tant que médicament injectable.

Une fois la preuve de concept préclinique obtenue, RNAlead contractualise avec ses clients afin de leur donner accès à la technologie FlashRNA® pour les phases cliniques puis commerciales de leurs programmes thérapeutiques à ARN. L'entreprise s'engage également à s'appuyer sur une CDMO partenaire pour la production du FlashRNA® aux différentes étapes du développement.

RNAlead développe une relation de collaboration durable avec ses partenaires de la preuve de concept *in vitro* à la mise sur le marché du médicament, avec l'ambition d'accélérer l'émergence de médicaments innovants et de contribuer à l'amélioration de l'accès aux traitements pour des maladies complexes.

FlashRNA Précision, la prochaine étape

RNAlead poursuit une activité de R&D interne, dédiée à l'amélioration continue de ses particules FlashRNA®. L'un des enjeux majeurs actuels concerne le ciblage, avec pour objectif de diriger spécifiquement les particules vers des types cellulaires définis, tout en limitant leur interaction avec des cellules non ciblées. Cette avancée va prochainement donner naissance à une nouvelle génération du produit, le FlashRNA Précision.

La maîtrise du ciblage constitue en effet un levier clé, aussi bien pour des administrations systémiques, comme l'injection intraveineuse, que pour des approches locales complexes, notamment au niveau cérébral, où la barrière hémato-encéphalique impose des contraintes spécifiques. Le plan d'action de RNAlead s'articule ainsi autour de deux priorités : l'obtention des résultats d'un essai clinique « first-in-human » pour la technologie FlashRNA®, qui va être mené en 2026 par le CHU de Toulouse, pour le traitement du lymphœdème secondaire, et la finalisation du développement du nouveau produit FlashRNA Précision pour l'accès au marché *in vivo*.

En conclusion, RNAlead entend valoriser ses solutions dans des domaines à fort enjeu tels que l'oncologie, les maladies auto-immunes, la vaccination et la médecine régénérative. Pour ce faire, elle ambitionne de renforcer sa création de valeur commerciale, à travers la mise en place d'accords de licence et de développement, en accompagnant ses clients vers des développements cliniques. Cette dynamique vise à faire émerger RNAlead comme une plateforme stratégique différenciante, avec pour perspective une acquisition par un acteur pharmaceutique ou biotechnologique de premier plan.

Pour en savoir plus : RNAlead

Christine Duthoit
christine.duthoit@rnalead.com
<https://rnalead.com/>