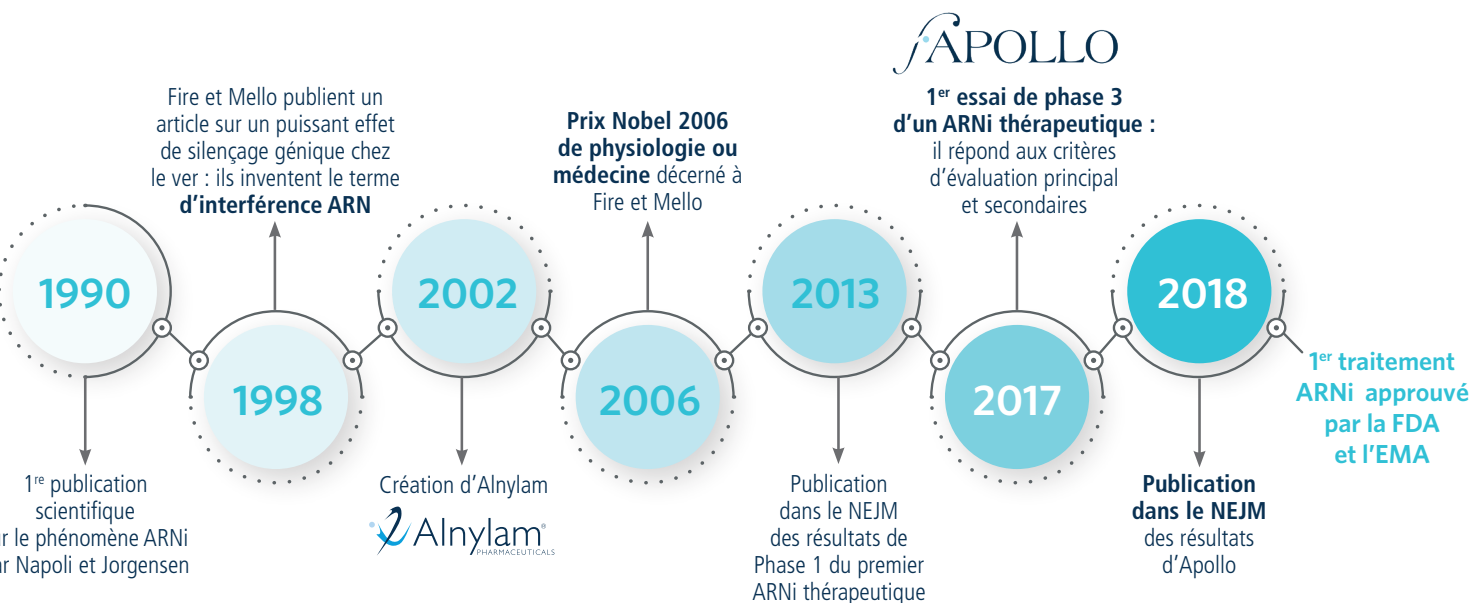


ALNYLAM : d'un prix Nobel à une nouvelle classe thérapeutique innovante



Alnylam, société de biotechnologie américaine créée à Boston en 2002, est devenue un leader du développement de solutions thérapeutiques de rupture reposant sur la technologie de l'ARN interférent (ARNi), une nouvelle classe de médicaments. La découverte de l'ARNi a été récompensée par un **prix Nobel de médecine en 2006** et Alnylam est une des seules sociétés ayant su transformer cette approche scientifique en une **réalité thérapeutique pour les patients**.



Trois inventions majeures au service des patients

L'engagement d'Alnylam illustre l'importance de l'innovation dans les maladies rares et son impact vertueux sur l'évolution médicale en général. La compréhension et la maîtrise de la technologie de l'ARNi lui ont permis d'élaborer **ces trois inventions majeures** pour relever les plus gros challenges du développement des ARNi : **adresser les ARNi dans le bon tissu et dans la bonne cellule, protéger l'ARNi d'une altération, et allonger la durée d'action des traitements tout en diminuant la dose annuelle injectée.**

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; ARNm, ARN messenger ; IV, intraveineuse ; SC, sous-cutanée ; FDA, Food and Drug Administration ; EMA, European Medicines Agency

ALNYLAM, UN MODÈLE D'INNOVATION

Après les maladies rares, la plateforme de recherche d'Alnylam alimente désormais le portefeuille de médicaments pour les pathologies comptant parmi les défis de santé publique.

Centré sur 4 domaines thérapeutiques stratégiques :

- Maladies génétiques
- Maladies cardio-métaboliques
- Maladies infectieuses
- Maladies du système nerveux central

	PHASE PRÉCOCE	PHASE 2/3	COMMERCIALISÉ OU EN COURS D'ENREGISTREMENT*
Amylose héréditaire à transthyrétine ²			●
Porphyrie hépatique aiguë ³			●
Hyperoxalurie primitive de type 1 ⁴			●
Hypercholestérolémie			●
Amylose héréditaire à transthyrétine*			●
Amylose à transthyrétine*		●	
Amylose à transthyrétine*		●	
Maladie de Stargardt*		●	
Hémophilie*		●	
HPI sévère / calculs rénaux récidivants*	●	●	
Pathologies médiées par le complément*		●	
Déficit en alpha-1-antitrypsine*	●		
Hépatite B*		●	
Hypertension*		●	
NASH*		●	
Angiopathie amyloïde cérébrale*		●	
Goutte*		●	

1. Inclus les demandes de commercialisation soumises ; 2. Approuvé aux USA et au Canada dans le traitement de la polyneuropathie chez les patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR) et en Europe, au Japon et dans d'autres pays dans le traitement de l'hATTR chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ; 3. Approuvé aux USA, au Brésil et au Canada pour le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et en Europe et au Japon pour le traitement de la PHA chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus ; 4. Approuvé aux USA, en Europe et au Brésil pour le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 (HPI) dans tous les groupes d'âge. *N'est approuvé pour aucune indication et les conclusions concernant la sécurité ou l'efficacité du médicament n'ont pas été établies.

Pour en savoir plus

Si vous voulez en savoir plus sur l'implication d'Alnylam dans la technologie de l'ARNi, rejoignez-nous sur le site <https://www.arni-academie.fr/>

ARNi Académie
par Alnylam

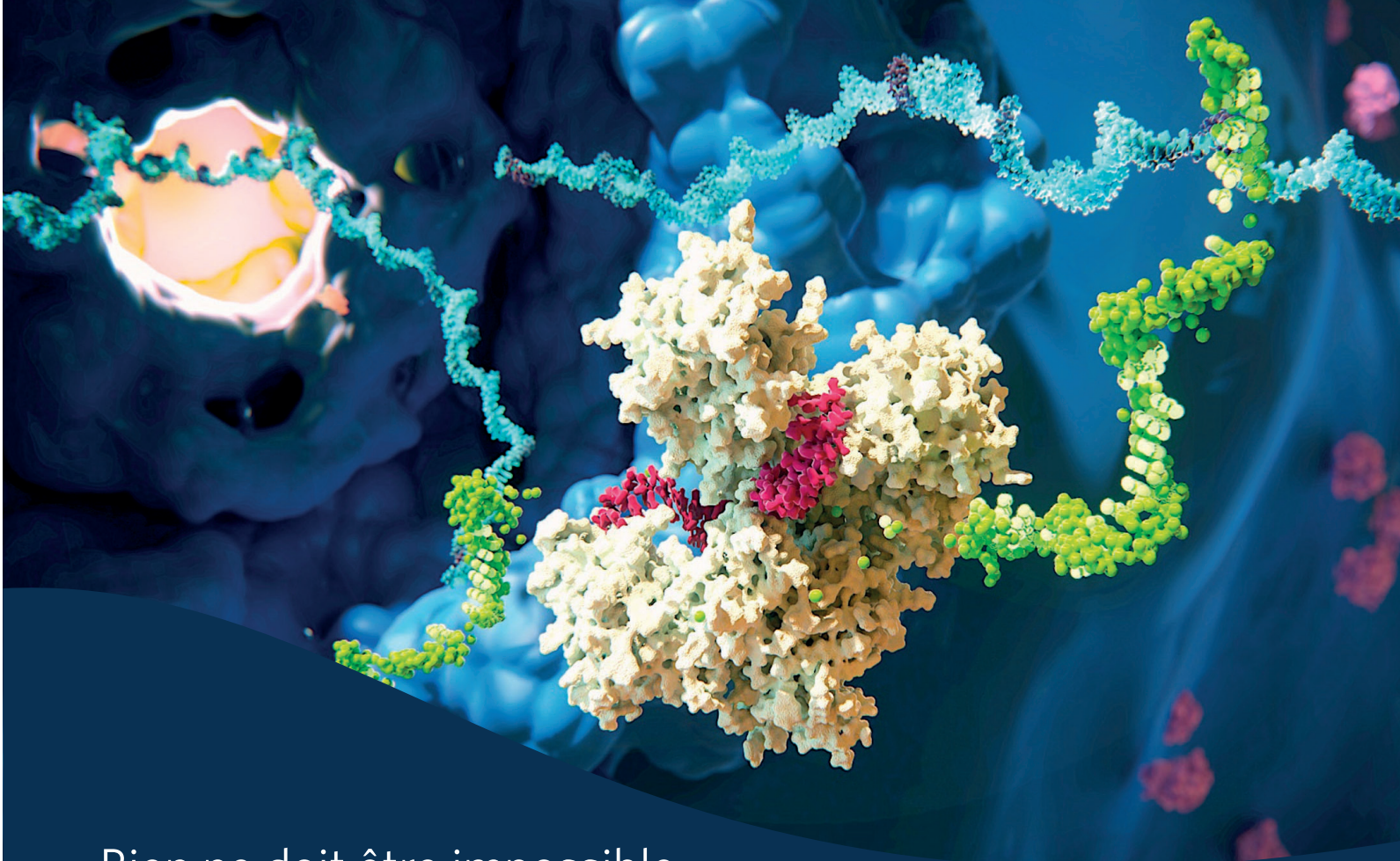
Sur ARNi Académie, retrouvez :

- Un calendrier de tous nos webinars, et le replay de certains webinars passés
- Des actualités adaptées à votre activité
- Des ressources sur nos aires thérapeutiques sous la forme de brochures et vidéos

N'hésitez pas à vous abonner à notre chaîne YouTube ARNi Académie pour suivre l'actualité de l'ARNi !

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent - www.alnylam.fr

Alnylam France SAS, et les autres entités de Alnylam, agissant en tant que responsables de traitement, traiteront de manière indépendante vos données à caractère personnel pour répondre à leurs besoins professionnels légitimes, pour remplir leurs obligations contractuelles ainsi que pour se conformer à leurs obligations légales et réglementaires (par exemple aux fins de divulgation de transparence). A cet égard, Alnylam transfèrera vos données personnelles à des tiers prestataires de services, agissant en tant que responsables du traitement de données pour le compte d'Alnylam, ainsi qu'à tout organisme réglementaire ou gouvernemental et à toute autorité compétente habilitée à les recevoir. Ces tiers ou destinataires seront situés à l'intérieur ou à l'extérieur de l'Espace Economique Européen. Dans ce cas, Alnylam mettra en place les garanties appropriées pour assurer la pertinence et la sécurité du traitement de vos données à caractère personnel. Vous avez le droit d'accéder, de compléter ou de rectifier les informations qui vous concernent en envoyant une demande par courrier électronique à EUdataprivacy@alnylam.com. Vous pouvez également, sous certaines conditions, vous opposer au traitement de vos données à caractère personnel - sauf lorsque ces données sont utilisées dans le cadre des obligations d'Alnylam en matière de transparence telles que prévues à l'article L1453-1 du code de la santé publique -, ou demander l'effacement ou la portabilité de vos données. Pour plus d'informations sur les pratiques d'Alnylam en matière de confidentialité, veuillez lire notre politique de confidentialité figurant sur notre site Internet <https://www.alnylam.com/alnylam-france/>



Rien ne doit être impossible.
ENSEMBLE, RELEVONS LE DÉFI !

Exploiter une découverte scientifique révolutionnaire en faveur de la santé humaine

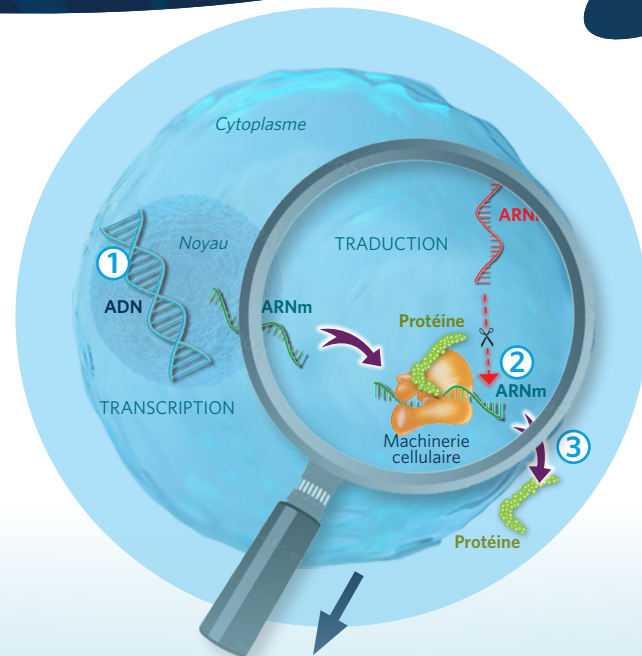
Alnylam est un leader dans le développement de la technologie de l'ARNi, technologie permettant de mettre à disposition une nouvelle classe de médicaments innovants susceptibles de répondre aux besoins des patients. Fondée en 2002, Alnylam concrétise une vision innovante selon laquelle des opportunités scientifiques peuvent devenir réalité, et s'appuie aujourd'hui sur un portefeuille solide de traitements ARNi commercialisés et expérimentaux.



<https://www.alnylam.fr>

1 PLATEFORME ARNi : bloquer à la source la production de protéines d'intérêt

Les ARNi thérapeutiques miment le processus physiologique de l'interférence ARN en clivant l'ARNm de protéines anormales ou surexprimées, à l'origine de certaines pathologies. Grâce à sa plateforme, Alnylam peut bloquer spécifiquement la production de ces protéines délétères.



1 CIBLE ADN
• Thérapie génique
• Edition génomique

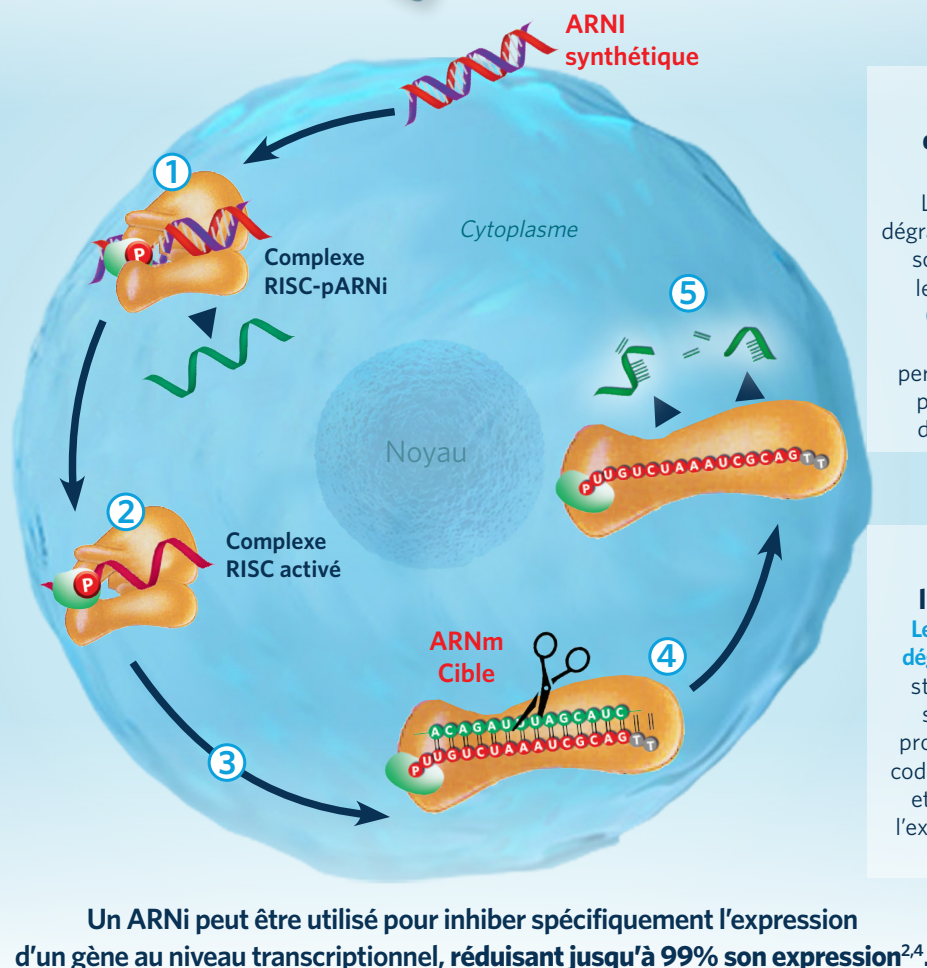
2 CIBLE ARNm
• Interférence ARN avec les ARNi
• Oligonucléotide antisens

3 CIBLE Protéine
• Petites molécules actives
• Anticorps

1 **Incorporation**
L'ARNi synthétique est véhiculé puis libéré dans le cytoplasme de la cellule. Il va être incorporé sous forme double brin dans un complexe multiprotéique appelé complexe de silençage induit par ARN (RISC)².

2 **Libération du brin sens**
Cela provoque le déroulement de l'ARNi ; le complexe RISC gardera alors le simple brin fonctionnel (brin antisens) de l'ARNi et sera activé^{2,3}.

3 **Direction vers l'ARNm cible**
La séquence du brin fonctionnel de l'ARNi dirige le complexe RISC activé vers un ARNm cible^{2,3}.



5 **Produits de dégradation de l'ARNm**
Les produits de dégradation de l'ARNm sont libérés dans le cytoplasme^{2,3}. Ce mécanisme catalytique permet de dégrader plusieurs copies d'ARNm cibles³.

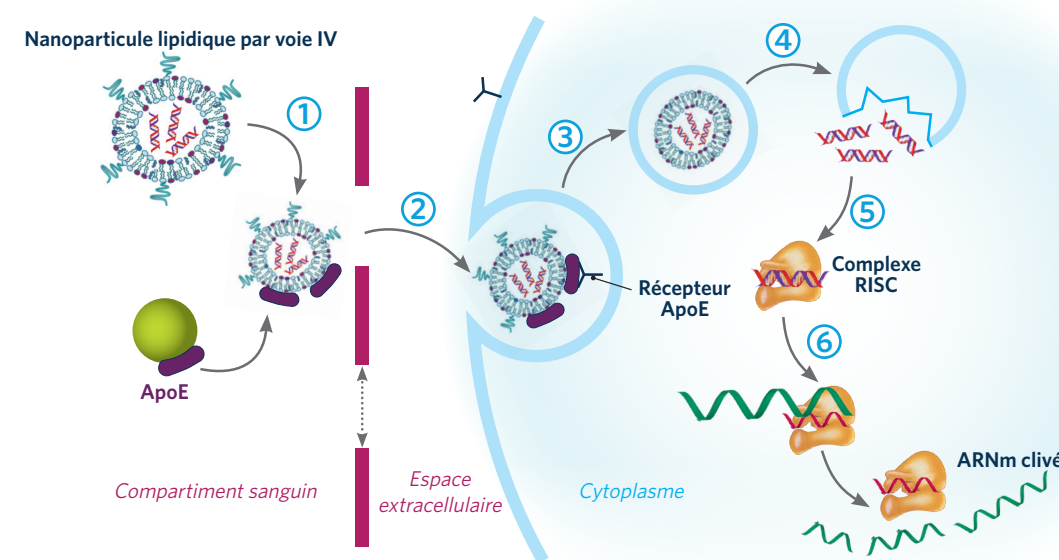
4 **Clivage de l'ARNm cible**
Le complexe RISC dégrade cet ARNm, stoppant ainsi la synthèse de la protéine spécifique codée par cet ARNm, et réduisant ainsi l'expression du gène indésirable^{2,3}.

2 VECTEURS : deux approches pour transporter les ARNi jusqu'au cytoplasme des hépatocytes

Alnylam a du relever un **challenge majeur** pour l'utilisation thérapeutique des ARNi : **la vectorisation**. Afin d'adresser ses ARNi dans le bon tissu tout en les protégeant d'une dégradation par l'organisme, Alnylam a aujourd'hui développé et validé **deux générations de vecteurs** permettant la distribution des ARNi dans les hépatocytes : **les nanoparticules lipidiques (LNP) puis les GalNAc¹**.

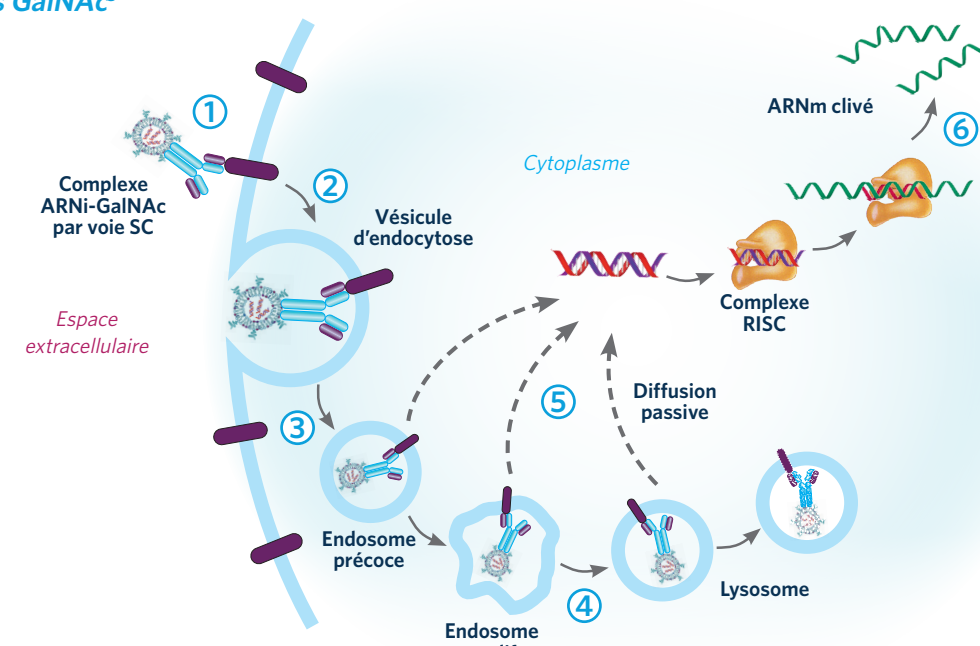
D'une 1^{re} génération de vecteur avec les LNP²

- 1 **Administration**
- 2 **Fixation** spécifique aux récepteurs ApoE des hépatocytes
- 3 **Internalisation** dans une vésicule
- 4 **Fragmentation** de la nanoparticule via un différentiel de pH
- 5 **Libération des ARNi** dans le cytoplasme
- 6 **Clivage** des ARNm ciblés



À une 2^e génération avec les GalNAc³

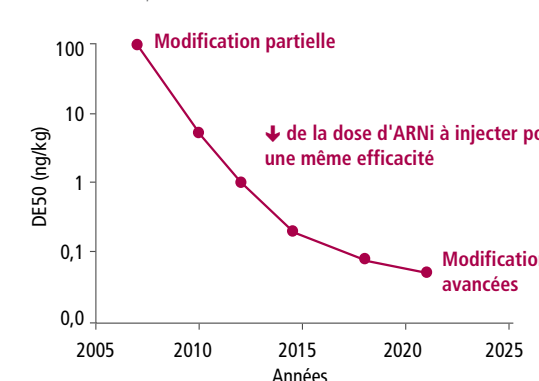
- 1 **Administration** et **fixation** aux récepteurs ASGPR
- 2 **Internalisation** dans une vésicule
- 3 **Stabilisation des ARNi** dans l'endosome puis le lysosome
- 4 **Conservation prolongée** de l'ARNi
- 5 **Diffusion passive et prolongée** dans le cytoplasme
- 6 **Clivage** des ARNm ciblés



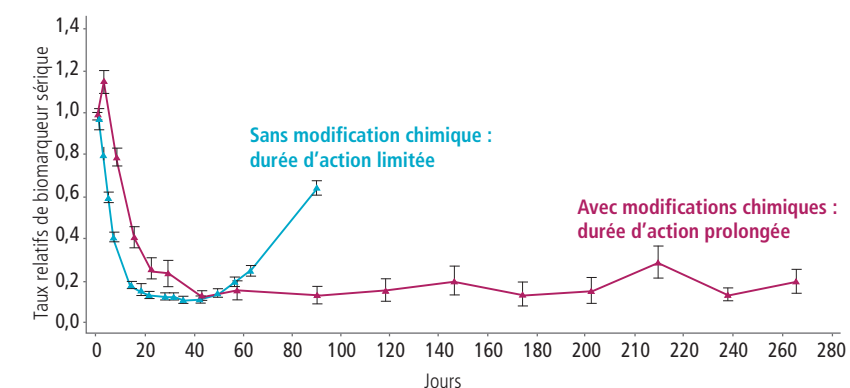
3 AMÉLIORATIONS CHIMIQUES : augmenter la durée d'action de l'ARNi

La structure en double brins de ses ARNi permet à Alnylam d'effectuer des modifications chimiques, pour **protéger l'ARNi** entre son injection et son internalisation dans les hépatocytes et **allonger sa durée de diffusion** dans le cytoplasme. Ces modifications chimiques sont à l'origine d'une **diminution de la quantité annuelle d'ARNi injectée** et d'une **prolongation de leur durée d'action**^{1,2,3}.

Dose efficace médiane (DE50) des traitements ARNi chez la souris selon l'avancement de la recherche^{1,2}
Adapté de Nair 2014¹ et Zimmermann 2006²



Réponse pharmacodynamique à deux ARNi de même structure, avec et sans modifications chimiques³



L'association du GalNAc et de ces améliorations chimiques permet des injections sous-cutanées tous les 3 à 6 mois.

La plateforme Alnylam : de nombreuses opportunités à venir pour le développement des ARNi thérapeutiques⁴

✓ Accéder à une large banque de données de mutations d'intérêt

Génétique Humaine

Partenariat avec **biobank**

✓ Atteindre de nouveaux organes

Nouveaux organes cibles

✓ Cibler des cellules spécifiques ou additionner deux effets thérapeutiques

Couplage avec anticorps

✓ Traiter deux pathologies en une seule injection

Bis-RNAi™

✓ Stopper les effets de l'ARNi avec un antidote

Reversir™

✓ Administrer l'ARNi par voie orale ou intrathécale

Nouvelles voies d'administration

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; ADN, acide désoxyribonucléique ; ARNm, ARN messager
1. Tai W. et al., Adv Drug Deliv Rev. 2017;110-111:157-168 ; 2. Bumcrot D. et al., Nat Chem Biol. 2006;2(12):711-719 ; 3. Dominska M. et al., J Cell Sci. 2010;123 (Pt 8):1183-1189 ; 4. de Fougerolles A. et al., Nat Rev Drug Discov. 2007;6(6):443-453.

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; ARNm, ARN messager ; LNP, nanoparticules lipidiques ; IV, intraveineuse ; ASGPR, récepteurs à l'asialoglycoprotéine ; GalNAc, N-acétylgalactosamine ; SC, sous-cutanée
1. www.alnylam.com ; 2. Coelho T et al., N Engl J Med. 2013 Aug 29;369(9):819-29 ; 3. Liu T, et al., Mol Ther Nucleic Acids. 2019;18:893-902.

ARN, acide ribonucléique ; ARNi, ARN interférent ; DE50, dose efficace médiane
1. Nair JK, et al., J Am Chem Soc 2014, 136, 16958-16961 ; 2. Zimmermann TS. et al., Nature. 2006 May 4;441(7089):111-4 ; 3. Chong S et al., Drug Metab Dispos. 2021 Jun 21:DMD-MR-2021-000428 ; 4. www.alnylam.com.