

Dossier Institut

MarMaRa - Marseille Maladies Rares

Institut Marseille Maladies Rares, MarMARA - Porteur de projet : Pr. Thierry Brue, PU-PH, AMU.

1/ Contexte scientifique – Forces existantes

Les maladies rares sont définies par l'Union européenne comme des pathologies affectant moins de 5 personnes sur 10 000. Au nombre de 7 000 à 8 000, les maladies rares dans leur ensemble touchent 1 personne sur 20 dans la population en général et 80% ont une étiologie génétique. Reconnues comme une priorité de santé publique depuis 2005 par le gouvernement français (Plans nationaux français pour les maladies rares 2005-08, 2011-16 et 2018-22), les maladies génétiques rares touchent ainsi environ 3 millions de personnes en France et 300 000 personnes en Provence-Alpes-Côte d'Azur, avec 40% de patients d'origine méditerranéenne. Cependant, outre les succès récents dans le diagnostic, les soins ou le développement de traitements pour les maladies rares, 50% des patients sont encore sans diagnostic moléculaire et seuls 5% des malades bénéficient d'un traitement efficace. Les spécificités des maladies rares font de ce domaine un enjeu majeur de santé publique qui dépasse le paradoxe entre la rareté individuelle de chaque maladie et cette prévalence globale élevée. En effet, si la dissection des mécanismes génétiques liés aux maladies rares se traduit par un nombre croissant de tests moléculaires disponibles pour les patients concernés, elle permet également une meilleure compréhension des maladies courantes. En effet, souvent conséquence du défaut d'un seul gène, ces maladies sont plus simples d'analyse que des affections plus courantes qui relèvent de l'interaction entre gènes, ou entre gènes et environnement. C'est pourquoi si des approches thérapeutiques pertinentes sont identifiées, elles auront toutes les chances de pouvoir être utilisées pour la mise au point de traitements de formes pathologiques plus communes comme l'illustrent les découvertes récentes dans le cadre de la maladie de Parkinson ou de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

A Marseille, les maladies rares sont structurées sur le plan de la prise en charge et des soins autour de grands centres hospitaliers (près de 300 praticiens), de filières de santé maladies rares (FSMR, dont deux sont coordonnées localement), de Centres de référence (CRMR) nationaux (4 CRMR coordonnateurs et 13 centres constitutifs) et de 73 centres de compétence. Les maladies rares mobilisent également plusieurs centaines de chercheurs, doctorants, post-doctorants ou ingénieurs en biologie-santé (au moins 680) mais aussi d'autres disciplines (mathématiques, physique, sciences humaines et sociales) répartis dans différents laboratoires de recherche académique. Ainsi, les aspects spécifiques au développement des produits de santé, allant jusqu'à la valorisation et les aspects épidémiologiques, juridiques et éthiques représentent des axes majeurs dans la prise en charge des ces maladies. Une grande partie de ces forces participe à la fédération Hospitalo-Universitaire (FHU) MaRCHE (Maladies Rares et Chroniques de l'enfant et de l'adolescent) et collabore déjà activement avec les acteurs de recherche au sein du système hospitalier du CHU (AP-HM) et des EPST.

Cette structuration permet à Aix-Marseille Université de se positionner avec ses partenaires locaux au premier plan de la recherche biomédicale sur les maladies rares grâce à l'accès aux données diagnostiques, biologiques, cliniques ou encore sociodémographiques. Elle a également permis la mise en place de programmes translationnels et interdisciplinaires associant expertise médicale et excellence scientifique, allant de la prise en charge des malades au développement de thérapies innovantes. Cette structuration impliquant chercheurs et médecins, articulée autour de plateformes et centres de ressources technologiques est un pré-requis indispensable à la recherche qu'elle soit fondamentale ou pré-clinique, au développement de preuves de concepts, au transfert de technologies et au développement d'approches thérapeutiques ciblées. **Ainsi, le renforcement de la structuration transversale des moyens de recherche et de formation dans le domaine des maladies rares dans le périmètre d'Aix-Marseille Université, qui fait l'objet du présent projet d'institut, est une nécessité en termes de visibilité et de synergies à développer dans ce domaine à l'échelle locale, nationale et internationale.**

Dans le cadre du projet d'institut MarMaRa, nous proposons de fédérer autour des maladies rares de nouveaux acteurs, en particulier autour d'aspects interdisciplinaires afin de développer une recherche de pointe dans ce domaine. Nous proposons également de créer de nouvelles formations alliant différentes disciplines avec pour ambition la formation à de nouveaux métiers comme par exemple celui de bioinformaticien médical. Cette organisation, associant étroitement la **recherche, l'enseignement, le soutien à l'innovation et la valorisation socio-économique et culturelle** sera une valeur ajoutée importante pour le site d'Aix Marseille, son rayonnement Méditerranéen et son ouverture à l'International.

L'acronyme MarMaRa du futur institut Marseille Maladies Rares évoque la mer éponyme d'Asie Mineure d'où provenaient les colons grecs fondateurs de Marseille, notamment selon la légende, Protis, qui épousa la princesse autochtone Gyptis. Ceci évoque l'ambition de rayonnement méditerranéen et d'ouverture

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

internationale de l'institut, mais aussi la perspective de création de l'institut GIPTIS (Genetics Institute for Patients, Therapies, Innovation and Science) qui aura d'autres contours et objectifs que MarMaRa (notamment en matière de diagnostic, prise en charge des malades, partenariats industriels etc.), mais inclura une forte dimension de recherche et de formation dont MarMaRa a vocation à préparer la structuration par la mise en place de collaborations avec différentes structures de recherche et plateformes du site.

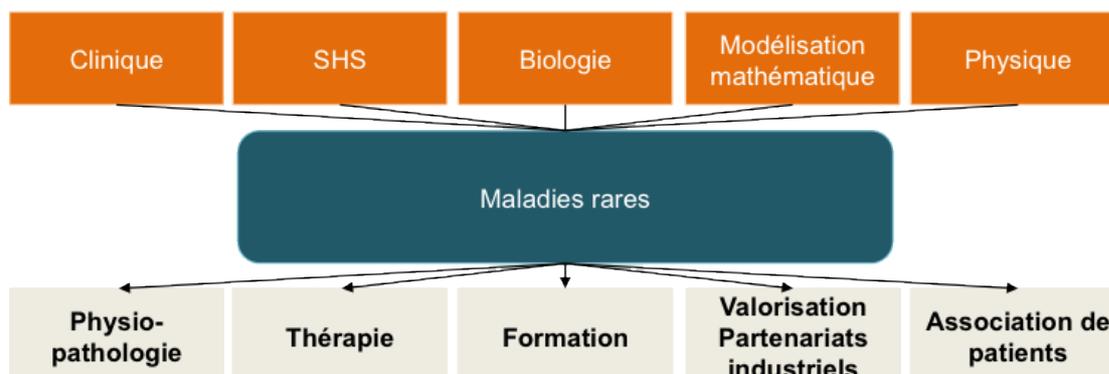
Sur le plan des équipes de recherche participantes (Tableau 1), l'institut inclura la plupart des équipes du Laboratoire AMU-INSERM MMG U1251 dirigé par Nicolas Lévy, mais réunira également des équipes présentes sur plusieurs autres Laboratoires et sites d'AMU (outre la Timone : Luminy, Saint-Jérôme, Château-Gombert), et regroupera des disciplines très variées au sein des Sciences de la Vie (TAGC, INMED), mais aussi des partenaires issus des Sciences Humaines (CeReSS, épidémiologie et économie de la santé, anthropologie du vivant, éthique, droit de la santé), des Mathématiques (MABIOS), de la physique (LP3, IRPHE, LMA) ou de l'optique (Institut Fresnel). Certains de ces acteurs collaborent déjà dans le cadre de la Fondation Hospitalo-Universitaire (FHU MaRCHE) qui a développé des ponts entre structures de recherche et structures cliniques impliquées dans les maladies rares.

Enfin, cet institut bénéficiera du soutien des plateformes technologiques déjà hébergées par les équipes participantes. Il s'agit des plateformes :

- D'exploration fonctionnelle de modèles animaux
- De reprogrammation cellulaire et différenciation (**plateforme labellisée AMU**)
- Du centre de ressources biologiques
- D'Imagerie
- De génomique et Bioinformatique (**plateforme labellisée AMU, IBISA**)
- Cohortes Clinico-biologique-PRO
- D'aide méthodologique, biostatistique

2/ Programme scientifique et objectifs

L'ambition de cet institut est de répondre à de nouvelles questions scientifiques en combinant des approches innovantes et complémentaires. Celles-ci regroupent la biologie des systèmes, la modélisation en mathématiques, la création de bases de données et d'entrepôt de ressources biologiques, cliniques, sociétales, le repositionnement de médicaments, des approches de pointe en génomique, les nanotechnologies et l'ingénierie tissulaire, l'imagerie, la physique. L'institut MarMaRa aura également pour ambition de relever de nouveaux défis, comme la prise en compte de la dimension éthique, la professionnalisation de la gestion des données, de favoriser l'émergence de nouveaux métiers et formations correspondantes, comme les métiers supports des relations chercheurs/laboratoires pharmaceutiques, et de contribuer à la formation des acteurs du secteur privé par l'accès au Master en bio-entrepreneuriat. Enfin, il visera à promouvoir l'intégration des sciences humaines et sociales dans l'ensemble de ces aspects.



2-0. Domaines d'activités

Tenant compte des axes thématiques forts développés en son sein, les activités scientifiques de MarMaRa sont regroupées en trois domaines de recherche :

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

Les anomalies du développement

Ce domaine regroupe des équipes travaillant sur les *maladies rares du neurodéveloppement* (encéphalopathie épileptique précoces, troubles du spectre autistique, syndrome de Rett, syndrome de Prader-Willi), les *cardiopathies congénitales* (MMG, IBDM, INMED) et les *pathologies neuro-endocrines* (MMG). Outre la recherche de nouveaux gènes, un effort important sera mené pour le développement de modèles pertinents, qui manquent encore cruellement en particulier dans le domaine des maladies du neurodéveloppement ainsi que pour le développement de thérapies innovantes (LMA, IRPHE).

Les maladies rares des nerfs périphériques et des muscles

Les maladies neuromusculaires héréditaires forment un groupe important et hétérogène de maladies génétiques entraînant une dégénérescence progressive des muscles et/ou des nerfs moteurs qui contrôlent les mouvements. En combinant recherche fondamentale et exploration des patients (MMG, IBDM, TAGC, AP-HM), plusieurs équipes partenaires (LP3, MABIOS, Fresnel, CIC) cherchent à identifier l'origine des maladies du muscle ou du système nerveux périphérique, améliorer les procédures de diagnostic et d'interprétation, découvrir les mécanismes physiopathologiques et contribuer à des essais cliniques orientés par ces recherches.

La susceptibilité génétique aux maladies communes et au vieillissement

Cet axe concerne principalement 3 domaines particuliers :

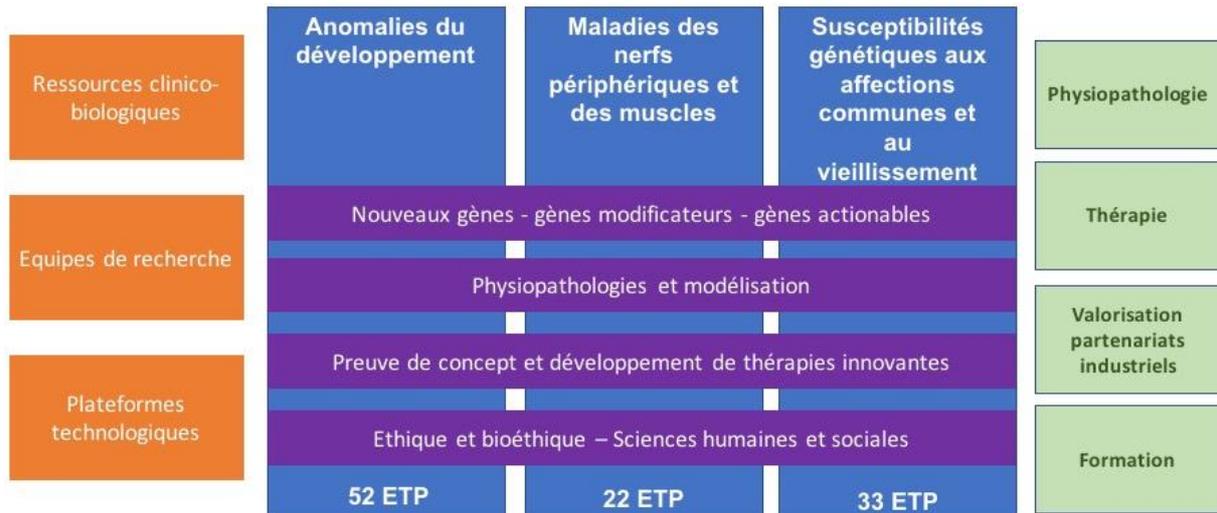
Les mécanismes de formes rares d'infections : liées à une infection au niveau du sang, le sepsis et le paludisme représentent un défi de santé publique dans les zones tempérées et dans les zones tropicales à sub-tropicales, respectivement. La recherche menée au Laboratoire TAGC porte sur les formes les plus graves de ces pathologies qui représentent une très faible proportion des patients mais dont la prise en charge rapide est déterminante. La composante génétique est établie, et plusieurs gènes et variants génétiques sont associés à ces formes graves. Toutefois, une grande part de l'héritabilité n'est pas expliquée, et les mécanismes moléculaires impliqués doivent être caractérisés (TAGC).

Les déterminants des effets indésirables cardiaques des chimiothérapies : ce champ s'est étendu avec le développement de protocoles associant des cytotoxiques classiques et des thérapies ciblées. De nombreux anticancéreux ont une toxicité vis-à-vis du système cardiovasculaire. Les travaux réalisés au sein du TAGC visent à mieux comprendre les facteurs génétiques prédisposant aux arythmies sévères et aux cardiopathies associées aux immunothérapies anti-cancéreuses et à mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

Les défauts de protéines de l'enveloppe et de la matrice nucléaire impliqués dans des maladies rares associées au vieillissement prématuré : des travaux réalisés de manière collaborative (MMG, MABIOS) ont permis d'identifier de nombreux gènes dont les mutations sont associées au vieillissement pathologique ouvrant la voie pour la compréhension de ces mécanismes et le développement de thérapies ciblées.

Pour l'ensemble de ces thématiques, les équipes de recherche bénéficieront de l'accès aux cohortes de patients, en lien avec les centres de référence associés ainsi que de l'agrégation et de l'analyse de données socio-démographiques grâce à un lien fort et permanent avec les équipes en SHS (CeReSS, épidémiologie et économie de la santé, ADES-EFS).

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares



Pour chacun des ces domaines thématiques, nos travaux s'articuleront autour de 3 axes de recherche détaillés ci-dessous.

2-1. Les axes de recherche

2-1-1. AXE 1 : EXPLORATION DE MALADIES RARES NON CARACTERISEES, IDENTIFICATION DE GENES MODIFICATEURS ET DE GENES ACTIONNABLES

L'objectif de cet axe est d'optimiser la collecte d'échantillons, l'analyse génomique et l'interprétation des données génomiques pour l'identification de variants génétiques associés à des pathologies rares non diagnostiquées. Cet objectif est également conçu avec une ambition claire de servir la recherche translationnelle et thérapeutique ciblant non seulement les maladies rares, mais également les plus courantes.

Ce travail sera mené en lien avec les centres de référence pour les maladies rares (CRMR), le département de génétique médicale de l'hôpital de la Timone et nos partenaires internationaux. Pour atteindre cet objectif, nous avons d'ores et déjà établi de solides liens avec les réseaux de référence nationaux (Filnemus, G2M, Anddi-Rare, CEREDIH, FranceCoag, FIREENDO...), européens (Endo-ERN, ERN EuroBloodNet, ERN EURO-NMD, ERN ITHACA, MetabERN, ERNICA) et internationaux, en particulier sur le pourtour méditerranéen.

Enfin, cet axe reposera également sur nos interactions avec les laboratoires et services de Sciences Humaines et Sociales, droit de la santé et éthique afin de prendre en compte les questions éthiques, humaines et sociétales associées à la délivrance des questions éthiques, en particulier dans le cadre des états généraux de la bioéthique.

2-1-1-1 Agrégation de cohortes et création d'un entrepôt de données pour l'exploration des maladies rares.

Cet élément est un point central du projet et vise à fournir aux équipes de recherche des échantillons et données collectées de manière rationnelle pour la constitution de cohortes homogènes. La collecte d'échantillons anonymisés sera réalisée à différents niveaux, il s'agira d'échantillons biologiques, de données cliniques, de données génétiques mais aussi de données en épidémiologie et Sciences Humaines et Sociales (SHS), un élément clé pour une approche multidisciplinaire permettant la prise en compte de la dimension humaine et sociétale de ces pathologies.

L'un des éléments clé sera d'assurer la compatibilité et le lien avec les structures locales (AP-HM), nationales (BNDMR) ou européennes (RD-Connect/HPO/EGA) et avec les bases de données déjà disponibles dans les équipes de recherche. Ce prérequis repose sur les collections déjà disponibles ou celles qui viendront alimenter le Centre de Ressources Biologiques et les Cohortes Clinico-biologique y compris les données issues des patients eux-mêmes (Patients reported outcomes) comme les questionnaires de qualité de vie. Beaucoup de ces éléments sont déjà disponibles notamment grâce à des collaborations fortes avec différents pays autour du bassin méditerranéen ou du Proche Orient (Tunisie, Liban, Algérie, Israël, Iran...) mais aussi de façon plus large (Sénégal, Brésil). Des normes éthiques optimales seront appliquées à la gestion des bases de données en concertation avec les partenaires juristes et éthiciens de l'institut.

2-1-1-2 : Identification de variants génétiques associés à des pathologies non diagnostiquées.

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

L'un des principaux objectifs en lien avec les plateformes nationales de séquençage du Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG2025), est d'organiser la collecte d'échantillons, l'analyse génomique et l'interprétation des données génomiques pour l'identification de variants génétiques associés à des pathologies non diagnostiquées. Des réunions pluridisciplinaires regroupant biologistes, cliniciens et chercheurs seront organisées tant pour l'inclusion d'échantillons de patients que pour l'interprétation de données. Cet axe inclura également le développement d'outils bioinformatiques innovants pour la mise au point de pipelines optimisés permettant de détecter et d'annoter les microdélétions chromosomiques et d'évaluer les propriétés pathogènes de variants localisés dans les régions non codantes (introns, promoteurs, régions régulatrices, etc.).

2-1-1-3 : Héritabilité manquante.

Le concept d'héritabilité manquante s'applique aux maladies non strictement mendéliennes, mais aussi aux maladies mendéliennes pour lesquelles un gène ou une mutation a déjà été identifié. Nous souhaitons effectuer des études à l'échelle du génome et des explorations multigéniques pour caractériser des maladies rares et complexes d'origine inconnue et comprendre la modulation phénotypique. Pour cela, des explorations génétiques et épigénomiques à l'échelle du génome seront effectuées afin d'identifier des variants génétiques, en particulier au niveau des régions non codantes. Cet axe inclura l'exploration des modifications de la chromatine pour déterminer si la « dérivation épigénétique » contribue aux mécanismes de la maladie ou à la variabilité et concevoir des thérapies ciblées. Ces analyses génomiques et épigénomiques seront suivies d'analyses bioinformatiques et de modélisation mathématique pour tester si des variants interagissent au sein d'un même réseau biologique et étudier la charge génétique individuelle. Enfin diverses analyses fonctionnelles seront menées pour déterminer l'impact des anomalies identifiées.

2-1-1-4 : Identification de gènes actionnables pour le développement de thérapies.

Cet axe concerne l'identification de gènes pouvant donner lieu à une action afin de couvrir largement et rapidement les possibilités thérapeutiques et éviter des délais inutiles pour des actions préventives ou thérapeutiques. Un comité de consensus définira la liste des gènes pouvant donner lieu à une action, en lien avec les équipes en épidémiologie-SHS et éthique. Ceux-ci incluront les gènes ACMG, les gènes causant des maladies pour lesquelles des médicaments avec une autorisation de mise sur le marché existent, les gènes impliquant des décisions médicales immédiates. Cela permettra de définir une stratégie de mise à jour de la liste des gènes et de la base de données des variants exploitables et permettra à terme le développement d'un kit de diagnostic évolutif en temps réel pour un diagnostic génétique ciblé en impliquant un partenaire industriel de premier plan (Illumina).

2-1-2. AXE 2 : PHYSIOPATHOLOGIE ET MODELISATION DES MALADIES RARES

Il comprend également des thèmes transversaux forts impliquant plus particulièrement des approches interdisciplinaires en sciences humaines et sociales, en éthique (CeReSS, épidémiologie et économie de la santé, anthropologie du vivant, éthique, droit de la santé), en mathématique (MMG, MABIOS), en informatique (MMG, MABIOS, TAGC) en physique (LP3, LMA, IRPHE) et en imagerie (Institut Fresnel) développés en tant que lignes de recherche indépendantes et fortes ou en collaboration étroite avec les équipes de recherche en biologie convergeant vers le développement de preuves de concept (proofs of concept, POC) solides pour le développement de thérapies innovantes et le développement d'essais cliniques (CIC).

2-1-2-1: Analyse génomique de phénotypes extrêmes pour l'identification de gènes et facteurs modificateurs.

Cet axe fait intervenir une sélection des patients présentant des phénotypes extrêmes afin d'identifier les facteurs et gènes modificateurs et les cibles thérapeutiques potentielles. Il nécessite une étroite collaboration avec les équipes en épidémiologie-SHS, éthique et droit de la santé et une sensibilisation des cliniciens pour signaler les cas où l'expression de la maladie varie de manière significative entre les membres de la famille (un formulaire standardisé sera conçu pour guider la collecte de données). Cet axe permettra d'identifier les « phénotypes extrêmes » mais aussi de générer une collection de ressources (biologiques ou cliniques) qui serviront à l'identification de variants. Les cas sporadiques avec des phénotypes légers et sévères seront orientés vers une recherche génomique de variants susceptibles de participer au phénotype. Les analyses sous-jacentes impliqueront une corrélation avec le phénotype, avec une attention particulière sur les troubles génétiques graves et les similitudes phénotypiques possibles avec des troubles communs.

Nous nous intéresserons en particulier aux modes d'hérédité complexe (digénisme et multigénisme) potentiels et aux signatures moléculaires. Cet axe comprendra la post-annotation des variants, leur classification standard,

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

l'annotation de la pathogénèse de ces variants, l'annotation de leurs effets moléculaires dans les régions codantes et non codantes et la sélection des variants à traiter *in silico-in vitro*.

2-1-2-2. Développement d'outils de modélisation des pathologies

Développement de modèles animaux *ad hoc*.

Cet axe est destiné au développement et à l'exploration de nouveaux modèles animaux (organismes modèles vertébrés et invertébrés) pour l'étude des maladies rares humaines, dont la production de modèles humanisés porteurs de variants identifiés, de régions codantes ou non codantes. Ces modèles serviront à l'étude des mécanismes de la maladie et à la recherche pré-clinique afin d'établir des preuves de concepts pour le développement de thérapies. Les paramètres physiologiques et le comportement des animaux seront explorés dans des installations dédiées (MMG, IBDM). Dans ce cadre, seront générés également des modèles animaux pour caractériser l'impact des variants, identifier les interactions entre variants et gènes modificateurs ou rechercher des modulateurs phénotypiques.

Développement de systèmes *in vitro* pour l'étude des pathologies.

Cet axe reposera sur le développement de modèles cellulaires, en particulier à travers la production de cellules pluripotentes induites grâce à la plateforme labellisée Marseille Stem Cells (MMG) et la production de modèles cellulaires en 2D et 3D. Cet axe concerne également la production de cultures primaires de différents tissus, soit à partir de prélèvements humains, soit à partir de modèles animaux. L'exploration de ces modèles fera appel à des technologies de pointe alliant différentes disciplines (Physique des lasers, Bioimpression, micro, nanopatterning, LP3 ; microfluidique et biophysique des fluides, IRPHE) et des approches de pointe en imagerie (lumière polarisée, spinning disk, imagerie en temps réel, imagerie *ex vivo* - Institut Fresnel).

2-1-2-3. Approches bio-informatiques et mathématiques et développement d'algorithmes novateurs pour la modélisation des données biologiques.

Nous développerons différents outils pour l'intégration des données génomiques, l'exploration de données issues de la littérature, l'analyse, la prédiction et le partage (bases de données FAIR et interopérabilité, matchmaking); le développement et la gestion de la base de données nationale sur les variants des maladies rares (RDVD) et de la «Base de données nationale française pour les CNV» (BANCCO). Nous développerons également des systèmes de prédiction de pathogénicité. Ces outils seront intégrés dans des environnements virtuels (machine virtuelle, Dockers...). Les centres technologiques de génomique et bioinformatique associés à l'Institut sont conçus pour accueillir une future plateforme du plan national France médecine génomique. Toutes les réalisations, bases et outils seront rendus publics et partagés à travers des formations, du matériel, un environnement virtuel et un accès open source.

Nous développerons dans cet axe des stratégies de modélisation des processus biologiques, en utilisant des modèles mathématiques de réseaux de régulations génétiques. Ces approches de modélisation ascendante ("bottom-up") seront complétées par des approches descendantes ("top-down") de fouille de données biologiques (« data mining »), visant à extraire des informations fonctionnelles de réseaux multiplexés à grande échelle. Nous développerons des stratégies d'apprentissage automatique pour surmonter le goulot d'étranglement de l'intégration et de l'interprétation des données. Notre programme de travail sur la biologie des réseaux et des systèmes permettra de cartographier des mécanismes physiopathologiques et détecter des biomarqueurs associés à certaines pathologies. Des comparaisons *in silico* couplées à des approches de modélisation mathématique et en biologie des systèmes permettront d'améliorer la classification des maladies et l'identification des comorbidités, en particulier entre maladies rares et communes, une étape clé vers le développement de nouvelles thérapies et le repositionnement de médicaments. Cet axe interdisciplinaire par essence fera appel à des validations expérimentales facilitées par l'association d'experts dans différents domaines et l'intégration de plateformes spécialisées. L'ensemble de ces approches permettra d'apporter les outils de la biologie des systèmes, de la modélisation mathématique et de la prédiction informatique à la clinique. Il permettra également le développement de nouveaux outils intégrant les données moléculaires, cliniques et humaines dans la prise en charge des maladies rares et le développement thérapeutique.

2-1-3. AXE 3 : DES PREUVES DE CONCEPT AU DEVELOPPEMENT DE THERAPIES INNOVANTES

2-1-3-1. De l'optimisation des preuves de concept vers le développement de médicaments.

Il s'agit dans cet axe de concevoir et optimiser des preuves de concept (PoC) solides selon un plan de développement thérapeutique répondant aux critères réglementaires (EMA et FDA). Cet axe s'appuiera sur l'expertise du Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance, de la plateforme OrphanDev (labellisée FCRIN) et sera en lien avec le CIC. Cet ensemble maîtrise le cheminement nécessaire pour obtenir les désignations

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

orphelines (EMA/FDA), assurer l'écriture du plan de développement tenant compte des contraintes réglementaires tout en bénéficiant du « protocole assistance », choisir la méthodologie pour des petits effectifs et réaliser les études cliniques à partir de la première administration à l'homme et jusqu'aux études pivots incluant une stratégie spécifique pour le recrutement des patients dans les essais cliniques maladies rares, et utilisant les compétences établies de pharmacocinétique et modélisation, gestion de données (« data management »), biostatistiques et écriture des rapports (ICH). Cet axe permettra de mettre en place une stratégie efficace pour l'obtention des autorisations réglementaires préalables aux essais cliniques et la validation de leurs résultats par les autorités de santé (protocoles, documents d'essais cliniques, rapports) en assurant la qualité (SMQ, SOPs, préparation des audits et inspections), la sécurité des personnes et le respect de l'éthique, en étroite collaboration avec l'équipe en anthropologie du vivant, éthique et droit de la santé (UMR 7268) et de biostatistiques (DRC –APHM).

De fortes collaborations sont déjà établies avec des partenaires prestataires ou industriels pour les activités de fabrication et de contrôle de la chimie (CMC) pour la caractérisation des molécules, l'étude de leurs propriétés physicochimiques et leur stabilité. Les aspects de « sécurité » non cliniques *in vitro* et *in vivo* seront incluses dans cet axe afin d'évaluer (i) les mécanismes d'action et mesurer les activités *in vitro* et *in vivo* dans des modèles expérimentaux des pathologies, (ii) des études dose-réponse (PK, PD, ADME) pour évaluer la distribution des organismes et le métabolisme; et (iii) des études de génotoxicité, la définition des organes cibles et la réalisation des études de préclinique réglementaire de sécurité.

2-1-3-2 : Du développement de médicament à la mise sur le marché

Le développement et la valorisation (brevet) seront réalisés en lien avec la SATT Sud Est. Des évaluations régulières des programmes de recherche seront effectuées en vue de l'identification des cibles thérapeutiques, de l'évaluation de leur potentiel clinique, de la définition du stade de développement, de la conception d'un plan expérimental et des coûts associés au développement préclinique. Les opportunités de développement commercial seront examinées sur la base de critères critiques (justification scientifique, besoins des patients non couverts, potentiel de molécule pour modifier un cours de maladie, intérêt industriel / start-up, état de développement des molécules compétitives, du marché potentiel des maladies rares aux maladies communes). La mise en place d'une stratégie de développement clinique nécessite d'évaluer les coûts, de raccourcir les délais et d'augmenter le taux de réussite du médicament à développer. Le groupe de Pharmacologie possède cette expérience à un échelon public et industriel et s'appuiera naturellement sur les compétences cliniques, scientifiques de l'Institut et toutes les compétences de l'écosystème local pour atteindre cet objectif. L'élaboration d'une stratégie globale de développement de médicaments se concentrera sur: (i) L'objectif final à atteindre qui est de mettre le médicament sur le marché en s'associant à une entreprise biopharmaceutique qui exploitera la sous-licence d'un brevet ou établira plus en amont un partenariat pour le co-développement du composé ; (ii) L'obtention de l'ODD (EMA et FDA) constituera un avantage à la fois dans les démarches réglementaires et sur le plan financier avec une exclusivité d'exploitation prolongée post AMM ; (iii) la définition précoce du TPP et l'évaluation des attentes et possibilités du marché (iv) l'écriture d'un plan de R&D avec des jalons et budget.

3/ Formation, accueil de nouveaux talents et éducation des patients

Des liens très forts existent déjà au sein des équipes constituantes du futur Institut MarMaRa entre formation et recherche. Certaines des équipes, rattachées aux Ecoles Doctorales « Sciences de la Vie et de la Santé » (ED62, master Pathologie Humaine, master Bioinformatique, Biologie Structurale, et la Génomique), Physique et Sciences de la matière (ED 352), Mathématique et Informatique (ED184) et d'autres, participent à la coordination et aux enseignements de nombreuses formations scientifiques et médicales. Au niveau des cursus médicaux (PACES, DFGSM2, DFGSM3, DFASM1, DFASM2, DFASM3), elles participent aux enseignements de la génétique médicale et la biologie cellulaire, de plusieurs spécialités médicales mais aussi de l'épidémiologie et des sciences humaines et sociales. Des membres de l'U1251 ont créé en 2017 et coordonnent une spécialité professionnalisante de « Conseil en Génétique et Médecine Prédictive » orientée vers les applications médicales pratiques mais aussi un master de Santé Publique (7 parcours, M1 et M2, 170 étudiants). En outre, les enseignants chercheurs et chercheurs des différentes unités de recherche formant MarMaRa interviennent dans différents cursus universitaires en chimie, biologie, mathématique, chimie ou au sein de l'école d'ingénieur Polytech (campus de Luminy). Le laboratoire LP3 fait partie de l'Institut Fourier pour l'imagerie biologique et d'AMUTech (matériaux avancés et nanotechnologies). De plus, certaines équipes sont membres actifs de l'Institut Turing pour les Sciences du Vivant (Centuri) et impliquées dans la création du master "Mathematical and Computational Biology" (depuis septembre 2018). Dans le cadre de MarMaRa, plusieurs actions seront

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

menées pour renforcer l'attractivité des formations déjà existantes et développer de nouveaux liens avec les acteurs du monde socio-économique.

AXE 1 : COMPLETER LES ENSEIGNEMENTS DEJA EXISTANTS

Compléter le Master Pro « Conseil en Génétique et Médecine Prédictive » par des enseignements portant sur l'interprétation pratique des données et les enjeux éthiques liés aux potentialités de la technique de séquençage à haut débit (NGS). Mettre en place des simulations de consultations. L'objectif est de former des conseillers en génétique et des praticiens cliniques capables de faire face à l'arrivée de l'utilisation systématique des données NGS dans le parcours de soins des patients. Dans le cadre de la formation médicale continue, une formation permettant d'acquérir des connaissances de base sur les maladies rares sera mise en place. Elle a pour objectif de familiariser les participants à « l'univers des maladies rares » et s'adresse tant aux étudiants en médecine qu'aux professionnels médicaux et paramédicaux dans le cadre de la nouvelle UFR des Sciences Médicales et Paramédicales. Des formations spécifiques seront créées dans le domaine des maladies rares, comme un Diplôme Universitaire « Endocrinopathies génétiquement déterminées » (à partir de l'année 2019-2020). Un partenariat avec l'Institut Imagine est envisagé pour permettre aux étudiants AMU de suivre les enseignements du programme Bioentrepreneur de l'Institut *Imagine*. Ce master en bio-entrepreneuriat donne lieu à un double-diplôme (M2/MSc) des établissements d'enseignement fondateurs (Ecole polytechnique, HEC Paris et Université Paris Descartes). La formation dispensée comprend d'une part des enseignements quant à la création d'entreprises technologiques innovantes et, d'autre part, des enseignements destinés à développer la connaissance de l'écosystème de l'innovation et des enjeux technologiques et économiques des domaines des biotechnologies, des technologies médicales et de l'e-santé. De profils scientifique, d'ingénieur ou commercial, les étudiants travaillent sur des projets réels pouvant donner lieu à la création d'entreprises, en totale immersion dans l'écosystème de l'innovation biomédicale.

AXE 2 : METTRE EN PLACE DES ACTIONS DE FORMATION A LA RECHERCHE ET PAR LA RECHERCHE

Proposer un programme destiné à soutenir de jeunes médecins ou pharmaciens, dans leurs projets de recherche, dans le cadre d'une thèse de sciences (entre la 1ère et la 4ème année), pour leur donner les moyens d'envisager une carrière médicale ou pharmaceutique, mais aussi scientifique. Permettre aux médecins, pharmaciens ou odontologistes hospitaliers qui travaillent dans les entités cliniques associées à l'institut de dégager un « temps dédié recherche » pour participer aux projets des équipes de recherche. Favoriser le développement de formations théoriques ou pratiques courtes dispensées au sein des plateformes pour l'exploitation des données de NGS ou l'exploration de pathologies. Ces formations seront notamment destinées aux industriels afin de favoriser la valorisation, la réalisation de prestations ou le transfert de technologies vers le monde socio-économique. Plusieurs actions seront menées avec des partenaires locaux pour l'obtention de bourses de doctorat. Par ailleurs, les partenariats avec Biotechs ou industriels de la Pharmacie (« big pharma ») faciliteront l'accès facilité aux contrats CIFRE dédiés aux collaborations entre laboratoires académiques et de Recherche et Développement. La formation des patients et associations à la recherche (par exemple : « Explique moi les essais cliniques » ; Tous Chercheurs) sera également intensifiée.

AXE 3 : DEVELOPPER L'OFFRE DE FORMATION EXTERNE EN MALADIES RARES

3.1 Développer des cours en ligne dédiés aux maladies rares (MOOC pour Massive Open Online Course)

Ces enseignements ouverts à tous et gratuits cibleront les professionnels de santé et les organisations de patients. Ils traiteront par exemple des maladies non diagnostiquées, des parcours de soins personnalisés et optimisés pour chaque patient, de l'analyse et de l'interprétation des données de haut débit ou des différentes étapes du développement de médicaments. L'institut favorisera le développement d'outils francophones en ligne d'aide à la connaissance sur les maladies rares et leur prise en charge sur le modèle du « RARE Med program ».

3.2 Créer une école méditerranéenne des maladies rares

Il s'agit d'un programme de formation pour médecins et scientifiques ou chercheurs des pays méditerranéens. Cette tâche sera réalisée à travers (i) l'organisation de manifestations éducatives (telles que les écoles d'été) à Marseille et / ou ailleurs dans le bassin méditerranéen (stage intensif au niveau international); (ii) l'organisation d'ateliers pratiques avec un focus spécifique clinique ou scientifique et (iii) l'organisation de sessions de formation de courte durée (1-3 mois). L'objectif est de créer un réseau méditerranéen pour les maladies rares dans lequel Marseille occuperait une place centrale.

4/ Organisation et gouvernance de l'institut

Dossier Institut
MarMaRa - Marseille Maladies Rares

4-1 Equipes impliquées (* porteur de projet : Pr. Thierry Brue, PU-PH, AMU)

Unité de rattachement	Equipe impliquée	Investigateur principal	Thématique	Axe	Nombre d'ETP
MMG, UMR1251	NSBD (Networks and Systems Biology for Diseases)	A. Baudot	Biologie des systèmes et réseaux, bioinformatique, Data science, omics, modélisations	Mathématique/biologie des systèmes	4
	Neuromyologie translationnelle	M. Bartoli, V. Delague, M. Krahn	Pathologies du muscle et du système nerveux périphérique	Génétique/thérapie	20
	Bioinformatique et génétique	C. Beroud	Développement d'outils de prédiction et bases de données	Génétique/bioinformatique	6
	DIPNET - Différenciation et prolifération des tissus neuroendocrines	T. Brue*	Hypopituitarismes congénitaux, tumeurs neuroendocrines	Génétique/ Développement/thérapie	16
	Viellissement, prénylation et cancer	N. Lévy	Pathologies du vieillissement	Génétique/thérapie	29
	Epigénétique, chromatine et modélisation de pathologies	F. Magdinier	Remaniements chromosomiques	Génétique/épigénétique	9
	Développement et régénération cardiaque	F. Rochais	Régénération cardiaque	Développement/thérapie	7
	Neurogénétique humaine	L. Villard	Encéphalopathies épileptiques (L. Villard), Syndrome de Rett (J.C. Roux)	Génétique	9
	Génétique et développement cardiaque	S. Zaffran	Génétique et développement cardiaque	Génétique/développement	11
UMR7373	MABIOS (Mathematics and Algorithms for Systems Biology)	E. Remy	biomathématiques, théorie des graphes, modélisation mathématique	modélisation mathématique	6
LMA	Ondes et Imagerie	S. Mensah	Ultrasons médicaux	Thérapie	2
IRPHE, UMR7342	Equipe Deplano	V. Deplano	Mécanique des fluides	Physique	3
Institut Fresnel	MOSAIC	S. Brasselet	Microscopie photonique polarisée, de la molécule unique au tissu	Microscopie photonique polarisée pour la caractérisation de l'organisation de la structure contractile	1
	MOSAIC	M. Mavrakis	Morphogenèse cellulaire et tissulaire		1
LP3	Laser et micro/nano électronique	P. Alloncle	Impression laser	Bio-impression laser pour l'ingénierie tissulaire	2
TAGC UMR 1090	Cardiomyopathies	N Lalevée, C Chevillard	Cardiomyopathies	Physiopathologie (génétique et physiologie)	2
	Sepsis et paludisme	S Marquet P Rihet	Sepsis et paludisme	Physiopathologie (génétique et génomique)	2

**Dossier Institut
MarMaRa - Marseille Maladies Rares**

	Bioinformatique des réseaux moléculaires	C.Brun B. Ballester J. van Helden	Intégration de données omiques et réseaux	Physiopathologie	2
	Bioinformatique	A Gonzalez	Annotation et prédiction de variants régulateurs	Physiopathologie	2
IBDM	Développement et pathologie des circuits neuromusculaires	F. Helmbacher	Morphogenèse et régénération des muscles	Génétique/développement	2
	Transcriptional regulatory networks in development and diseases	L. Fasano	Syndrome 19q12 : développement et fonction du système nerveux central et du tractus rénal	Génétique/développement	1
INMED	Empreintes périnatales et troubles neuro développementaux	F. Muscatelli	Pathologies neuro-développementales , du gène à la thérapie	Physiopathologie/ Neurologie/épigénétique	8
AP-HM et OrphanDev	Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance	O Blin	Réglementaire et clinique	Développement des produits de santé	11
CEReSS EA3279	Methodes et Concepts en Qualité de Vie	P. Auquier	Mesure subjective, PRO Pathologie chroniques de la mère et de l'enfant et qualité de vie (J. Berbis) ; Déterminants de l'état de santé à long terme de patients atteints de Déficit Immunitaire Primitifs (V. Barglogis)	Epidemio –SHS Cohortes, Qualité de Vie Maladies Chroniques	21
Service d'épidémiologie et d'économie de la santé		K Baumstark	Méthodologie de la recherche clinique Biostatistique	Epidemio -SHS	3
UMR 7268 ADES-EFS-CNRS-AMU	Anthropologie du vivant, éthique, droit de la santé	P. Le Coz	Ethique, santé, sciences humaines	Ethique, bioéthique et recherche biomédicale	

4-2 Partenariats

Equipes nationales associées

Unité de rattachement	Equipe	Investigateur principal	Thématique	Axe	Ville
CEA	Imagerie moléculaire et délivrance de molécules actives	Larrat	Ultrasons appliqués à la biologie	Physique	Saclay
Institut du Thorax, UMR1087	Jean-Jacques Schott	JJ. Schott	Génétique	Génétique	Nantes
AP-HP	Sce de Cardio-pédiatrie	D. Bonnet	Cardio-pédiatrie	Génétique	Paris
iSTEM	iSTEM	M. Pechansky	Cellules souches	Biologie	Evry, France
Institut de Génomique Fonctionnelle	Patrice Mollard	P. Mollard	Développement neuroendocrinien	Génétique	Montpellier

**Dossier Institut
MarMaRa - Marseille Maladies Rares**

Institut Imagine		S. Lyonnet	Génétique	Génétique	Paris
------------------	--	------------	-----------	-----------	-------

Equipes internationales associées

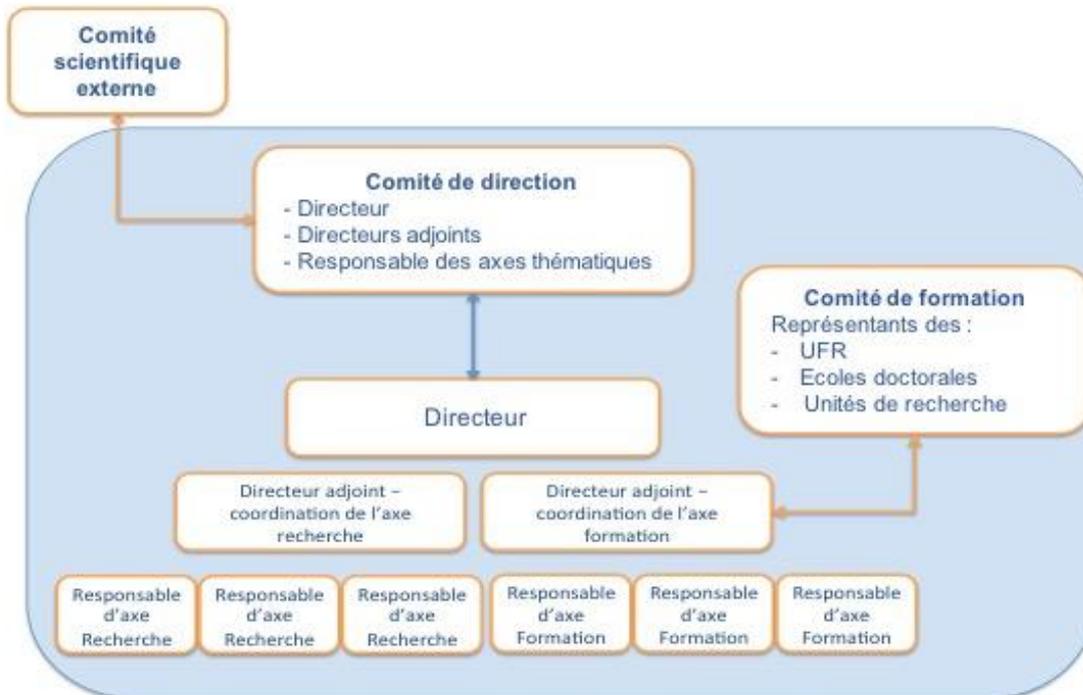
Unité de rattachement	Equipe	Investigateur principal	Thématique	Axe	Ville/pays
A*STAR	Human Genetics, embryology	B. Reversade	Anomalies du développement	Génétique/embryologie	Singapore
Barcelona Supercomputing Center (BSC)	Computational Biology	A. Valencia	https://www.bsc.es/discover-bsc/organisation/scientific-structure/computational-biology	Mathématiques/informatique	Barcelona, Spain
Center of Excellence for Biomedical Research (CEBR) IRCCS AOU San Martino-IST	T. Florio	D. Ferone	tumeurs neuroendocrines, transduction	Thérapie	Genoa University, Italy
CNIC	J. de la Pompa	J. de la Pompa	Développement cardiaque	Génétique	Madrid, Espagne
Department of Human Genetics	S. Camper	S. Camper	Développement neuroendocrinien	Génétique	University of Michigan, USA
Institut Pasteur de Tunis		S. Abdelhak	Pathologies cardiaques	Génétique	Tunis, Tunisie
IRCM, Montréal	J. Drouin	J. Drouin	Développement	Génétique	Montreal, Canada
Molecular Biotechnology Center – University of Torino	E. Tolosano	E. Tolosano	Toxicité de l'hème dans le système cardiovasculaire	Génétique/développement	Torino Italy
Université de Modène	Génétique des maladies neuromusculaires	R. Tupler	Génétique des maladies neuromusculaires	Génétique	Modène, Italie

4-2 Gouvernance

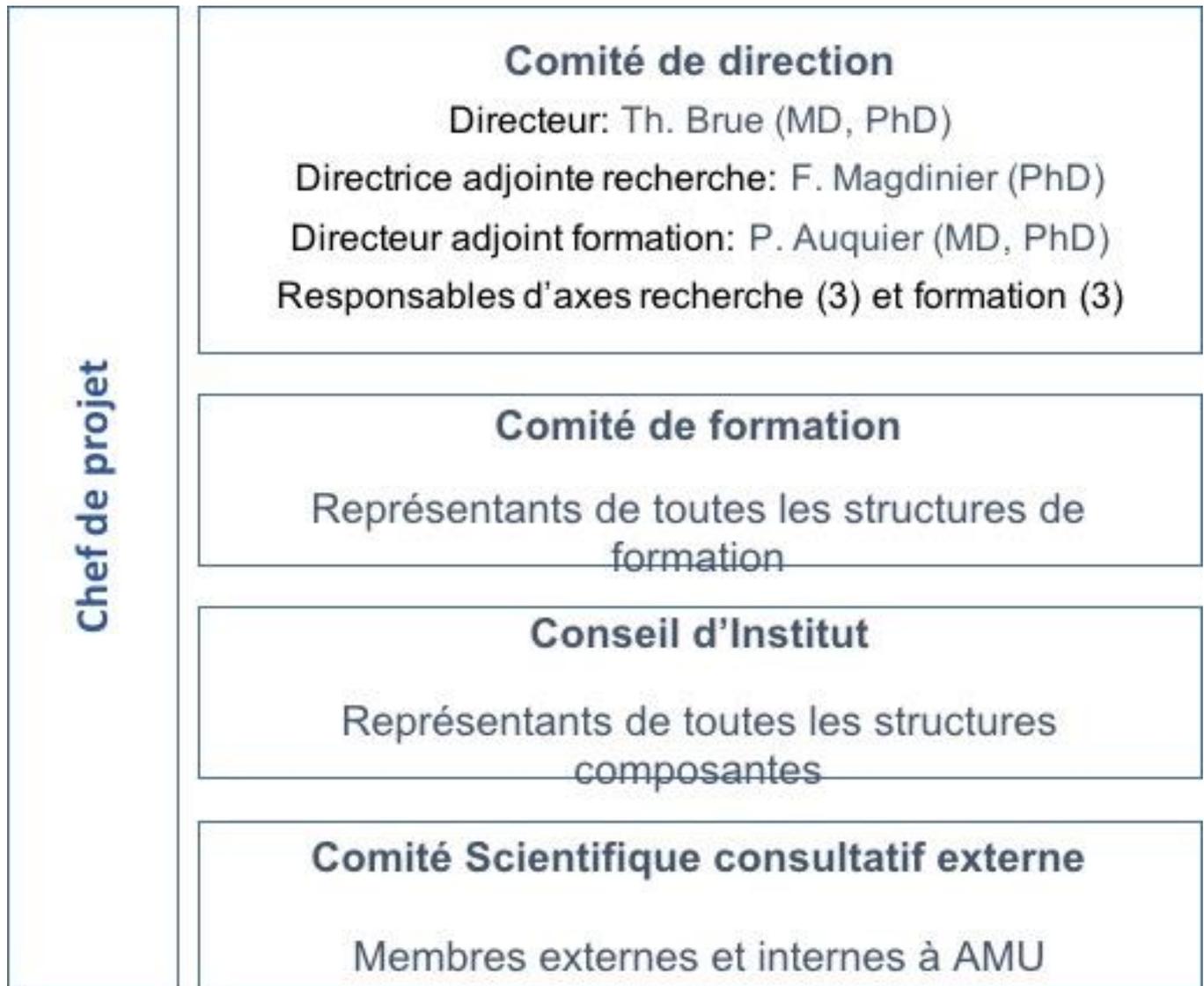
Le schéma de gouvernance de MarMarRa suivra les recommandations des EUR et impliquera :

- Un directeur, secondé du point de vue opérationnel de deux directeurs adjoints chargés de coordonner les axes recherche et formation
- Un comité de pilotage qui sera l'organe de décision de l'institut et impliquera des responsables des différents axes de recherche ainsi que des axes de formation,
- Un comité de formation qui impliquera les directeurs des écoles doctorales, du directeur du collège doctoral et des directeurs des unités de formation et de recherche ou leur représentant,
- Un Comité Consultatif Externe, qui se réunira au moins tous les deux ans afin de participer à l'évaluation et au développement du projet.

Organisation et gouvernance



La première étape pour la mise en place de cette gouvernance sera de rédiger un accord de consortium. Afin de mettre en place cette organisation, il sera nécessaire d'organiser la nomination de personnes responsables des axes et sous axes du projet pour la partie Recherche et la partie Formation. Un conseil pluridisciplinaire représentatif des thématiques Recherche et Formation associées au projet sera organisé. L'institut MarMaRa organisera également des séminaires annuels avec les différents intervenants des équipes travaillant sur des projets associés ou des thématiques proches pour inciter les collaborations nouvelles.



4-3 Relations avec le monde socio-économique et culturel

Les partenariats et les accords spécifiques avec les acteurs du monde économique et les hôpitaux seront renforcés pour offrir des opportunités de financement supplémentaires, de développement de projets de recherche et leur valorisation, en lien avec les structures locales telles que la SATT Sud Est ou Protisvalor.

Par ailleurs, il existe déjà un lien fort entre certaines des équipes et les associations de patients, notamment à travers certaines actions telles que la participation des équipes de recherche aux journées des malades, l'ouverture des laboratoires aux associations de patients. Cette collaboration avec les organisations de patients sera confirmée et renforcée.

Nom	Secteur d'activité	Axe	Ville/pays
CeleScreen	Evaluation de la toxicité de drogues. Modèle <i>in vivo</i> et modélisation ADME-T <i>in silico</i>	AXE 3	Paris
DOCAPOST	Développement d'objets connectés et outils de traitement des données de santé	AGREGATION DE COHORTES, ENTREPOT DE DONNEES	Paris, France
Genomic Vision	Peignage moléculaire ; isolement et linéarisation de l'ADN	AXES 1 ; 2	
Illumina	Diagnostic génétique ciblé	AXE 1	San Diego, Californie, États-Unis
IPSEN	Pharmacie (tumeurs endocrines rares)	AXE 3	France

**Dossier Institut
MarMaRa - Marseille Maladies Rares**

Neuron Experts	Expertise dans le développement de tests fonctionnels en neurologie	AXE 3	Marseille, France
Orphan Dev	Expertise spécifique dans les essais cliniques maladies rares	AXE 3	Marseille, France
NOVARTIS	Pharmacie (tumeurs endocrines rares)	AXE 3	France/Suisse
PFIZER	Pharmacie (maladies endocrines rares)	AXE 3	France/USA
ProGeLife	Développement de médicaments pour des maladies rares	AXE 3	Marseille
Protisvalor	Etablissement et gestion de contrats de collaboration entre secteur public et secteur privé	AXES 1-3	Marseille
SATT Sud Est	Accélération de Transfert Technologique, financement de POC	AXE 3	Marseille, France

4.4 « Roadmap 2020-2024 » Calendrier prévisionnel de mise en oeuvre des objectifs sur 5 ans

(Années 1 à 5) Quelques jalons sont indiqués de manière non exhaustive

Nouveaux gènes – Gènes modificateurs- gènes actionnables

- (Années 1 à 2) Développer une solution interne, agile permettant de reprendre rapidement une base de données existante ou *de novo*
- (A. 1 à 3) Mettre en place un entrepôt de données translationnelles : clinique + omique + échantillon +
- (A. 3 à 4) Acquérir de nouveaux équipements pour la génomique et la bioinformatique

Physiopathologie et modélisation

- (A. 2 à 4) Renforcer la plateforme d'exploration de modèles animaux et acquérir de nouveaux équipements (Zebrafish)
- (A. 2 à 3) Mettre en place de nouveaux outils de modélisation des processus biologiques utilisant des modèles mathématiques de réseaux de régulation
- (A. 2 à 3) Renforcer les collaborations interdisciplinaires pour développer et analyser des modèles cellulaires en 2D et 3D.
- (A. 3 à 5) Accueillir de nouvelles équipes avec une expertise dans le domaine du single cell

Preuve de concept et développement de thérapies innovantes

- (A. 1 à 2) Renforcer les liens avec le Service de Pharmacologie et Pharmacovigilance et la plateforme OrphanDev, en lien avec le CIC
- (A. 3 à 5) Accueillir de nouvelles équipes dans le domaine de la conception de médicaments
- (A. 4 à 5) Développer des outils innovants pour faciliter et accélérer l'inclusion des patients dans les essais cliniques

Formation

- (A. 1 à 3) Créer de nouvelles formations spécifiques dans le domaine des maladies rares
- (A.1 à 2) Compléter le Master Pro par des enseignements portant sur l'interprétation pratique des données et les enjeux éthiques liés aux potentialités de la technique de séquençage à haut débit
- (A. 2 à 5) Mettre en place des financements de PhD pour les jeunes médecins et de Post-doctorat pour les jeunes chercheurs.
- (A. 3 à 5) Mettre en place un programme PhD international ouvert aux étudiants étrangers
- (A. 1 à 5) Développer des cours en ligne ciblant les professionnels de santé et les organisations de patients
- (A. 1 à 5) Organiser tous les 2 ans un symposium international pour chacun des 3 champs thématiques
- (A. 4 à 5) Créer une Ecole Méditerranéenne des maladies rares

Ethique et bioéthique – Sciences humaines et sociales

- (A. 1 à 2) Renforcer les liens avec les ERN
- (A. 2 à 5) Intensifier les projets en sciences humaines et sociales
- (A. 1 à 5) Renforcer les liens avec les associations de patients

Dossier Institut MarMaRa - Marseille Maladies Rares

Gouvernance

- (Année 1) Recruter un chef de projet
- (A. 2 à 3) Renforcer les fonctions support (juridique, ressources humaines, finances)
- (A. 3 à 5) Evaluation de l'institut

5/ Conclusion : valeur ajoutée apportée par l'institut

L'institut Marseille Maladies Rares (MarMaRa) a pour vocation de favoriser les collaborations transversales entre partenaires de champs disciplinaires divers, impliqués dans la recherche et la formation sur la thématique des maladies rares sur le site de Marseille ou en lien avec celui-ci afin d'améliorer la visibilité et encourager la synergie des acteurs impliqués. L'objectif est aussi de créer de nouvelles synergies permettant de faire progresser la connaissance sur les maladies rares et d'accélérer le développement thérapeutique via des approches innovantes. Il vise également à placer la dimension humaine et éthique au cœur des projets de recherche, en lien avec des équipes de recherche spécialisées mais aussi avec les associations de patients.

MarMaRa est résolument tourné vers l'international et notamment vers le bassin méditerranéen où les coopérations en matière de recherche et de formation (école méditerranéenne des maladies rares, programmes d'échange...) sont nombreuses.

Enfin, MarMaRa sera associé dans un futur proche au futur institut de soin et de recherche sur les maladies génétiques rares, GIPTIS, qui doit voir le jour à Marseille et dont la vocation est de devenir le plus grand institut euro-méditerranéen de lutte contre les maladies génétiques.

Les maladies rares ne sont apparues que récemment dans les politiques de recherche et de santé publique et trop peu de structures d'envergure dédiées à leur étude ont vu le jour. La principale est sans doute l'institut parisien *Imagine*, lauréat en 2010 de l'appel à projet IHU. Malgré leur alignement stratégique et leur vision partagée de la génétique médicale moderne, les instituts *Imagine* et MarMaRa présentent cependant plusieurs éléments les différenciant. En premier lieu bien sur les bassins des populations concernés : MarMaRa s'adressant non seulement aux malades du Sud de la France mais aussi à ceux du bassin méditerranéen, tandis qu'*Imagine* est davantage tourné vers le nord de l'Europe. Certains champs thématiques sont également spécifiques de l'un ou l'autre des instituts (par exemple les maladies neuromusculaires et cardiaques dans MarMaRa et l'ophtalmogénétique ou les maladies mitochondriales dans *Imagine*). Enfin, MarMaRa se distingue surtout par l'interdisciplinarité autour de laquelle est construit ce projet.

Forces et faiblesses

Sans réaliser ici une matrice SWOT, il est utile de souligner les principaux atouts et obstacles identifiables :

- **Les forces et singularités du projet** sont les liens étroits avec les réseaux régionaux, nationaux et européens de prise en charge des maladies rares (CRMR, FSMR et ERN) en synergie avec les objectifs du PNMR3, les liens avec les associations de patients, l'interdisciplinarité effective et déjà opérationnelle, l'implication forte des sciences humaines et sociales (épidémiologie, éthique, droit...) à toutes les étapes du projet, l'ouverture euroméditerranéenne, les potentialités concrètes de valorisation et les partenariats industriels.
- **Les faiblesses et menaces** sont liées aux spécificités des maladies concernées (rareté, hétérogénéité...) rendant nécessaire la constitution de cohortes caractérisées par des approches innovantes, la répartition des acteurs sur plusieurs sites et la pluralité des thématiques (choisies de manière sélective à partir d'axes de recherche prioritaires) et des formations au sein d'AMU, la nécessité de compléter l'interdisciplinarité dans le domaine de la chimie, que devrait rendre possible un tel institut.

Au total, la structuration interdisciplinaire dans le cadre de MarMaRa permettra de fédérer par des liens solides et vivants les forces de différents centres de recherche et formation au sein de l'Université et placera Aix Marseille Université au premier plan de la recherche et de la diffusion des connaissances sur les maladies rares, en particulier au niveau euroméditerranéen.