

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input checked="" type="checkbox"/> Demandé <input type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement :
Titre de la thèse : Modélisation de l'immunotoxicité de médicaments de thérapies innovantes : caractérisation de la réponse immunitaire pré-existante anti-AAV et évaluation de son impact sur le transfert de gène <i>in vivo</i>		3 mots-clés : Thérapie génique – Médicaments de thérapies innovantes - Immunogénicité
Unité/équipe encadrante : UMR1089 – TaRGeT Recherche Translationnelle en Thérapie Génique		
Directeur de thèse : Virginie PICHARD Co-encadrante : Gwladys GERNOUX	N° de tél : 02 28 08 04 21 Mail : virginie.pichard@univ-nantes.fr N° de tél : 02 28 08 04 60 Mail : gwladys.gernoux@univ-nantes.fr	
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u></p> <p>La thérapie génique à l'aide de vecteurs dérivés des virus adéno-associés recombinants (AAVr) a montré son efficacité pour le traitement de désordres génétiques, comme en atteste la commercialisation à ce jour de 7 médicaments (Luxturna®, Glybera®, Zolgensma®, Upstaza®, Roctavian®, Hemgenix® et Elevidys®). Bien que ces biothérapies innovantes aient montré leur efficacité, il reste encore des verrous scientifiques et technologiques à lever concernant leur immunogénicité. En effet, depuis le passage d'injections locales à des injections systémiques avec des doses croissantes de vecteur, des effets indésirables liés à l'activation du système immunitaire ont été rapportés chez les patients entraînant dans certains cas la suspension des essais cliniques. L'immunité anti-AAV peut être un frein à l'efficacité de transfert de gène chez le patient. Étonnamment, l'initiation de réponses innées ou l'activation/réactivation des LT anti-AAV n'ont pas été observées dans les études précliniques. Encore aujourd'hui, l'absence de modèles animaux pertinents limite la capacité à prédire l'efficacité du transfert de gène.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u></p> <p>La translation de protocoles précliniques de transfert de gène à l'aide d'AAVr chez l'Homme a montré des limites liées à la réponse immunitaire de l'hôte. En plus du sérotype d'AAVr utilisé, de la dose ou du transgène, cette réponse immune anti-AAV pourrait également dépendre du profil immunologique du patient, soulignant la nécessité de mieux caractériser les cellules T pré-existantes anti-AAV. L'initiation de réponses innées ou l'activation/réactivation des LT anti-AAV n'ont pas été observées dans les études précliniques bien que certains modèles de grands animaux soient des hôtes naturels de l'AAV sauvage. Il apparaît donc primordial de développer des modèles animaux mimant cette réponse immune pour évaluer l'impact des cellules immunitaires humaines pré-existantes sur l'efficacité du transfert de gène.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u></p> <p>Ce projet de thèse vise à modéliser l'immunotoxicité des vecteurs AAV <i>in vivo</i> dans un modèle de rongeur en caractérisant les cellules pré-existantes anti-AAV chez des donneurs sains et en étudiant leur devenir et leur effet sur l'efficacité du transfert de gène <i>in vivo</i>. Les objectifs de la thèse consistent à :</p> <ul style="list-style-type: none"> (i) Détecter et isoler les lymphocytes T préexistants chez l'Homme et les caractériser <i>in vitro</i> sur le plan fonctionnel ainsi que sur le plan phénotypique à l'échelle cellulaire et moléculaire ; (ii) Étudier l'impact de lymphocytes T dirigés contre le vecteur AAV <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> dans des modèles animaux ; (iii) Évaluer des stratégies novatrices de modulation de la réponse immune adaptative anti-AAV dans ces modèles. <p>À terme, les données obtenues dans le cadre de ce projet de thèse devraient aider au développement de stratégies innovantes plus efficaces et plus sûres sur le plan immunologique pour prévenir un rejet du transfert de gène.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u></p> <p>Le candidat devra avoir des connaissances en immunologie et au moins des notions en transfert de gène à l'aide de vecteurs viraux. Une connaissance technique (ou à minima théorique) est souhaitable en biologie cellulaire, cytométrie en flux, ELISA, ELISpot et biologie moléculaire.</p>		
<p><u>3 publications de l'équipe d'accueil relatives au domaine (5 dernières années) :</u></p> <p>1. Xicluna, R., Avenel A., Vandamme, C., Devaux M., Jaulin N., Couzinié C., Le Duff J., Charrier A., Guilbaud M., Adjali O., Gernoux G. Prevalence study of cellular capsid-specific immune responses to AAV2, 4, 5, 8, 9 and rh10 in healthy donors. BioRxiv preprint. 2023. http://biorxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.12.20.570598</p>		

2. Gernoux G., Guilbaud M., Devaux M., Journou M., Pichard V., Jaulin N., Léger A., Le Duff J., Deschamps J-Y., Le Guiner C., Moullier P., Chereh Y., Adjali O. **AAV8 locoregional delivery induces long-term expression of an immunogenic transgene in macaques despite persisting local inflammation.** Mol Ther Met&Clin Dev, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2021.02.003>
3. Vandamme, C., Xicluna, R., Hesnard, L., Devaux, M., Jaulin, N., Guilbaud, M., Le Duff, J., Couzinié, C., Moullier, P., Saulquin, X., Adjali, O. **Tetramer-Based Enrichment of Preexisting Anti-AAV8 CD8+ T Cells in Human Donors Allows the Detection of a TEMRA Subpopulation.** Front Immunol, 2020;10:3110. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03110>

Collaborations nationales et internationales :

UMR 1064 – CR2TI, Nantes, France (Ignacio Anegon, Carole Guilloneau, Nicolas Degauque)

UMR1307 – CRCI2NA, Nantes, France (Erwan Mortier)

UMR1235 – TENS, Nantes, France (Michel Neunlist)

Consortium Européen UPGRADE

Université de Berlin, Charité, Allemagne (Michael Schmück-Henneresse)

VUB, Bruxelles, Belgique (Thierry Vandendriessche, Marinee Chuah)