

# HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Biologie Santé

Par  
**PICHARD Virginie**

**Décryptage de la réponse immunitaire et/ou de la toxicité associée après transfert de gènes  
à l'aide de vecteurs viraux dérivés des virus adéno-associés.**

**Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 30 mai 2024.**

**Unité de recherche: TaRGet - Translational Research in Gene Therapy- INSERM UMR 1089**

## **Rapporteurs avant soutenance :**

Sophie Conchon	DR, Université de Nantes.
Guillaume Podevin	Professeur, CHU et Université d'Angers.
Adriouch Sahil	Professeur, Université de Rouen.

## **Composition du Jury de soutenance :**

Sophie Conchon	DR, Université de Nantes
David-Alexandre Gross	CR, Genethon
Fabienne Haspot-Degauque	CR, Université de Nantes
Adjali Oumeya	DR, Université de Nantes
Guillaume Podevin	Professeur, CHU et Université d'Angers
Adriouch Sahil	Professeur, Université de Rouen

**Mots clés :** Thérapie Génique, AAV, réponse immune, toxicité

**Résumé :** Les vecteurs viraux dérivés des virus adéno-associés recombinants (AAVr) sont des vecteurs de choix pour la thérapie génique et sont actuellement à l'essai notamment pour les dystrophies rétiniennes, les maladies hépatiques et musculaires ou encore les pathologies du système nerveux. A ce jour, les essais cliniques ont permis l'autorisation sur le marché de sept médicaments. Les rapides progrès du domaine permettent de cibler des pathologies plus complexes qui nécessitent des injections intraveineuses de fortes doses d'AAVr. Malheureusement, ces nouvelles stratégies peuvent entraîner des effets secondaires de toxicité aigüe ou des réponses immunes cytotoxiques contre le vecteur, dont la survenue n'était pas toujours observée dans les modèles précliniques. Parmi les effets indésirables, l'hépatotoxicité a été décrite comme un problème majeur. De plus, une réponse immunitaire innée avec activation de la voie du complément a conduit à des microangiopathies thrombotiques avec des conséquences tragiques chez un certain nombre de patients

Le projet de recherche a pour objectif de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'immunotoxicité après utilisation de fortes doses d'AAVr dans des modèles pertinents de cellules humaines *in vitro* et de rongeurs *in vivo*. Le projet s'articule principalement autour de deux axes :

1/ Décrypter la réponse immunitaire vis-à-vis du vecteur ou du produit du transgène en périphérie et *in situ* notamment dans le foie, organe cible des vecteurs injectés et qui joue un rôle central dans l'homéostasie du système immunitaire.  
2/ Caractériser les mécanismes précoces de la toxicité cellulaire de l'AAVr et identifier de nouveaux biomarqueurs de toxicité afin de permettre un suivi plus efficace des patients traités avec l'AAVr.

Ces travaux de recherche devraient permettre de mieux comprendre et de mieux anticiper l'impact potentiel de l'immunotoxicité du transfert de gènes sur l'efficacité et la sécurité du traitement dans les essais cliniques.

## Deciphering host immune responses and/or associated toxicity after gene transfer using Adeno-Associated Viral (AAV) Vectors

**Keywords:** Gene Therapy, AAV, immune response, toxicity

**Abstract:** Recombinant Adeno-Associated Vectors (rAAV) are one of the most suitable viral vectors for gene delivery *in vivo*. They are currently evaluated for the treatment of retinal dystrophies, liver diseases, nervous system or muscular pathologies. Today, already 7 rAAV-based products were approved in the market. Progress in the field has allowed the scientific community to take more complex therapeutic approaches needing the intravenous administration of high doses. Unfortunately, these new strategies can lead to adverse events in patients with acute toxicity as well as cytotoxic immune responses against the vector. These undesirable events were unfortunately not always predicted by the preclinical studies. Among adverse events, hepatotoxicity was reported as a major issue. In addition, major innate immune responses were shown to lead to thrombotic microangiopathies with tragic issues in a number of patients.

My research project aims at deciphering host immune responses and associated toxicity after rAAV high dosing to determine their impact on gene transfer. The project is organized around two main axes: 1/ Deciphering the immune response to the vector or transgene product in the periphery and *in situ*, particularly in the liver, the target organ for rAAV vectors after their systemic administration and a key player in immune system homeostasis.

2/ Characterize the early mechanisms of rAAV cellular toxicity and identify new toxicity biomarkers to enable more effective monitoring of patients treated with rAAV.

This research work should enable to better understand and anticipate the potential impact of rAAV-associated toxicity on the efficacy and safety of treatments in clinical trials.