

Formulaire de stage (sur une page maximum)
Parcours M2 GGBS 2023-24

Laboratoire : TaRGeT – INSERM UMR1089

Intitulé/N° d'équipe : Immunologie du transfert de gène

Nom-Prénom de l'encadrant : GERNOUX Gwladys

Courriel de l'encadrant : gwladys.gernoux@univ-nantes.fr

Titre du stage :

Modification du génome viral du vecteur AAV pour échapper à la réponse immune de l'hôte

Résumé du projet proposé :

La thérapie génique à l'aide de vecteurs AAVr a montré son efficacité pour le traitement de désordres génétiques, comme en atteste la commercialisation à ce jour de 6 médicaments (Luxturna®, Glybera®, Zolgensma®, Upstaza®, Roctavian® et Hemgenix®). 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.

Les vecteurs AAVr ont longtemps été considérés comme non immunogènes. Cependant, plusieurs types de réponses immunes ont été rapportés dans les protocoles de transfert de gène lors de leur transposition depuis les modèles animaux vers le patient. Deux niveaux d'immunogénicité sont à prendre en compte : d'une part l'immunité innée non spécifique liée à la reconnaissance par le système immunitaire des vecteurs en tant que « virus modifiés » et d'autre part, la réponse immune adaptative spécifique de la capsidie et/ou du produit du transgène. En effet, il est décrit que les vecteurs AAV peuvent activer l'immunité innée par les voies de signalisation des TLR et notamment le TLR9. Cela peut jouer un rôle majeur dans l'initiation et la réactivation de la réponse adaptative après transfert de gène.

Ce projet consiste à développer une stratégie de modulation de la réponse immune basée sur l'ingénierie du vecteur viral en combinant la diminution en CpG et l'insertion des séquences TLR9i dans le génome viral. Cette stratégie sera testée *in vitro* dans des lignées cellulaires et cellules primaires et *in vivo* dans deux modèles de rongeurs.