

# THESE DE DOCTORAT

## NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

*BIOLOGIE-SANTE*

SPECIALITE : « *TECHNOLOGIES BIOMEDICALES, VECTORISATION,  
NANOMEDECINE, THERAPIE CELLULAIRE ET GENIQUE, MEDECINE  
REGENERATRICE ET BIOMATERIAUX* »

Par

**Jean-Baptiste DUCLOYER**

**Etude des cellules gliales dans la rétine de porc après injection sous  
rétinienne de vecteur viral ou photocoagulation laser**

**Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 8 novembre 2024**

**Unité de recherche : INSERM 1089 TARGET**

### **Rapporteurs avant soutenance :**

Deniz Dalkara Directrice de Recherche, INSERM 968, Institut de la Vision, Paris  
Bart Leroy Professeur d'Ophthalmologie, Université de Ghent, Belgique

### **Composition du Jury :**

Président :	Deniz Dalkara	Directrice de Recherche, INSERM 968, Institut de la Vision, Paris
Examineurs :	Catherine Creuzot Garcher	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU Dijon
Dir. de thèse :	Michel Weber	Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, CHU Nantes
Co-encadrants :	Guylène Le Meur	Maitre des Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, CHU Nantes
	Therese Cronin	Chercheur – INSERM 1089 TARGET, Nantes

**Titre :** Etudes des cellules gliales dans la rétine de porc après injection sous rétinienne de vecteur viral ou photocoagulation laser

**Mots clés :** rétine, microglie, thérapie génique, aav, injection sous rétinienne, laser

**Résumé :** Les cellules microgliales rétinienne en ciblant la voie de signalisation CCL2/IL4 des sont impliquées dans la physiopathologie de cellules microgliales. différentes pathologies rétinienne cécitantes D'abord, nous avons développé un modèle dont la plus fréquente est la dégénérescence d'atrophie rétinienne associée à une activation maculaire liée à l'âge (DMLA). La thérapie des cellules microgliales chez le porc miniature génique a démontré son efficacité pour traiter Yucatan par laser sur la macula. Ensuite, nous des pathologies rétinienne mais des réactions avons réalisé des injections sous rétinienne de inflammatoires altèrent la tolérance. La microglie virus adenoassocié (rAAV) chez le porc et avons rétinienne est donc une cible thérapeutique montré un recrutement et une activation des privilégiée pour développer des traitements de cellules microgliales dans la zone d'injection, thérapie génique contre les pathologies même en l'absence d'inflammation clinique. Une rétinienne et pour diminuer l'immunogénicité réaction inflammatoire clinique sévère a été des thérapies géniques. Cette présente thèse est observée chez deux porcs, corrélée à l'activation et à la transduction des cellules microgliales. Le la mise en place du programme de recherche et à la transduction des cellules microgliales. Le projet continue pour affiner le modèle d'activation GAP « Gene therapy for Aged-related macular microgliale par laser et pour développer une dégénération in miniature Pig » visant à développer une thérapie génique contre la DMLA thérapie génique ciblant ces cellules.

**Title:** Study of glial cells in pig retina after sub-retinal injection of viral vector or laser photocoagulation

**Keywords :** retina, microglia, gene therapy, aav, subretinal injection, laser

**Abstract:** Retinal microglial cells are involved in by targeting the CCL2/IL4 signaling pathway of the pathophysiology of various blinding retinal microglial cells. pathologies, the most common of which is age- Firstly, we developed a model of retinal atrophy related macular degeneration (AMD). In addition, associated with microglial cell activation in the gene therapy has been shown to be effective in Yucatan miniature pig by laser on the macula. treating retinal pathologies, but inflammatory Next, we performed sub-retinal injections of reactions impair tolerance. Retinal microglia are adenoassociated virus (rAAV) in pigs and showed recruitment and activation of microglial therefore a prime therapeutic target for cells in the injection zone, even in the absence of developing gene therapy treatments for retinal clinical inflammation. A severe clinical pathologies, and for reducing the immunogenicity inflammatory response was observed in two pigs, of gene therapies. The present thesis is the correlated with microglial cell activation and implementation of the GAP research program transduction. The project continues to refine the "Gene therapy for Aged-related macular laser microglial activation model and to develop degeneration in miniature Pig" aimed at developing a gene therapy against AMD a gene therapy targeting these cells.