

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Technologies biomédicales, Thérapie génique

Par

Gwladys GERNOUX

**Caractérisation de la réponse immune dirigée contre les
médicaments de thérapie innovante**

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 12/02/2026

Unité de recherche : Inserm UMR1089 Recherche Translationnelle en Thérapie Génique

Rapporteurs avant soutenance :

Pr. Yannick GUILLOUX
Dr. Françoise PIGUET
Dr. Giuseppe RONZITTI

Professeur des Universités, UMR1307 CRCI2NA, Nantes
Directrice de Recherche, Institut du Cerveau, Paris
Directeur de Recherche Inserm, UMR_S951 Integrare, Evry

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (6) (<i>à préciser après la soutenance</i>)
-------------	------------	--

Examineurs :	Pr. Jack-Yves DESCHAMPS Dr. Oumeya ADJALI Dr. Valérie ZIMMERMANN
--------------	--

Maître de Conférence Oniris, VetAgroBio, Nantes Directrice de Recherche Inserm, UMR1089 TaRGeT, Nantes Directrice de Recherche CNRS, IGMM UMR5535, Montpellier
--

Caractérisation de la réponse immune dirigée contre les médicaments de thérapie innovante

Mots clés : Thérapie génique – Vecteurs AAV – Immunologie – Recherche translationnelle - Immunomodulation

La thérapie génique à l'aide de vecteurs dérivés des virus adéno-associés (AAV) a montré son efficacité pour le traitement de désordres génétiques. Cependant, il reste encore des verrous scientifiques à lever concernant leur immunogénicité. Ce manuscrit retrace les travaux en recherche translationnelle que j'ai réalisés depuis mon doctorat portant sur les interactions entre le système immunitaire de l'hôte et le virus sauvage adéno-associé (AAV) ou son vecteur dérivé dans des modèles animaux et humains, jusqu'aux patients dans le cadre d'essais cliniques.

Plus récemment, 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. Ces limites n'ont pas été observées dans les études précliniques bien que certains modèles de grands animaux soient des hôtes naturels de l'AAV sauvage. Pour mieux comprendre, caractériser et prévenir ces réponses, mes recherches actuelles visent à modéliser les réponses cellulaires anti-AAV dans des modèles précliniques et à développer des vecteurs AAV moins immunogènes, plus sûrs et plus efficaces pour le transfert de gène chez les patients.

Immune response characterization to advanced therapy medicinal products

Keywords : Gene therapy – AAV vectors – Immunology – Translational research - Immunomodulation

Gene therapy using adeno-associated viral vectors (AAV) showed promising benefits for the treatment of genetic disorders. However, there are still scientific hurdles to overcome for a successful clinical translation such as their immunogenicity in patients. This manuscript summarizes the work in translational research I performed since my PhD on the interactions between the host's immune system and the wild-type adeno-associated virus (AAV) or its derived vector in animal and human models, to patients in clinical trials.

More recently, since protocols evolved from local to systemic delivery of high doses of vector,

adverse events related to the immune system activation have been reported in treated patients, resulting in some cases in regulatory holds of clinical trials. These limitations have not been evidenced in preclinical studies, despite that some large animal models are natural wildtype AAV hosts. To better understand, characterize and prevent these responses, my current research aims at modelling anti-AAV cellular responses in preclinical models and developing less immunogenic, safer and more effective AAV vectors for gene transfer into patients.