

Résumé du Mémoire d'Habilitation à Diriger des Recherches

« Développement de stratégies de vectorisation non-virale à des fins de thérapie génique pour la mucoviscidose et les myopathies, en particulier la dystrophie musculaire de Duchenne »

Monsieur Tony LE GALL

INSERM UMR 1078, Faculté de Médecine Brest

Après avoir effectué un doctorat en microbiologie à l'université Bichat de Paris sous la direction de Mr le Pr Erick Denamur, j'ai rejoint le groupe constitué par Mr le Pr Pierre Lehn à la faculté de médecine de Brest, dans l'unité INSERM alors dirigée par Mr le Pr Claude Férec. De 2005 à 2013, j'ai effectué deux postdoctorats, le premier financé par la région Bretagne et le second par l'*Association Française contre les Myopathies* et l'*Association Vaincre La Mucoviscidose*. Au cours de cette période, j'ai complété ma formation par des séjours à l'étranger, en particulier à l'université d'Oxford, dans le groupe dirigé par Mme le Pr Deborah Gill et Mr le Dr Steve Hyde. Depuis fin 2013, je suis chercheur INSERM dans l'UMR 1078 aujourd'hui dirigée par Mme le DR Emmanuelle Génin, au sein du groupe « Transfert de gènes et thérapie génique » piloté par Mr le Pr Tristan Montier.

Mon parcours m'a offert l'opportunité de travailler dans le cadre de nombreuses collaborations et d'acquérir des connaissances et compétences dans des domaines variés. L'évolution et l'adaptation des systèmes – qu'ils soient biologiques ou synthétiques – est un fil conducteur de ma recherche. Mes travaux de thèse ont porté sur un sujet fondamental de bactériologie, dont un des buts a été de comprendre l'évolution vers la virulence chez l'espèce bactérienne modèle *Escherichia coli*. Par la suite, en tant que postdoctorant puis chercheur, je me suis intéressé à des sujets plus appliqués concernant le transfert de gènes et la thérapie génique dédiés à deux types de maladies génétiques, la mucoviscidose d'une part et la dystrophie musculaire de Duchenne d'autre part. Au cours de ces travaux, des optimisations à plusieurs niveaux ont été successivement réalisées, en collaboration étroite avec nos collègues chimistes et biologistes. Des systèmes synthétiques de transfert de gènes ont ainsi été mis au point, en adaptant leur structure et leur formulation chimique selon l'application visée et les contraintes spécifiques associées. Les évaluations auparavant menées essentiellement *in vitro* ont évolué vers davantage d'expérimentations chez l'animal, en utilisant des méthodes d'administration pas ou peu invasives, directement transposables chez l'Homme et donc hautement pertinentes en vue d'applications cliniques. Pour cela, l'acquisition de savoir-faire spécifiques et leur dissémination vers nos laboratoires partenaires ont été déterminants. Par ailleurs, les contraintes importantes associées à l'expérimentation animale, étape indispensable et jusqu'ici non remplaçable, nous ont amenés à envisager le développement de modèles d'étude alternatifs, basés sur des systèmes *in vitro* progressivement complexifiés intégrant les multiples barrières susceptibles d'impacter l'efficacité du transfert de gènes *in vivo*. Ma formation initiale en microbiologie a permis de faire émerger une nouvelle thématique dans notre laboratoire, consacrée à des développements antibactériens, en lien avec la problématique des infections broncho-pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose. Des stratégies différentes mais potentiellement complémentaires ont et continuent d'être étudiées, lesquelles pourraient trouver des applications au-delà des contextes considérés.

Mon projet professionnel s'inscrit intimement dans le projet plus global de notre groupe de recherche dont nous souhaitons augmenter l'impact et l'attractivité. En plus de continuer à participer activement aux sujets de recherche historiques de notre laboratoire, je prendrai la responsabilité de la thématique consacrée aux développements antibactériens, avec le soutien d'étudiants que je pourrai encadrer en tant que directeur de thèse. Le but ultime de nos recherches est d'aller à terme vers des essais cliniques – avec le concours et l'expertise de nos partenaires nationaux et internationaux – afin d'éprouver la validité des hypothèses et des résultats obtenus en situations précliniques. Nous pourrions bénéficier en particulier de l'expérience acquise par nos collègues britanniques grâce aux essais cliniques qu'ils ont déjà pu mener.

Mots clés : adaptation ; biotechnologie ; dystrophie musculaire de Duchenne ; évolution ; microbiologie ; mucoviscidose ; thérapie génique ; transfert de gènes ; vecteurs synthétiques.