

**AVIS DE SOUTENANCE EN VUE DE  
L'HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES**

**Discipline : Sciences de la Vie**

**Patrick BARIL**

présentera ses travaux en vue de l'habilitation à diriger des recherches intitulés :

**Imagerie moléculaire positive de l'expression des microARNs dans des modèles animaux de pathologies : application en thérapie génique anticancéreuse**

Le 18 décembre 2017 à 09h15  
Amphithéâtre Charles Sadron, Campus CNRS, Orléans

**Devant le jury constitué par les personnalités suivantes :**

<b>Chantal PICHON</b>	Professeure, Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS UPR4301, Orléans Présidente de Jury
<b>Xavier GIDROL</b>	Directeur de Recherche, CEA-Grenoble, Institut de Biosciences et Biotechnologies de Grenoble, Rapporteur
<b>Igor CHOURPA</b>	Professeur, EA 6295, Laboratoire Nanomédicaments et Nanosondes, Tours, Rapporteur
<b>Thierry VIROLLE</b>	Directeur de Recherche, UMR7277, U1091, Institut de Biologie Valrose, Nice, Rapporteur
<b>Emmanuel GARCION</b>	Directeur de Recherche, Unité Inserm 1232, Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers, Examineur
<b>Florence ROULEUX-BONNIN</b>	Maitre de Conférences (HDR, HC), UMR 7292, Génétique, Immunothérapie, Chimie, Cancer, Tours, Examinatrice
<b>Guy ZUBER</b>	Directeur de Recherche, UMR 7242, Biotechnologie et signalisation cellulaire, ILLKIRCH Examineur

**Résumé des travaux**

Depuis la découverte des microARNs la compréhension du mode de régulation génique exercé par cette classe d'ARN non codants dans le contrôle des réponses biologiques ne cesse de progresser. Les données récentes de la littérature indiquent que les microARNs suivent eux-mêmes un programme d'expression complexe, lié à la nature de leur mode de régulation, dynamique, spatiale et temporelle qui est difficile à intégrer dans les modèles d'études *in vitro* et *in vivo*. J'ai développé une sonde d'imagerie bioluminescente appelée RILES pour « RNAi-Inducible Luciferase Expression System » qui repose sur l'ingénierie moléculaire d'un vecteur d'expression inductible conçu de telle façon que la configuration ON/OFF de l'opéron inductible soit directement placée sous contrôle d'un microARN donné. Par conséquent, le profil d'expression d'un microARN dans une cellule ou dans un tissu peut être suivi facilement par quantification des signaux d'imagerie optiques ou nucléaires au cours d'études longitudinales. Nous avons pu montrer que la cinétique d'expression du microARN 206 au cours du développement de l'atrophie musculaire suit un programme de régulation complexe, finement régulé au cours du temps et de la sévérité de la pathologie. Nous avons également constaté que le profil d'expression de ce microARNs présentait d'importantes variations d'une souris à l'autre. A l'inverse les informations générées par les méthodes conventionnelles (qRT-PCR) se sont avérées moins précises et assez éloignées de la réalité physiologique, générant des données globalisées ne tenant pas compte de l'aspect de régulation individuelle et temporelle des microARNs. Ces données sont pourtant des éléments clés à prendre en compte lors d'approches thérapeutiques basées sur les microARNs. Nous exploitons actuellement les propriétés d'imagerie du RILES pour apporter la preuve de concept que des microARNs synthétiques peuvent être utilisés comme nanomédecines pour le traitement du glioblastome multiforme. Nous nous intéressons aux processus de routage cytosolique des microARNs thérapeutiques vectorisés par nos formulations chimiques et à leur prise en charge par la machinerie d'interférence à ARN, RISC. Pour les années à venir, j'envisage d'exploiter la sonde RILES pour développer un modèle de transgénèse animale exploitable pour des applications fondamentales et thérapeutiques, basées sur le principe de la thérapie génique non virale, guidée par l'imagerie de microRNA cibles.