

NOM/PRENOM DU CANDIDAT : DANIEL Catherine

Ecole doctorale : Biologie Santé

Laboratoire/Etablissement : Laboratoire Bactéries Lactiques et Immunité des muqueuses, Institut Pasteur de Lille, Centre Infection Immunité de Lille, UMR8204

Discipline : Biologie Santé

JURY :

- Garant de l'habilitation : Pr. Bruno POT
- Rapporteurs : Dr. Annick MERCENIER, Dr. François LEULIER, Dr. Luis BERMUDES Luis
- Examineurs : Pr. Eric ADRIAENSSENS

**SOUTENANCE : vendredi 14 Octobre 2016, 13 h 30, Institut Pasteur de Lille
(Amphithéâtre Institut de Biologie de Lille)**

TITRE DE L'HDR :

Délivrance de molécules thérapeutiques aux muqueuses par des bactéries lactiques recombinantes

RESUME :

J'ai réalisé une thèse de Doctorat à Lille de 1994 à 1998 sur le métabolisme du fer chez une bactérie commensale opportuniste anaérobie *Bilophila wadsworthia* et une bactérie aérobie responsable d'infections nosocomiales *Acinetobacter baumannii*. Je suis partie en mobilité postdoctorale à Seattle, Washington, USA de 1998 à 2001 pour travailler sur la régulation transcriptionnelle du système de fixation de l'azote chez une Archaea méthanogène, *Methanococcus maripaludis*.

J'ai ensuite intégré l'Institut Pasteur de Lille en 2001 pour développer un programme de travail sur les bactéries lactiques (BL) et leurs effets bénéfiques sur la santé. Le but de mes travaux était de développer des BL recombinantes produisant des allergènes dans le cadre d'un projet européen. Mon contrat de recherche a été pérennisé avec un poste de chargée de recherche en 2002. J'ai développé des projets sur les BL recombinantes comme vecteurs de délivrance de molécules thérapeutiques aux muqueuses. J'ai focalisé mes projets sur la sécrétion de molécules actives dans le tractus digestif des souris pour lutter contre des pathologies intestinales. Je me suis aussi impliquée dans l'étude de la délivrance de molécules vaccinales dans la muqueuse nasale.

Dans le cadre de l'allergie au pollen de bouleau et aux acariens, nous avons mis en évidence les capacités anti-allergiques de deux BL (*Lactobacillus plantarum* et *Lactococcus lactis*) sauvages et recombinantes après administration muqueuse à des souris dans différents modèles d'allergie. De plus, une mono-colonisation des souris à la naissance avec une souche *L. plantarum* recombinante entraîne une prévention de la réponse allergique à l'âge adulte. Dans un contexte d'inflammation intestinale, nous avons montré que la souche *Lc. lactis* qui secrète la protéine immunomodulatrice LcrV (Low calcium V antigen) de *Yersinia* réduit l'inflammation intestinale induite expérimentalement dans deux modèles murins. De plus, une immunisation muqueuse avec la souche *Lc. lactis* produisant LcrV est efficace pour protéger des souris contre *Yersinia*.

Qu'elles soient administrées par voie orale ou intranasale, les BL se retrouvent majoritairement en transit dans le tractus gastro-intestinal. Même si des effets sur les muqueuses intestinales sont exploités, d'autres effets en dehors de la muqueuse intestinale ont également été décrits. Il est donc important de comprendre les interactions entre les bactéries administrées par voie orale et le système intestinal de l'hôte. Nous avons montré que des souches *Lc. lactis* et *L. plantarum* bioluminescentes sont détectées *in vivo* chez la souris par imagerie de bioluminescence après administration orale. La majorité des deux bactéries transitent dans le tractus digestif alors que seule une partie de la population bactérienne *L. plantarum* persiste chez la souris dans le caecum et le côlon. Il est également possible de détecter simultanément *L. plantarum* et *Lc. lactis* qui expriment deux luciférases de spectres d'émission différents dans le tractus digestif de la souris par imagerie double-couleur en combinaison avec un démélange spectral.