Contractualisation 2013 – 2017

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique

UMR7200

Directeur Marcel Hibert

RESULTATS ET AUTO-EVALUATION

2007 - 2011

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

medalis

FRC
International Center for Frontier Research in Chemistry

cnrs

Sommaire

Pages

PARTIE 1 : RESULTATS ET AUTO-EVALUATION

- Organigramme 7
- Résumé 8
- Executive summary 10

I - RESULTATS ET AUTO-EVALUATION DE L'UNITE 15

I.1. Rapport scientifique 17
I.1.1. Activités scientifiques de l'Unité 19
- Historique de l'Unité 19
- Projet scientifique de l'unité sur la période 2007-2011 20
- Politique scientifique 20
- Adossement Masters et Ecoles doctorales 22
- Le bilan scientifique en bref : résultats marquants 23
- Valorisation de la recherche 27
- Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique 29

I.1.2. Auto-évaluation 30
- Positionnement national et international 30
- Choix des thèmes de recherche 31
- Evolutions et leur motivation 32
- Indicateurs 33

I.1.3. Analyse des moyens de l'Unité 34
- Caractérisation des personnels (au 30 Juin 2011) 34
- Ressources humaines 34
- Crédits 35
- Equipements / infrastructures / plates-formes 37

I.2. Organigramme fonctionnel détaillé 39
I.3. Liste des publications et productions 41

II. RESULTATS ET AUTO-EVALUATION DES EQUIPES 125

II.1. EQUIPE N°1 : CHIMIE-BIOLOGIE INTEGRATIVE 127
- Fiche Résumé 128

II.1.1. Rapport scientifique de l'équipe 129
Activités scientifiques de l'équipe 129
- Contexte scientifique et stratégique du quadriennal 129
- Thème 1 : Récepteurs couplés aux protéines G 129
- Thème 2 : Chemical Biology – Technologies et stratégies 134
  - o *Projet 1 : Criblage par anisotropie en utilisant des bibliothéques de sondes fluorescentes* 134
  - o *Projet 2 : Développement de la microfluidique pour le criblage* 135
- Thème 3 : Cancer – Inflammation 136
  - o *Projet 1 : Neutraligands de chimiokines et inflammation* 136
  - o *Projet 2 : Inhibiteurs de MSK1 pour lutter contre la bronchiolite oblitérante* 137
  - o *Projet 3 : Biomarqueurs RCPG de l'asthme et de la BPCO* 139

- *Projet 4 : Des effecteurs phénotypiques actifs sur cellules souches cancéreuses* 140

Autres activités de l'équipe 141
- Enseignement et formation par la recherche 141
- Valorisation 143
- Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique 144
- Responsabilités collectives 145
- Prix et distinctions 146

Auto-évaluation 146
- Positionnement national et international 146
- Choix des thèmes de recherche 147
- Evolutions et leur motivation 147
- Indicateurs 148

Analyse des moyens de l'équipe 150
- Caractérisation des personnels 150
- Ressources humaines 150
- Crédits 151

II.1.2. Organigramme fonctionnel détaillé 153
II.1.3. Liste des publications et productions 153

II.2. EQUIPE N°2 : AMIDINES ENDOGENES ET SYNTHETIQUES 155
- Fiche résumé 156

II.2.1. Rapport scientifique de l'équipe 157

Activités scientifiques de l'équipe 157
- Contexte scientifique et stratégique du quadriennal 157
- Thème Pharmacochimie des RCPG de peptides 158
  - *Projet 1 : Conception, synthèse et optimisation structurale de ligands peptidiques et non peptidiques de RCPG de neuropeptides à RFamide* 158
  - *Projet 2 : Développement de ligands fluorescents des récepteurs μ et NPFF2162* 163
  - *Projet 3 : Développement de ligands du récepteur APJ de l'apeline* 164
  - *Projet 4 : Construction et fonctionnalisation de nouveaux châssis azahétérocycliques.* 164

Autres activités de l'équipe 166
- Enseignement et formation par la recherche 166
- Valorisation 166

Auto-évaluation 166
- Positionnement national et international 166
- Choix des thèmes de recherche 167
- Evolutions et leur motivation 167
- Indicateurs 168

Analyse des moyens de l'équipe 169
- Caractérisation des personnels 169
- Ressources humaines 170
- Crédits 170

II.2.2. Organigramme fonctionnel détaillé 172
II.2.3. Liste des publications et productions 172

II.3. EQUIPE N°3 : SYNTHESE DE BIOMOLECULES 173
- Fiche résumé 174

II.3.1. Rapport scientifique de l'équipe 175

Activités scientifiques de l'équipe 175
- Contexte scientifique et stratégique du quadriennal 175
- Thème 1 : La réaction de cyclisation 4-exo-dig 175

- Thème 2 : Hydroformylation : Utilisation de la réaction d'hydroformylation pour la synthèse d'hétérocycles. Synthèse d'hétérocycles azotés par économie d'étapes et d'atomes en réaction domino 178
- Thème 3 : Recherche de ligands pour la voie hedgehog 180
- Thème 4 : Pharmacochimie de produits naturels anticancéreux, les flavaglines 180

Autres activités de l'équipe 182
- Enseignement et formation par la recherche 182
- Valorisation 182
- Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique 182
- Responsabilités collectives 182
- Prix et distinctions 183

Auto-évaluation 183
- Positionnement national et international 183
- Choix des thèmes de recherche 184
- Evolutions et leur motivation 184
- Indicateurs 185

Analyse des moyens de l'équipe 185
- Caractérisation des personnels 185
- Ressources humaines 185
- Crédits 185

II.3.2. Organigramme fonctionnel détaillé 186
II.3.3. Liste des publications et productions 187

II.4. EQUIPE N°4 : CHEMOGENOMIQUE STRUCTURALE 189
- Fiche résumé 190

II.4.1. Rapport scientifique de l'équipe 191
Activités scientifiques de l'équipe 191
- Thème 1 : Criblage virtuel de chimiothèques et de ciblothèques 191
- Thème 2 : Modélisation de récepteurs couplés aux Protéines G 194
- Thème 3 : Développement de nouvelles méthodes de criblage chémogénomique 194
- Thème 4 : Etude inframoléculaire de molécules d'intérêt 197

Autres activités de l'équipe 200
- Enseignement et formation par la recherche 200
- Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique 200
- Responsabilités collectives 201
- Valorisation 201

Auto-évaluation 202
- Positionnement national et international 202
- Choix des thèmes de recherche, évolution et motivations 202
- Indicateurs 202

Analyse des moyens de l'équipe 204
- Crédits 204

II.4.2. Organigramme fonctionnel détaillé 205
II.4.3. Liste des publications et productions 206

II.5. EQUIPE N°5 : PHARMACOGNOSIE ET MOLECULES NATURELLES BIOACTIVES 207
- Fiche résumé 208

II.5.1. Rapport scientifique de l'équipe 209
Activités scientifiques de l'équipe 209
- Thème 1 : Substances naturelles et maladies négligées 209
- Thème 2 : Inflammations chroniques de l'intestin et cancers associés 213

- *Projet 1 : Cancer colorectal et chimioprévention nutritionnelle* 215
- *Projet 2 : Récepteurs couplés aux protéines G et maladies inflammatoires chroniques intestinales* 215
- *Projet 3 : Transporteurs membranaires : implication dans l'apparition d'effets indésirables lors d'associations médicamenteuses et modulation par des substances naturelles dans les pathologies inflammatoires* 216

• Thème 3 : Substances naturelles et maladies métaboliques 218
• Thème 4 : Phytoconstituants à finalité dermo-cosmétique 219

Autres activités de l'équipe 220
• Enseignement et formation par la recherche 220
• Valorisation 224
• Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique 224
• Responsabilités collectives 224

Auto-évaluation 224
• Positionnement national et international 224
• Choix des thèmes de recherche 225
• Evolutions et leur motivation 225
• Indicateurs 226

Analyse des moyens de l'équipe 229
• Caractérisation des personnels 229
• Ressources humaines 229
• Crédits 230

II.5.2. Organigramme fonctionnel détaillé 232
II.5.3. Liste des publications et productions 233

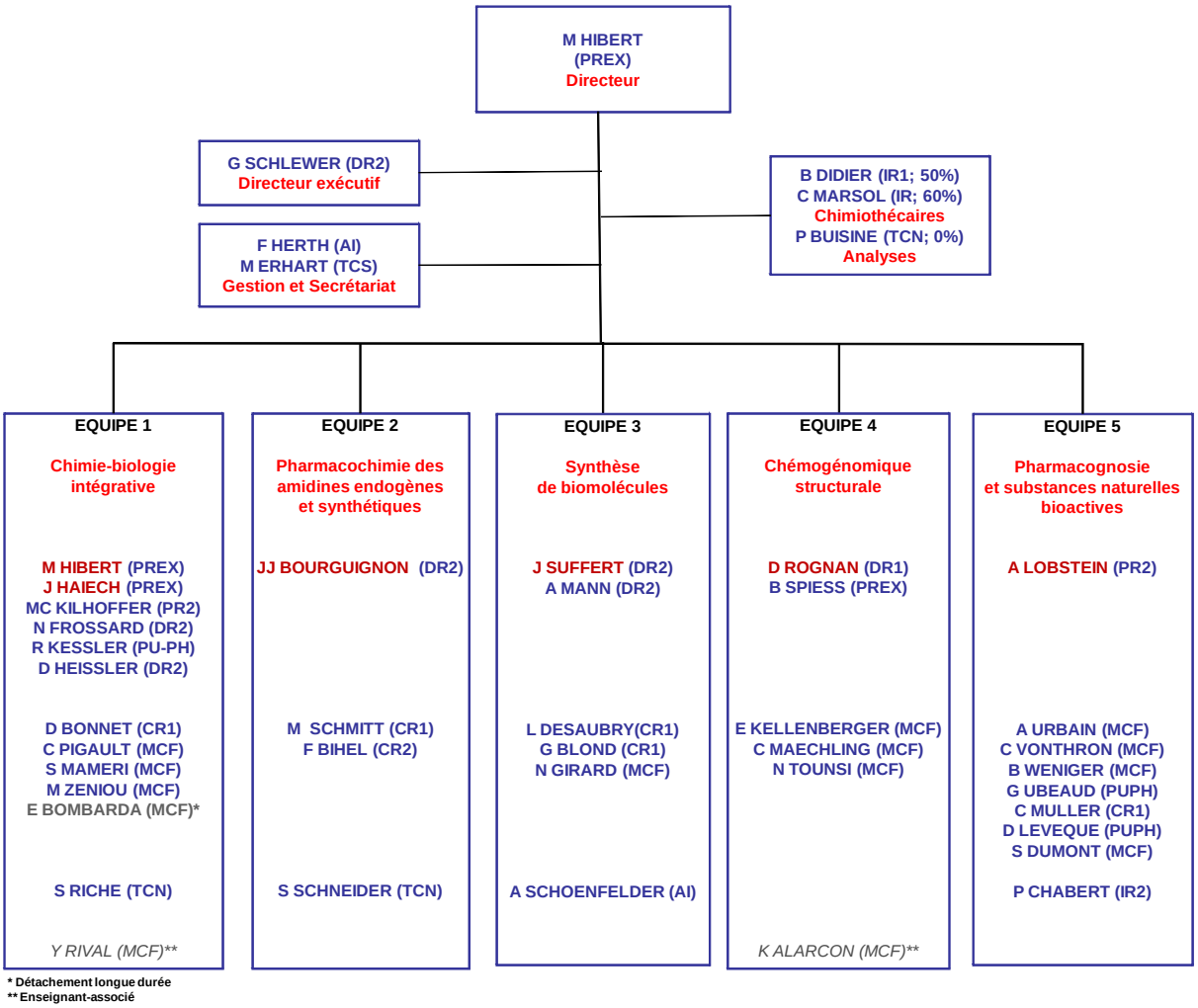
III. ANNEXES 235

III. 1. Annexe 1 : Enseignement et formation par la recherche, information et culture scientifique et technique 237
III.1.1. Importance de la formation par la recherche dans l'UMR7200 237
III.1.2. Responsables de formations LMD et assimilées 237
III.1.3. Implication des chercheurs et ingénieurs de l'UMR7200 238
III.2. Annexe 2 : Actions de formation permanente des personnels de l'Unité 241
III.2.1. Formation – Bilan 241
III.2.3. Formation – Projet 246
III.3. Annexe 3 : Hygiène et sécurité 253
III.4. Annexe 4 : Ethique 259
III.4.1. Cellules souches cancéreuses ou cellules initiatrices de tumeurs 259
III.4.2. Travail sur animaux 259
III.4.3. Substances naturelles 259
III.5. Annexe 5 : Evaluation comparative 261

PARTIE 2 : FORMULAIRE – Résultats et auto-évaluation 267

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique (UMR7200)

Organigramme au 30 Juin 2011



* Détachement longue durée
** Enseignant-associé

Fiche Résumé

Intitulé

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
UMR7200 CNRS-Université de Strasbourg ;
Directeur : Pr Marcel HIBERT

Vision

« Créer sur des valeurs communes un laboratoire ambitieux, performant et attractif pour produire des petites molécules permettant d'étudier le Vivant dans sa complexité et d'ouvrir des perspectives thérapeutiques originales ».

Compétences

Chimie organique fine ; chimie thérapeutique ; pharmacognosie ; modélisation moléculaire ; biologie cellulaire ; pharmacologie.

Thématiques principales

Diversité/originalité chimique ; chemical biology ; cancer/inflammation ; système nerveux central ; maladies rares et négligées.

Environnement scientifique

- Laboratoire d'Excellence 'Centre de Recherche du Médicament - MEDALIS' ;
- RTRA Chimie (http://www.icfrc.fr/) ;
- Pôle de Compétitivité Innovation Thérapeutique ;
- Chimiothèque Nationale (http://chimiotheque-nationale.enscm.fr/) et TGIR Chemical Biology ;
- Programmes ANR et PCRD.

Personnel recherche présent au 30 juin 2011

CNRS : 1 DR1 ; 6 DR2, 6 CR1, 1 IR1, 1 IR2, 2 AI, 4 T
UdS : 3 PREX, 2 PUPH1, 1 PUPH2, 2 PR2, 11 MCF, 1 IR (et 3 MCF associés non-chercheurs)
Soit : 32 chercheurs (12 CNRS, 1 INSERM, 19 Université de Strasbourg), 8 ITA (CNRS), 1 IATOS
18 doctorants, 13 post-doctorants, 8 contractuels et 3 associés, soit un total de 83 personnes

Production scientifique – Evolution

	2003-2007*	**2007-2011****
Publications	169	222
Facteur d'impact moyen	3,54	4,44
Brevets	14	15
Conférences et séminaires	178	212
Thèses soutenues	19	27
ANR financées	10	21

*Du 1er janvier 2003 au 30 juin 2007 ; **du 1er janvier 2007 au 30 juin 2011

Plusieurs molécules actives originales ; des technologies licenciées ; deux start-up actives ; une molécule en clinique (phase 2) pour la maladie d'Alzheimer.

Budget

Salaires: CNRS : 1 564 264 €/an Université: 1 043 250 €/an
Dotations : CNRS : 78 217 € HT/an *soit 3 259 € HT / chercheur / an*
Université : 105 086 € HT/an *soit 3 002 € HT / chercheur / an*
Contrats industriels 2007-2011 (moyenne): 500 000 €/an ;
Contrats publics 2007-2011 (moyenne) : 1 000 000 €/an

Fiche résumé – Bilan quantitatif 2007-2011 par équipe

	Equipe 1 Hibert/Haiech	Equipe 2 Bourguignon	Equipe 3 Mann/Suffert	Equipe 4 Rognan	Equipe 5 Lobstein	Support Commun	TOTAL Recherche
Composition							
Enseignants chercheurs	7	0	1	4	7		19
Chercheurs	3	3	4	1	1	1	13
ITA + IATOS	1	1	1	0	1	5	9
HDR	8	3	3	3	6	1	24
PEDR/PES	1	0	0	0	3		4
ETPR	6,5	3	4,5	3	4,5	-	21,5
Bilan quantitatif							
Publications	64	16	31	41	70		222
Publis en auteur principal	29	8	22	26	37		122
Brevets	5	0	6	0	4		15
Conférences invitées	40	1	3	17	27		88
Séminaires invités	39	17	30	12	36		124
Facteur d'impact moyen	4,53	5,36	4,97	4,24	3,1		4,44
Nbre de Publis par ETPR	9,85	5,33	6,88	13,66	15,55		10,25
Non produisants	0	0	0	0	0		0
Nbre d'ANR	9	7	1	4	0		21
Autres AAP publics	12	6	6	6	1		31
Projets européens	4	0	0	2	1		7
Contrats / prestations indust.	7	1	2	5	17		32
Moyens financiers 2007-2010							
Part récurrent CNRS	92912 €	43436 €	68420 €	47438 €	60663 €		312869 €
Part récurrent Université	152910 €	43158 €	65349 €	73165 €	103410 €		420347 €
Contrats industriels	251030 €	80014 €	40500 €	401000 €	737172 €		1509716 €
Contrats institutionnels	2199313 €	894746 €	540542 €	379219 €	182649 €		4196469 €
Notoriété du responsable d'équipe (Points h)	MH 25 JH 35	JJB 26	JS 24	DR 28	L 16		-
Responsabilités pédagogiques							
UE Master	18			1	3		22
Masters/ Ecole doctorale	1						1

Executive summary

Name of the laboratory

Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
UMR7200 CNRS-Université de Strasbourg ;
Director : Pr Marcel HIBERT

Vision

« Create on shared values an ambitious, performing and attractive laboratory aiming at producing small molecules to study complex biological processes and open novel therapeutics routes ».

Competencies

Fine organic chemistry; medicinal chemistry ; pharmacognosy ; molecular modelling ; cell biology ; pharmacology..

Main fields of research

Synthesis; Chemical diversity and originality ; Chemical biology ; Cancer/inflammation ; Central nervous system ; rare and neglected diseases.

Scientific environment

- Laboratory of Excellence 'Centre de Recherche du Médicament - MEDALIS' ;
- RTRA Chemistry (http://www.icfrc.fr/);
- Pole de Compétitivité Innovation Thérapeutique ;
- Chimiothèque Nationale (http://chimiotheque-nationale.enscm.fr/) and TGIR Chemical Biology ;
- ANR and 7th PCRD programmes.

Staff present on June 30, 2011

CNRS : 1 DR1 ; 6 DR2, 6 CR1, 1 IR1, 1 IR2, 2 AI, 4 T
UdS : 3 PREX, 2 PUPH1, 1 PUPH2, 2 PR2, 11 MC, 1 IR (and 3 associated assistant professors)
That is : 32 tenure *scientist* positions (12 CNRS, 1 INSERM, 19 Université de Strasbourg), 8 engineers, technicians and administrative assistants CNRS, 1 engineer UdS; 18 doctorants, 13 post-doctorants, 8 temporary positions and 3 associated assistant professors. Total : 83 people.

Scientific production – Evolution

	2003-2007*	**2007-2011****
Publications	169	222
Mean impact factor	3,54	4,44
patents	14	15
Conferences and seminars	178	212
PhD theses	19	27
ANR contracts	10	21

*from 1st january 2003 to 30 june 2007 ; **from 1st january 2007 to 30 june 2011

Several molecules with original mechanisms of action ; licenced technologies ; 1 molecule in Phase II clinical trials for Alzheimer's disease.

Budget

Salaries: CNRS : 1564264 €/an University: 1043250 €/an
Funds : CNRS : 78684 € HT/an *ie 3259 € HT / scientist / year*
University : 105145 € HT/an *ie 3002€ HT / scientist / year*
Industry contracts 2007-2011 (average): 500 000 €/year ;
Public contracts 2007-2011 (average): 1 000 000 €/an

Summary table – quantitative data 2007-2011, per Team

	Team 1 Hibert/Haiech	Team 2 Bourguignon	Team 3 Mann/Suffert	Team 4 Rognan	Team 5 Lobstein	Support (shared)	TOTAL research
Personnel							
Teaching scientists (tenure)	7	0	1	4	7		19
Scientists (tenure)	3	3	4	1	1	1	13
Assistants, engineers (tenure)	1	1	1	0	1	5	9
Habilitation	8	3	3	3	6	1	24
Bonus (PEDR/PES)	1	0	0	0	3	4	4
FTE research	6,5	3	4,5	3	4,5		21,5
Quantitative results							
Publications	64	16	31	41	70		222
Publis as main authors	29	8	22	26	37		122
Patents	5	0	6	0	4		15
Invited conferences	40	1	3	17	27		88
Invited seminars	39	17	30	12	36		124
Mean impact factor	4,53	5,36	4,97	4,24	3,1		4,44
Nbr of publications per FTE	9,85	5,33	6,88	13,66	15,55		10,25
Non productive scientist	0	0	0	0	0		0
Nbre of ANR contracts	9	7	1	4	0		21
Other CFP	12	6	6	6	1		31
European projects	4	0	0	2	1		7
Industrial contracts	7	1	2	5	17		32
Funds 2007-2010							
CNRS	92912 €	43436 €	68420 €	47438 €	60663 €		312869 €
University	152910 €	43158 €	65349 €	73165 €	103410 €		420347 €
Industry contracts	251030 €	80014 €	40500 €	401000 €	737172 €		1509716 €
Public contrats	2199313 €	894746 €	540542 €	379219 €	182649 €		4196469 €
Team leader H point	MH 25 JH 35	JJB 26	JS 24	DR 28	AL 16		-
Education responsibilities							
UE Master	18			1	3		22
Masters/ Ecole doctorale	1						1

PARTIE 1

RESULTATS ET AUTO-EVALUATION

I- RESULTATS ET AUTO-EVALUATION DE L'UNITE

I.1. Rapport scientifique

I.2. Organigramme fonctionnel détaillé

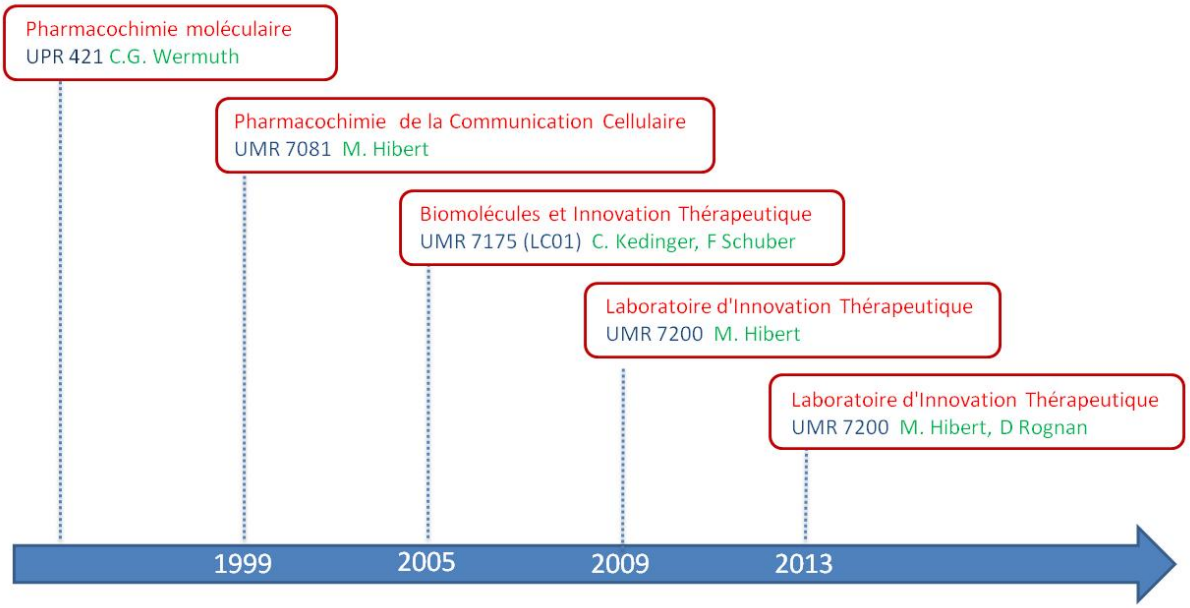
I.3. Liste des publications et productions

I.1. Rapport scientifique

I.1.1. Activités scientifiques de l’Unité

I.1.2. Auto-évaluation

I.1.3. Analyse des moyens de l’Unité


Pharmacochimie moléculaire
UPR 421 C.G. Wermuth
Pharmacochimie de la Communication Cellulaire
UMR 7081 M. Hibert
Biomolécules et Innovation Thérapeutique
UMR 7175 (LC01) C. Kedinger, F Schuber
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
UMR 7200 M. Hibert
Laboratoire d'Innovation Thérapeutique
UMR 7200 M. Hibert, D Rognan
1999
2005
2009
2013

I.1.1. Activités scientifiques de l'Unité

Historique de l'Unité

L'UMR7200 a été créée au 1er janvier 2009 sous l'intitulé « Laboratoire d'Innovation Thérapeutique » (L.I.T.) et la Direction de Marcel Hibert. Il s'agit en fait de la relabellisation du Laboratoire de Pharmacochimie créé par le Professeur Camille Wermuth et dont la direction a été transmise en 1999 à Marcel Hibert sous le label CNRS UMR7081. Cette Unité a été notée comme excellente en 1999 et 2004 par les comités d'évaluation du CNRS et de l'Université. A la demande de M Larrouturou, après leur labellisation, les quatre UMR du campus d'Illkirch ont accepté de fusionner pour créer en 2005 le premier Laboratoire Commun du CNRS (LC01 – UMR7175 ; direction Claude Kedinger) à l'interface chimie-biologie. Notre Unité en est devenue un Département. Cette expérience s'est cependant révélée contre-productive pour diverses raisons (départ de M Larrouturou ; difficulté du rattachement à deux Départements du CNRS ; manque de synergie entre les équipes) et les quatre laboratoires ont souhaité reprendre leur autonomie, avec l'accord des tutelles. Quatre UMR ont été reformées à Illkirch en 2009, sur des contours légèrement recomposés.

Le projet de laboratoire présenté en 2009 comptant initialement 8 équipes a été recomposé en cinq équipes pour prendre immédiatement en compte les recommandations de l'AERES (section Sciences de la Vie). Cette réorganisation a été saluée par l'AERES dans son rapport et approuvée par le CNRS et l'Université de Strasbourg. Elle a conduit à une excellente ou très bonne évaluation des équipes établies (A+ : D Rognan, A : M Hibert, J Suffert, JJ Bourguignon) et à une évaluation B pour l'équipe A Lobstein émergente ce qui a conduit à une note globale finale A pour nos tutelles. L'organigramme de l'UMR est donné en page 7.

Nous avions alors vivement regretté les conditions et les critères de cette première vague d'évaluation de l'AERES. Nous apprécions de constater que le processus a très significativement évolué depuis.

Notre UMR7200 est membre du RTRA Chimie (Frontier Research in Chemistry ; Directeur Thomas Ebbessen) et trois de ses équipes appartiennent à MEDALIS, Laboratoire d'excellence « Médicament » labellisé en 2011 (Directrice Sylviane Muller). Nous sommes rattachés au Collégium Vie et Santé de l'Université de Strasbourg et émargeons aux Ecoles Doctorales Sciences Chimiques et Vie et Santé.

Projet scientifique de l'unité sur la période 2007-2011

Depuis 14 ans, notre UMR rassemble des chercheurs partageant la même vision scientifique et les mêmes valeurs, ce qui en fait sa cohésion, sa force et son efficacité à travers le temps.

Vision :

Créer sur des valeurs communes un laboratoire ambitieux, performant et attractif pour découvrir des molécules permettant de comprendre le Vivant dans sa complexité et d'ouvrir des perspectives thérapeutiques originales.

Projet scientifique 2007 :

Par la synergie de ses compétences en chimie de synthèse, chimie thérapeutique, chémo-bio-informatique, biophysique, pharmacognosie, pharmacologie et physiopathologie, notre Unité souhaitait contribuer à la compréhension du Vivant en s'appuyant sur la connaissance des génomes pour rationaliser et accélérer le passage des gènes à l'outil de recherche pharmacologique et progresser vers le candidat-médicament.

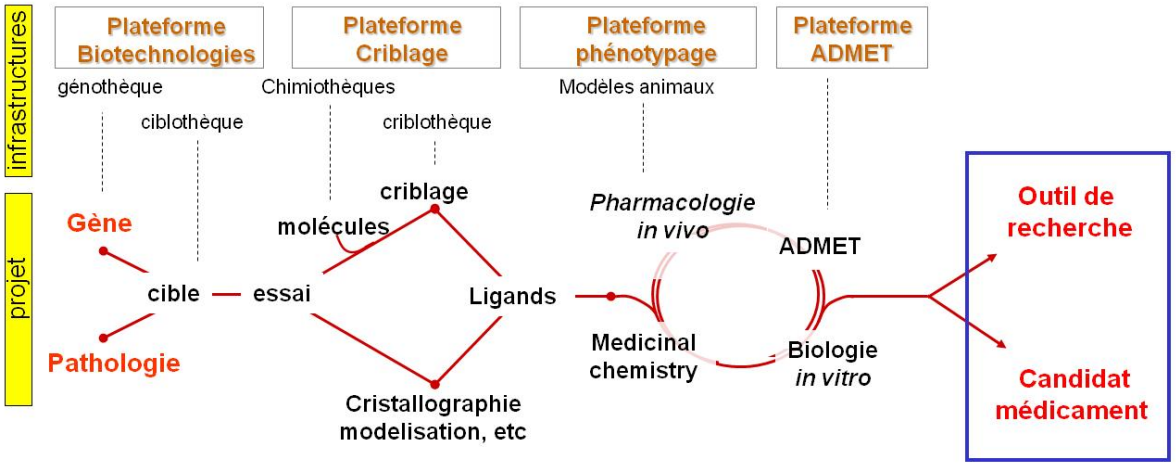
A des fins d'efficacité, nous nous sommes focalisés sur notre domaine de compétence principal, à savoir le système de transfert du signal cellulaire et plus particulièrement les récepteurs couplés aux protéines G et les systèmes de signalisation connexes. Les principaux champs thérapeutiques explorés sont le système nerveux central (douleur, attachement), l'inflammation (asthme et bronchopneumopathie chronique obstructive-BPCO), le cancer (cellules souches cancéreuses) et des maladies rares ou négligées.

Politique scientifique

Notre laboratoire joue la carte de ***l'interface et de l'intégration Chimie-Biologie***. Nous sommes convaincus que cette intégration est nécessaire pour mener à bien sur de longues périodes des projets ambitieux relevant de ce que l'on nomme aujourd'hui 'chemical biology' et que nous développons ensemble depuis 1997.
Dès 2006, nous avons tenté de pousser l'expérience jusqu'à intégrer au sein de la même Unité des chimistes, des biophysiciens et des biologistes pour consolider les stratégies et les projets initiés ensemble depuis 1997 au sein des IFR, génopoles, pôles de compétitivité et Laboratoire Commun. En 2009 nous avons étendu notre périmètre et notre pluridisciplinarité en intégrant le Dr Nelly Frossard, DR Inserm, spécialiste de pharmacologie *in vivo* et ses collègues cliniciens-chercheurs. Nous couvrons donc sur certains projets l'ensemble des compétences depuis les biotechnologies, le design, la synthèse, l'étude biophysique et l'étude sur des modèles *in vivo* en relation avec des échantillons humains.
Ce large spectre d'activités, peu répandu en France, nous place en position de force pour répondre aux défis actuels de la chimie médicinale ('chemical biology') moderne.

Malgré les difficultés de gestion d'un laboratoire d'interface chimie-biologie vis-à-vis des tutelles (CNRS/Inserm ; Institut de Chimie/Institut des Sciences Biologiques ; Ecole Doctorale des Sciences Chimiques/Ecole Doctorale Vie et Santé ; etc.), l'intégration s'est révélée être une réussite puisque des concepts et des composés très innovants ont été produits au cours du quadriennal et que nos performances ont été très significativement améliorées (voir ci-après).

Chaque équipe du Laboratoire a réparti son activité selon deux axes :
i) faire progresser sa propre discipline à travers des ***développements méthodologiques*** ;
ii) contribuer chaque fois que possible à des ***projets intégrés*** selon le schéma ci-dessous.



Stratégie et environnement du Laboratoire

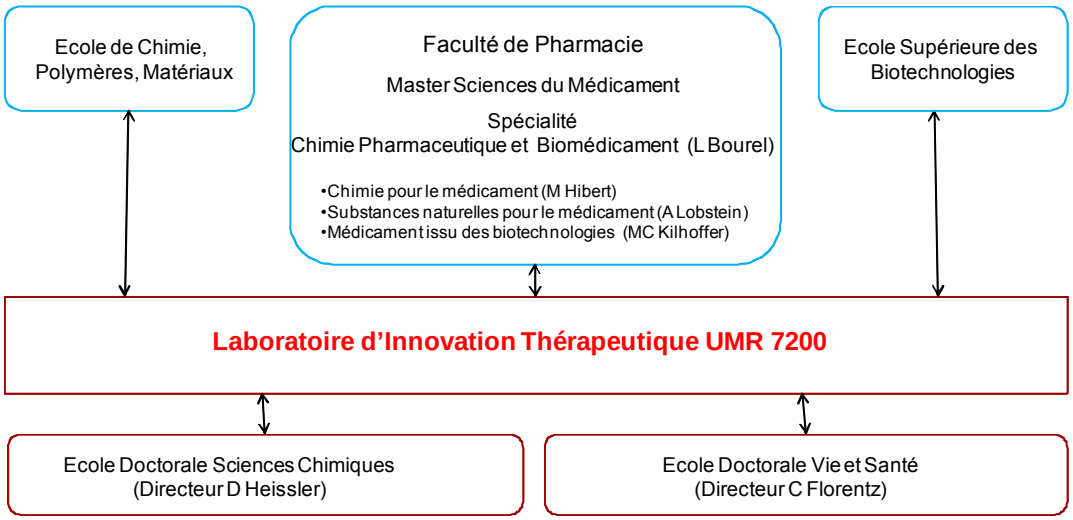
Nous avons par ailleurs largement contribué à mettre en place les infrastructures de recherche locales ou nationales nécessaires à la mise en œuvre efficace de nos projets. Nous avons notamment organisé l'externalisation et la labellisation des plateformes Chimiothèque et Criblage qui sont ainsi devenues une Unité Mixte de Service sous la direction de Pascal Villa (PCBIS : UMS3286). Nous avons également contribué à la mise en place d'une plateforme d'ADMETox (TechMed^{ill} ; direction JL Galzi) nécessaire à l'étude pharmacocinétique de nos molécules.

Le laboratoire a réussi à produire un portfolio de projets pour maintenir l'équilibre entre ***projets émergents / projets consolidés / projets avancés*** d'une part***, Recherche fondamentale / recherche finalisée*** d'autre part. La prise de risque a été encouragée et calculée.

Enfin, chaque fois que l'occasion se présente, nous ne manquons jamais de valoriser nos recherches à travers la prise de brevets, le transfert de licences et la création d'entreprises avec un dynamisme et une efficacité particulière.

Adossement Masters et Ecoles doctorales

Notre Unité est en parfaite adéquation avec l'offre pédagogique de notre Université dans le domaine du Médicament. Elle en constitue un des axes forts. Nos enseignants-chercheurs ont été très actifs et très créatifs dans la réforme LMD en créant des spécialités, des parcours et des UE couvrant tout le champ de la découverte de molécules bioactives. Nous terminerons cette restructuration en clarifiant encore l'offre de formation dans les nouvelles maquettes de masters. Sous la coordination du Pr Line Bourel (UMR7199), nous proposons en effet dans le cadre du Master Sciences du Médicament une spécialité "Chimie Pharmaceutique et Biomédicament" qui a pour objectif de former des cadres de l'industrie pharmaceutique possédant la compétence n°1 répertoriée par le LEEM dans le domaine de la recherche de nouvelles substances actives. Elle a pour but de préparer ces cadres à la conception de médicaments et d'outils thérapeutiques innovants, au travers de l'étude de leur obtention (synthèse, extraction, bioproduction) et de leurs interactions avec leur environnement (cible, solvant, membranes, biomolécules…). Dans une moindre mesure, cette spécialité permettra aussi au futur cadre d'acquérir une partie des compétences 2 répertoriées par le LEEM (développement industriel), 3 (développement analytique), 6 (production industrielle), 7 (qualité) et 8 (affaires réglementaires et enregistrement), et de se positionner globalement dans les étapes précoces du cycle de vie du médicament. Cette spécialité n'existait pas en tant que telle dans la précédente offre de formation (OF 2009-2012). L'offre était éparpillée sur plusieurs masters, dans plusieurs composantes et n'était pas assez lisible. Cette spécialité, portée par la Faculté de Pharmacie, formera désormais les futurs cadres à la découverte des substances actives, et repose maintenant sur un socle commun d'unités d'enseignement fondamentales et professionnelles. Comme les origines des subtances actives sont triples (synthèse, substances naturelles et biotechnologies), nous affichons trois parcours coordonnés par des enseignants-chercheurs de notre UMR : « Chimie pour le médicament » (M Hibert), « Substances naturelles pour le médicament » (A Lobstein) et « Médicament issu des biotechnologies » (MC Kilhoffer). Pour les étudiants en situation de choix, ces trois parcours correspondent à des formations initiales ou des sensibilités différentes. Ils leur donnent clairement l'idée de ce à quoi ils vont être formés et du type de métier qu'ils pourront exercer avec cette formation. L'adossement recherche sur nos équipes est parfaitement cohérent tant en ce qui concerne la formation LMD que pour les Ecoles Doctorales. Notre expérience industrielle (responsabilités en entreprises ; responsabilités au sein d'ARIIS ; création de start-up) est également garante de l'adéquation de la formation aux débouchés.

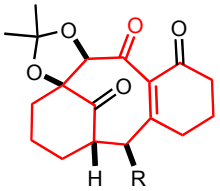


Bilan scientifique en bref : résultats marquants

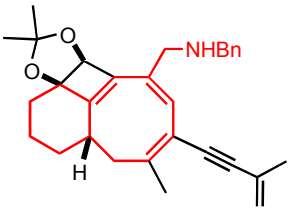
L'activité scientifique de l'Unité est présentée en détails selon la granulométrie des équipes dans le § I.2. Nous ne présenterons ici à titre d'exemple que quelques résultats marquants pour illustrer les quatre composantes principales de notre activité.

- ***Des molécules originales, diverses, utiles***

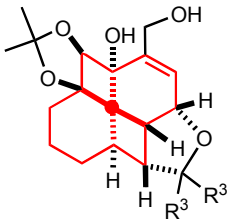
Il est de plus en plus difficile de trouver des molécules biologiquement actives et spécifiques du fait de la nature complexe des systèmes biologiques actuellement étudiés (interfaces protéine-protéine ; modulateurs allostériques ; etc.). Il nous semble donc important de continuer à développer des stratégies et des méthodes pour produire des molécules originales, sophistiquées, diverses. Les chimistes et pharmacognostes du laboratoire ont apporté une contribution importante à cet axe de recherche en ouvrant l'accès à de nouvelles molécules d'origine naturelle (A Lobstein), en développant des nouvelles voies de synthèse de polycycles azotés (hydroformylation revisitée : A Mann) ou de dérivés hétéroaromatiques (JJ Bourguignon), en développant des stratégies élaborées de synthèse sur phase solide (M Hibert, D Bonnet). A titre d'illustration, nous mentionnerons ici les travaux remarquables de l'équipe de Jean Suffert qui a préparé de nombreuses structures polycycliques très sophistiquées (cyclooctatriènes, fenestranes, fenestradiènes) par de nouvelles séquences en cascade *de cyclocarbopallation 4-exo-dig.* Des structures que l'on pensait jusqu'alors inatteignables ont été produites (par ex. carbone quaternaire sp3 tête de pont, fortement déformé).



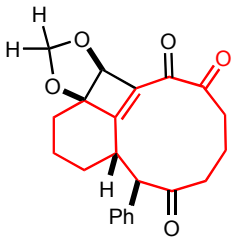
Taxanes analogues



Cyclooctatriènes



fFenestrènes

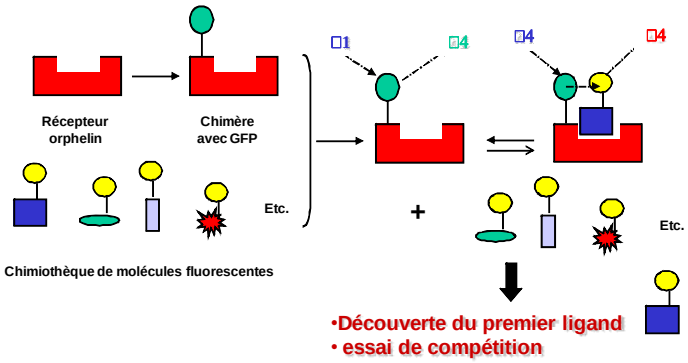


Squelette Briantheïne

Cette chimie ouvre actuellement des perspectives thérapeutiques très prometteuses en donnant un accès facile et élégant aux taxanes (squelette du Taxol et de ses dérivés). **ACL85, ACL94, ACL98.**

- ***Des méthodes originales***

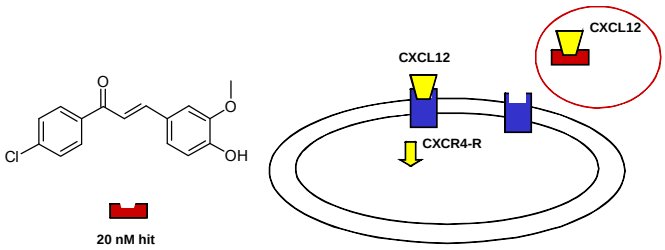
Nous nous attachons à développer des stratégies et des méthodes originales pour lever les verrous technologiques importants qui freinent la recherche dans notre champ d'action. Nous essayons par exemple *d'accélérer la découverte* de molécules actives tout en *réduisant les coûts*. Ainsi, l'équipe de Didier Rognan a mis au point plusieurs stratégies pour rendre possible et efficace le *criblage virtuel* de ligands contre une cible ou de cibles contre un ligand. Sa réputation dans le domaine est au premier plan international. **ACL121, ACL122, ACL135**. A l'autre extrémité du process, Nelly Frossard a développé des *biomarqueurs ainsi que des modèles animaux « rapides »* pour accélérer l'étude de composés dans des modèles d'inflammation des voies aériennes. **ACL38**. Nous avons enfin beaucoup investi dans une stratégie de *désorphelinisation* de cibles nouvelles. Nous avons pour cela conçu et synthétisé des chimiothèques de ligands fluorescents universels (D Bonnet, M Hibert) que nous criblons par transfert de fluorescence (JL Galzi) ou par anisotropie de fluorescence (J Haiech) sur des cibles orphelines, membranaires ou purifiées.



Nous pouvons ainsi découvrir les premiers ligands orthostériques de récepteurs orphelins (par ex. Apeline ; **ACL12**) ou des sondes modulatrices allostériques d'enzymes (par ex. la calmoduline ; **ACL5**) permettant d'explorer des fonctions moléculaires et physiologiques jusqu'alors inconnues. Cette stratégie a permis de lever un verrou important pour la valorisation du génome. Elle ouvre des voies de recherche fondamentale passionnantes et a conduit au dépôt de 3 brevets licenciés ainsi qu'à la création d'une société (Domain Therapeutics).

- ***Des concepts originaux***

La chimie développée, les stratégies et méthodes imaginées et validées nous donnent un avantage compétitif remarquable en recherche fondamentale pour découvrir de *nouveaux concepts scientifiques et thérapeutiques*. A titre d'exemple nous ne mentionnerons ici que les avancées dans le domaine des Récepteurs Couplés aux Protéines G. Nous avons ainsi découvert les premiers *chaperons pharmacologiques agonistes* non internalisants qui permettent d'activer des récepteurs mutants internalisés et inactivés (récepteur de la Vasopressine, M Hibert ; **ACL28**). Dans une autre étude, une analyse fine des résultats de criblage a permis d'identifier les premiers *modulateurs allostériques 'aiguilleurs',* silencieux mais capables de rediriger la voie de signalisation induite par le ligand endogène (récepteur des neurokines ; JL Galzi ; **ACL35, ACL57**). Enfin une autre étude a conduit à la découverte des premiers *« neutraligands »,* petites molécules se fixant au ligand endogène plutôt qu'à son récepteur et inhibant son action pharmacologique (N Frossard, JL Galzi ; **ACL38**).



Outre le fait que ces neutraligands de chimiokine sont des petites molécules simples capables d'inhiber une interaction protéine-protéine, leur capacité à bloquer les hormones ou les neurotransmetteurs plutôt que leurs cibles ouvre une perspective thérapeutique tout à fait originale. Nous avons déjà exploité cet avantage en démontrant une très forte activité *in vivo* de ces molécules dans un modèle d'inflammation respiratoire (Nelly Frossard). Le potentiel du projet est très élevé puisque le concept peut être étendu à toute la famille des chimiokines avec des applications dans les domaines de l'inflammation et du cancer.

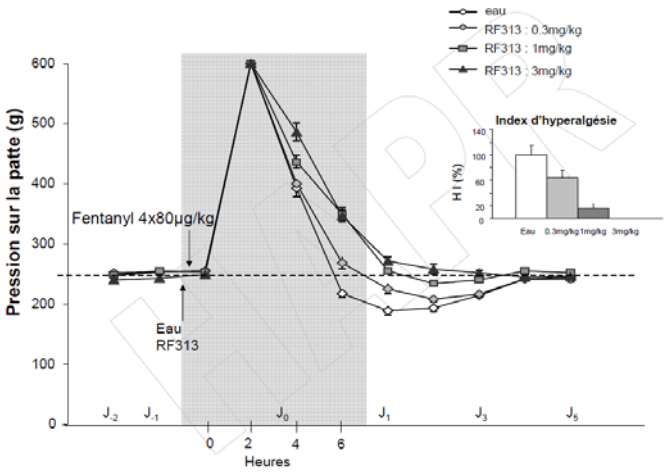
- ***Des thérapies originales***

Au-delà des développements méthodologiques et des projets de recherche fondamentale, nous nous engageons chaque fois que cela nous semble pertinent dans des projets à visée thérapeutique. Ce quadriennal a vu la confirmation des importantes découvertes du quadriennal précédent avec notamment la poursuite de l'étude clinique du ***Minozac*** qui est

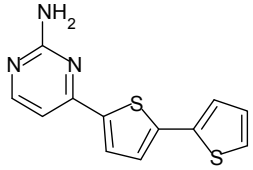
actuellement en *Phase II pour la maladie d'Alzheimer* (J Haiech, JJ Bourguignon, M Hibert ; développé par Elan Pharmaceuticals). Nos autres contributions plus récentes sont nombreuses, originales et importantes :

- Dans le domaine du cancer, des analogues de flavaglines présentent des activités anticancéreuses, cardio- et neuroprotectrices spectaculaires et ont été brevetés (L Desaubry ; **BRE7**). Par ailleurs, une molécule qui *élimine spécifiquement les cellules souches cancéreuses* dans le microenvironnement hypoxique de la tumeur a été identifiée et brevetée en ouvrant la voie à d'importantes recherches mécanistiques et thérapeutiques (MC Kilhoffer, J Haiech ; **BRE5**).
- Dans le domaine des **RCPG**, nous avons déjà cité la découverte des neutraligands et leur activité dans un modèle d'*asthme* à une concentration de 0,01 mg.kg (N Frossard, M Hibert ; **ACL38**) ; Nous avons découvert les premiers agonistes des récepteurs de l'apeline et montré leur activité dans des modèles *d'hypertension* (D Bonnet, M Hibert ; **ACL12**) ; des agonistes du récepteur TGR5, un RCPG activé de façon physiologique par les acides biliaires, ont été identifiés à partir de substances naturelles (A Lobstein ; **ACL212**), avec des applications dans le traitement *du diabète et de l'obésité* ; des agonistes du récepteur de l'ocytocine ont été développés (M Hibert ; **ACL13**) avec un potentiel dans le traitement de *l'autisme* ; enfin nous mettrons en exergue cinq antagonistes sélectifs du récepteur NPFF1 qui ont été identifiés avec des affinités nanomolaires (JJ Bourguignon). Testés *in vivo* à une dose unique de 0.5 mg/kg i.p., ces composés sont capables de bloquer efficacement l'hyperalgésie induite par l'administration répétée d'analgésiques opiacés (OIH). Le composé RF313 est également le premier antagoniste NPFF1 efficace par voie orale sur l'OIH. Deux brevets sont en cours de dépôt, 3 autres suivront d'ici fin 2011.

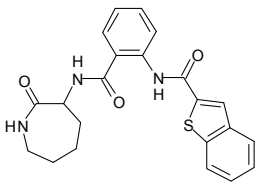
Effet-dose du RF313 :
(1 x 0.5 mg/kg, voie orale) sur l'hyperalgésie induite par l'administration de 4 bolus de fentanyl



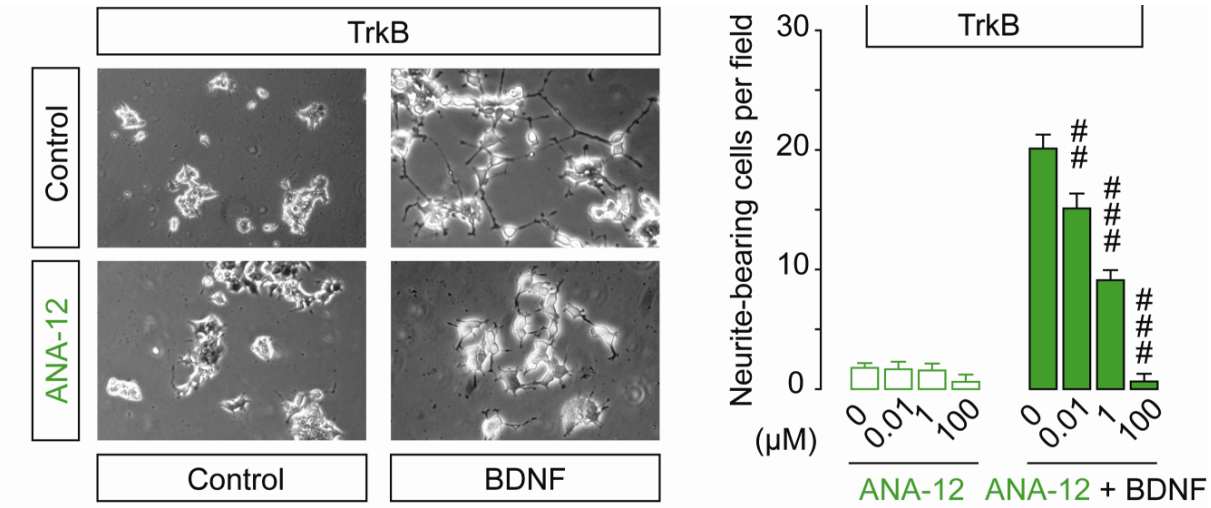
- Par criblage virtuel (Didier Rognan) de diverses cibles d'intérêt thérapeutique (récepteur CCR5, récepteur TrkB, Protéine PrPsc du prion, NAD+ glycohydrolase du schistozome) plusieurs molécules biologiquement actives ont été identifiées dont certaines sont en développement préclinique: A6 (anti-prion) et ANA-12 (antagoniste TrkB ; antidépresseur et anxiolytique).



A6



ANA-12



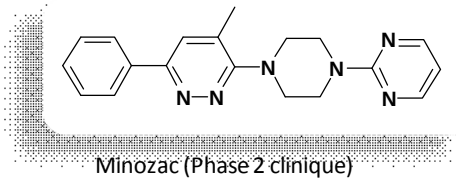
ANA-12 est le premier antagoniste non-peptidique connu du récepteur TrkB. Il ouvre un champ d'investigation considérable aux neurobiologistes et une approche nouvelle du traitement des troubles de l'humeur et des douleurs chroniques en ciblant directement l'inhibition de la croissance neuronale. **ACL 117**

Valorisation de la recherche

L'activité de valorisation de l'Unité est présentée en détails selon la granulométrie des équipes dans le § I.2. Nous ne présenterons ici à titre d'exemple qu'un bref résumé des actions de transfert technologique les plus marquantes.

Notre laboratoire démontre depuis plusieurs années une très forte activité de valorisation.

Les brevets licenciés : Pour rappel nous mentionnerons ici les 14 brevets 2004-2007 dont 6 licenciés. Nous avions ainsi notamment codéveloppé un composé anti-Alzheimer, le ***Minozac,*** en partenariat avec l'Université de Chicago. Ce composé a été breveté et licencié à Transition Therapeutics pour le prédéveloppement clinique et à NeuroMedix pour la Phase 1 clinique. Au cours du quadriennal 2007-2011, le développement a progressé puisque le produit a été licencié à Elan Pharmaceuticals qui pilote actuellement la ***Phase 2 clinique***. Une « Continuation » du brevet initial vient d'être obtenue aux US (U.S. Patent Number: 7,888,357 ; Date Issued: February 15, 2011).



Minozac (Phase 2 clinique)

Quinze nouveaux brevets ont été déposés au cours du quadriennal 2007-2011 et trois supplémentaires sont en cours de dépôt. Des accords de licence sont en cours de négociation avec des industries pour deux d'entre eux. Le travail se poursuit en interne sur trois autres inventions qui présentent un très fort potentiel de valorisation.

Les licences logiciels : trois licences logiciels (D Rognan) dans le domaine de la modélisation moléculaire ont été transférées à des sociétés pharmaceutiques de premier plan.

La création de sociétés : Avant 2007, plusieurs sociétés avaient été cofondées par les chercheurs permanents ou issus du laboratoire, dans le prolongement de leur activité :

- Euroclide (M Hibert, en collaboration avec J.L. Galzi et F. Pattus). Criblage de chimiothèques fluorescentes sur RCPG
- Slowave (J.J. Bourguignon). Développement de ligands du récepteur du gamma-hydroxybutyrate (GHB).
- Neuro3D (JJ Bourguignon). Développement de molécules actives dans le SNC
- Prestwick Chemical (CG Wermuth). Prestation de service pour optimisation de composés actifs.
- Greenpharma (P Bernard ; Orléans). Criblage de substances naturelles à des fins cosmétiques et thérapeutiques.
- Idealp Pharma - Département de Cheminformatique (D Rognan).

Slowave, Neuro3D et Idealp Pharma ont disparu depuis pour des raisons diverses.
Prestwick et Greenpharma restent des références dans leurs domaines et se développent.

Euroclide a été reprise par Faust Pharmaceuticals qui s'est récemment repliée sur la technologie que nous leur licencions en se rebaptisant ***Domain Therapeutics***. Les licences et contrats de partenariats ont été renégociés par FIST. Deux importants contrats avec des groupes pharmaceutiques ont été remportés par la société ce qui devrait prochainement rapporter les premiers dividendes significatifs au CNRS, à l'Université et aux inventeurs.
Phytodia (A Lobstein) a été créée en 2006 en partenariat avec Johan Auwerx (IGBMC) et A Wagner (UMR7199) pour la découverte de molécules anti-diabète d'origine naturelle. Elle consolide actuellement son activité.

Globalement, notre activité de recherche fondamentale continue à produire des technologies et des produits que nous valorisons avec efficacité, pragmatisme et dynamisme.

Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique

Le détail est donné selon la granulométrie des équipes dans le § I.2. et dans les Annexes III.1. et III.2.1. Nous ne présenterons ici à titre d'exemple qu'un bref résumé de nos activités d'enseignement et de nos actions de diffusion de l'information et de la culture.

Enseignement :
21 des 32 permanents de notre UMR sont des enseignants-chercheurs fortements impliqués dans la création et la gestion d'une vingtaine d'UE, de quatre parcours ou spécialités et d'une Ecole Doctorale (voir Annexe III.1.).
Ils animent ou coordonnent 14 offres de Formation continue (Annexe III.2.1.).
Ils assurent enfin de nombreuses responsabilités pédagogiques dans leurs établissements de rattachement.

Diffusion de l'information scientifique vers le grand public :
Notre activité de recherche à la frontière entre la chimie et la biologie ainsi que ses retombées thérapeutiques nous amènent à être très sollicités pour participer à des actions de diffusion de la culture scientifique, ce que nous faisons avec plaisir et un écho certain tant au niveau local que national. Nous citerons à titre d'exemples :

- ✓ Ouvrages scientifiques
- ✓ Interventions télévisées (France 2, France 3, Alsace 20) ;
- ✓ Intervention radiophonique (France Inter) ;
- ✓ Articles dans la presse
- ✓ Séminaires grand-public ('Jardin des sciences', Strasbourg; 'Amphis du Savoir', Poitiers; 'Université de tous les Savoirs', Paris ; Inserm, Semaines de la science) ;
- ✓ Colloques Sciences et Sociétés ;
- ✓ Rencontres CNRS Jeunes, Science et Citoyens', Poitiers;
- ✓ Vulgarisation dans le cadre de l'Année Internationale de la Chimie (Lycées) ;
- ✓ Actions CNRS ('1000 chercheurs vous parlent d'avenir', Paris Panthéon 2010 ; 'mardi du CNRS' Strasbourg ; Accueil national des entrants de l'INC, 2009 ; Le Vaisseau - UIC Est)
- ✓ Rencontres interdisciplinaires (club Philoctetes ; revue de l'Université 'Savoirs'; Musée d'Art Contemporain du Val de Marne ; etc.)
- ✓ Année de la Chimie ('La Chimie Partout'; 'La chimie dans tous les sens')
- ✓ Comité éditorial de Biofutur et Médecine&Science
- ✓ Comité scientifique des opérations Innovation santé 2015 en 2007 et innovation santé 2025 en 2009-2010 avec le LEEM
- ✓ Forum des jeunes chercheurs (Dijon, Strasbourg)
- ✓ Ambassade de France en Belgique : "La formation doctorale en France. Exemple de l'université de Strasbourg".
- ✓ Réseau des écoles doctorales de chimie Redoχ
- ✓ Rencontres Master, Université de Strasbourg
- ✓ Une trentaine d'actions par Serge Dumont (films primés, conférences émissions télé et radio) dans son activité parallèle d'étude des gravières régionales.

I.1.2. Auto-évaluation

L'auto-évaluation est présentée en détails selon la granulométrie des équipes dans le § I.2. Nous ne présenterons ici qu'une analyse brève plus globale. Des indicateurs détaillés sur lesquels nous nous sommes appuyés pour nos analyses sont également donnés en Annexe 5, § III.5.

Positionnement national et international

Le cœur de notre projet scientifique consiste depuis 1997 à mettre en place un partenariat étroit entre chimistes et biologistes pour contribuer à comprendre le Vivant et soigner le Vivant. Pour cela nous avons intégré progressivement au sein d'un même laboratoire les diverses compétences nécessaires. Chaque équipe tente de rester à la pointe de sa discipline tout en développant une culture et une pratique d'interface pour mieux travailler en partenariat.

Au niveau national, il nous semble que peu de laboratoires se positionnent aussi résolument à cette interface en intégrant à un tel degré chimie et biologie. Nous pouvons ainsi nous prévaloir d'un bilan scientifique très positif, en nette progression par rapport au quadriennal précédent avec une *augmentation de 30% du nombre de publications et un facteur d'impact moyen passant de 3,54 à 4,44 ce qui nous positionne dans le top 10% des laboratoires français dans notre spécialité (voir Indicateurs et Annexe 5, §III.5.). Par ailleurs nous avons obtenu 21 ANR et 31 contrats par Appels à Projets ce qui confirme notre performance scientifique.*

Le bilan en termes de valorisation nous semble également notable avec la consolidation de start-up créées, la progression d'un candidat médicament en phase 2 et des nouveaux brevets concernant des inventions très prometteuses (inhibiteurs spécifiques de cellules souches cancéreuses, composés anti-hyperalgésiques, inhibiteurs de TrkB, etc.).
Notre laboratoire joue également un rôle de premier plan au niveau national en termes de structuration et d'animation scientifique dans les domaines de la 'Chemical Biology' et de la chimie médicinale. Nous avons ainsi co-créé un GDR Chemoinformatique (A Varnek, D Rognan) et valorisé le patrimoine chimique en créant et en animant la Chimiothèque Nationale (M Hibert). Sur le modèle mis en place à Illkirch, nous avons fait la promotion de la stratégie de criblage en milieu académique et nous avons structuré les infrastructures correspondantes au sein d'une Très Grande Infrastructure de Recherche nationale (Chemical Biology FR-Openscreen). Nous avons également coordonné un Programme Interdisciplinaire Innovation Thérapeutique qui s'est révélé très fructueux. Nous participons enfin activement à la réflexion stratégique menée conjointement par les représentants de la recherche publique et les industries du médicament dans le cadre de l'Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé (ARIIS).

Au niveau international, le positionnement de certaines de nos équipes est également excellent, notamment dans leur discipline propre (synthèse, modélisation et chémoinformatique). La concurrence est plus difficile en Chemical Biology ou en Chimie Médicinale alors même que nous sommes souvent leaders pour faire émerger des nouveaux concepts ou des stratégies innovantes. Notre participation à des comités d'évaluation

internationaux nous a permis de constater qu'il est beaucoup plus facile de construire et de gérer une équipe pluridisciplinaire chimie-biologie dans certains pays où l'environnement est plus stable et moins cloisonné. Nous tenterons d'améliorer notre visibilité en espérant que l'évolution du contexte français nous sera favorable. Globalement notre performance nous semble cependant très bonne. Il est par exemple à noter que nous avons participé à 7 projets européens au cours du quadriennal, donné sur invitation 88 conférences et organisé plusieurs rencontres internationales dont une Gordon Conférence ce qui doit nous placer au premier plan des équipes françaises dans notre domaine d'activité.

En termes de structuration de la recherche, nous avons été parmi les pionniers en Europe de l'introduction de la stratégie de criblage en milieu académique à des fins de recherche fondamentale et appliquée. Cette position est reconnue par les treize pays européens avec qui nous construisons sur le modèle français l'infrastructure ESFRI EU-OPENSCREEN Chemical Biology inscrite dans la Roadmap stratégique européenne du 7ème PCRD (http://www.eu-openscreen.eu/).

L'excellence de notre recherche a été évaluée et reconnue à travers deux labellisations nationales :

- *le RTRA Chimie (directeur : Thomas Ebessen), seul RTRA labellisé en France, classé 14ème au classement ARWU-Subjects de Shanghai en 2010 ;*
- *la création en 2011 du Laboratoire d'Excellence (Labex) Médicament baptisé MEDALIS (coordinatrice : Sylviane Muller) dans le cadre du programme Investissement d'Avenir.*

Choix des thèmes de recherche

Chaque équipe représentée au laboratoire fait progresser les connaissances et les méthodes propres à sa discipline. Elle s'inscrit par ailleurs dans une dynamique collective autour d'axes de recherche pluridisciplinaires et transversaux. La thématique principale choisie début 2007 était l'étude des *récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) et des voies de signalisations connexes*. Il s'agissait de contribuer à la compréhension de mécanismes moléculaires élémentaires et de leur intégration dans des processus fonctionnels complexes. Les systèmes étudiés ont été choisis en fonction de leur représentativité d'une part, et de leur implication dans des pathologies intéressantes d'autre part. Les axes *système nerveux central, cancer et inflammation* avaient été privilégiés.
Le contrat a été rempli puisque toutes les équipes ont largement inscrit leur activité dans ce cadre ainsi que l'illustrent nos résultats (cf. § I.1.)

Les domaines des RCPG et de la signalisation cellulaire sont extrêmement compétitifs mais nous y avons déjà joué par le passé un rôle déterminant qui nous a donné une visibilité internationale. Au cours du quadriennal 2007-2011, nous avons de nouveau réussi à démontrer notre compétitivité dans ce domaine en faisant progresser les connaissances sur quelques mécanismes fondamentaux (allostérie, coopérativité, dynamique cellulaire, biomarquage) et notre créativité en faisant émerger des concepts, des technologies et des produits actifs innovants (cf. §I.1.).

Evolutions et leur motivation

Nous sommes restés globalement sur les axes annoncés sans changement important. On soulignera ici quelques évènements majeurs qui ont impacté et impacteront notre projet d'UMR.
On notera l'apport très positif du Dr Nelly Frossard qui nous a amené ses compétences en pharmacologie des voies aériennes. Son intégration a été une réussite en nous permettant de développer un projet RCPG/inflammation jusqu'au stade d'études *in vivo* très avancées. Elle contribue par ailleurs désormais à alimenter notre portfolio en cibles pharmacologiques validées, source de nouveaux projets. Elle codirigera l'équipe de Chimie-Biologie Intégrative.
Dans le domaine du cancer, le criblage phénotypique sur cellules souches cancéreuses correspondait à une *prise de risque forte* (J Haiech, MC Kilhoffer). Il s'est révélé très fructueux puisque nous disposons désormais d'un jeu de molécules inhibant différents types cellulaires et notamment les cellules souches initiatrices de tumeurs de manière spécifiques. Ces résultats préliminaires ouvrent des perspectives de recherche fondamentale et appliquées nouvelles et enthousiasmantes qui ont justifié un soutien accru de l'UMR et l'affectation d'un permanent chimiste au projet (Dr S. Mameri, Maître de Conférences).
L'équipe de Pharmacognosie renouvelle progressivement ses cadres (deux recrutements de Maîtres de Conférences), renforce ses équipements (LC/MS/RMN) et consolide ses axes de recherche autour du cancer et des maladies infectieuses, avec des molécules actives originales sur lesquelles travaillent déjà les chimistes. Cette équipe émergente très dynamique a atteint sa maturité.

Enfin, nous avons initié en 2010 le projet de Laboratoire d'Excellence Médicament **MEDALIS**, porté par Sylviane Muller, autour du cancer et de l'inflammation. Des crédits importants y seront affectés à des projets inter-équipes innovants. Nos projets 'Chimiokines', 'Cellules souches cancéreuses', 'RFamides' et 'Microfluidique' y trouvent déjà leur place et seront particulièrement soutenus à l'avenir.

Indicateurs (voir en complément la Partie 2-Formulaire Résultats et l'Annexe 5, § III.5.)

Bilan scientifique comparatif avec le quadriennal précédent

	2003-2006	**2007-2011**
Publications	169	222
Publications en auteur principal	-	122
Facteur d'impact moyen	3,54	4,44
Non-produisants	0	0
Brevets	14	15
Brevets licenciés	5	6
Conférences et séminaires	178	212
Thèses soutenues	19	27
Publis par ETPR	7,86	10,25
ANR financées	10	21
Autres AAP	6	31
Projets européens	3	7

Bilan scientifique quantitatif par équipes

Production	**Eq. 1 MH/JH**	**Eq. 2 JJB**	**Eq. 3 JS**	**Eq. 4 DR**	**Eq. 5 AL**	**TOTAL**
Publications	64	16	31	41	70	222
Publis auteur principal	29	8	22	25	37	122
Facteur d'impact moyen	4,53	5,36	4,97	4,24	3,1	4,44
Brevets	5	-	6	-	4	15
Conférences invitées	40	1	3	17	27	88
Séminaires invités	39	17	30	12	36	124
Publis par ETPR	9,85	5,33	6,88	13,66	15,55	10,25
Non-produisant	0	0	0	0	0	0
ANR financées	9	7	1	4	0	21
Autres AAP	12	6	6	6	1	31
Projets européens	4	0	0	2	1	7
Notoriété du responsable d'équipe (Points h)	MH 25 JH 35	JJB 26	JS 24	DR 28	AL 16	-

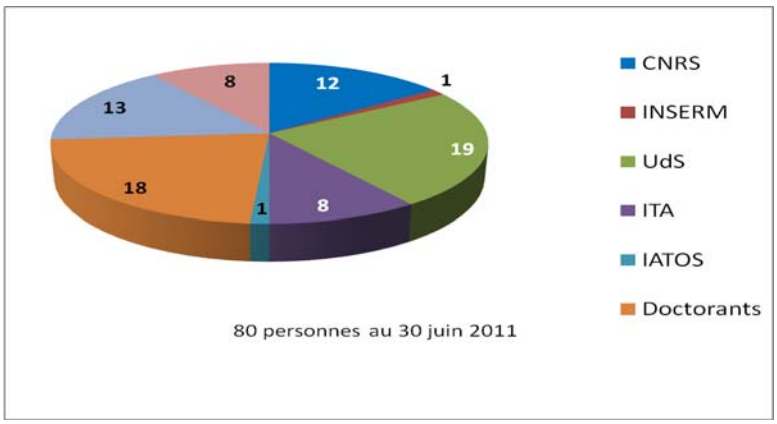
Bilan des financements par équipe

Moyens financiers 2007-2010 (€)	**Eq. 1 MH/JH**	**Eq. 2 JJB**	**Eq. 3 JS**	**Eq. 4 DR**	**Eq. 5 AL**	**TOTAL**
Part récurrent CNRS	92912	43436	68420	47438	60663	312869
Part récurrent Université	152910	43158	65349	73165	103410	437992
Contrats industriels	251030	80014	40500	401000	737172	1509716
Contrats institutionnels	2199313	894746	540542	379219	182649	4196469

1.1.3. Analyse des moyens de l'Unité

Moyens humains et personnels et évolution au cours du quadriennal

Caractérisation des personnels (au 30 Juin 2011)



Composition	Equipe 1 MH/JH	Equipe 2 JJB	Equipe 3 JS	Equipe 4 DR	Equipe 5 AL	Support Commun	TOTAL Hors support
Enseignants/cherch.	7	0	1	4	7		19
Chercheurs	3	3	4	1	1	1	13
ITA + IATOS	1	1	1	0	1	5	9
HDR ou équivalent	8	3	3	3	6	1	24
PEDR/PES	1	0	0	1	3		5
ETPR	6,5	3	4,5	3	4,5	-	21,5

Ressources humaines

Départs au cours du quadriennal :

- Prof R Anton (Pharmacognosie), en fin d'éméritat.
- Dr Gabrielle Pauli (PU-PH), pour départ en retraite.
- Claude Philippe, IE CNRS en biologie, a obtenu sa mutation vers l'Université de Nice.
- Philippe Chabert, IR CNRS que nous avions accueilli il y a 3 ans, sera transféré vers l'UMR7213 en octobre 2011, sur NOEMI.

Comme initialement prévu, nous avons externalisé la plate-forme de criblage PCBIS qui a obtenu le statut d'UMS3286 sous la direction de Pascal Villa. Christel Valencia y est rattachée à 100%. Bruno Didier et Claire Marsol restent affectés à notre UMR7200 avec mise à disposition de l'UMS3286 à hauteur de 50% et 20% respectivement.

Arrivées au cours du quadriennal :

- Le Dr Maria Zeniou a été recrutée comme Maître de Conférences sur un Poste Recherche ;
- Le Dr Nelly Frossard (DR Inserm, Pharmacologie) a rejoint notre UMR en début de quadriennal avec son équipe hospitalière, le Prof Romain Kessler (PU-PH) et le Dr Gabrielle Pauli (PU-PH) ;
- Nous avons recruté deux Maîtres de Conférences en Pharmacognosie en remplacement de promotion ou de départ en retraite. Il s'agit du Dr Catherine Vonthron-Sénecheau (2008) et du Dr Aurélie Urbain (2010) ;

- Un Maître de Conférences nommé à l'IUT de Strasbourg (chimie) a demandé à rejoindre notre UMR en 2009. Il s'agit du Dr Samir Mameri.
- Le CNRS (INC) nous a affecté une Technicienne en synthèse organique. Melle Séverine Schneider a été recrutée en 2010 et affectée à l'équipe de JJ Bourguignon.

En termes de recrutement de chercheurs CNRS, les équipes de chimie avaient recruté trois chargés de recherche au cours du quadriennal précédent ce qui assure le renouvellement des cadres à moyen terme. Au cours de ce quadriennal, un excellent candidat a été présenté en modélisation mais il n'a pas été retenu par le CNRS.
Un poste NOEMI a été ouvert par l'INC en remplacement de Claude Philippe, muté à Nice. Le poste n'a pas été pourvu faute de candidat de qualité.
La demande prioritaire de l'Unité en ITA, à savoir un Ingénieur en chemoinformatique, n'a pas été satisfaite.

Globalement, au cours du quadriennal 2007-2011, les postes d'enseignants-chercheurs ont été renouvelés par l'Université de Strasbourg. Le contexte local de la Faculté de Pharmacie freine le recrutement d'enseignants-chercheurs en Biologie dans notre UMR alors qu'il est tout à fait justifié compte tenu des charges et des responsabilités d'enseignement que nous assumons ainsi que par notre activité de recherche. Nous espérons vivement plus d'ouverture au cours du quadriennal suivant.

Le CNRS nous a affecté un poste de Technicien en chimie, ce que nous apprécions à sa juste valeur compte-tenu du contexte actuel, mais qui reste en dessous de nos besoins. Le recrutement d'un Ingénieur en gestion de bases de données et en chémoinformatique reste une nécessité absolue et notre priorité.

Notre laboratoire est très attractif et nous nous félicitons des rattachements du groupe de Nelly Frossard et de Samir Mameri. Nous avons refusé d'autres demandes de rattachement faute de cohérence scientifique ou de locaux.

De nombreux candidats stagiaires et doctorants de qualité nous sollicitent chaque année dans la discipline chimie biologique. Ceci nous permet d'intégrer d'excellents doctorants sur concours de l'Ecole Doctorale chaque fois que nous le souhaitons. La source en bons étudiants est également féconde en pharmacognosie. Elle est plus rare en modélisation moléculaire et très compétitive en biologie.

Globalement, compte tenu de notre contexte et de notre environnement, l'attractivité de l'UM7200 est excellente.

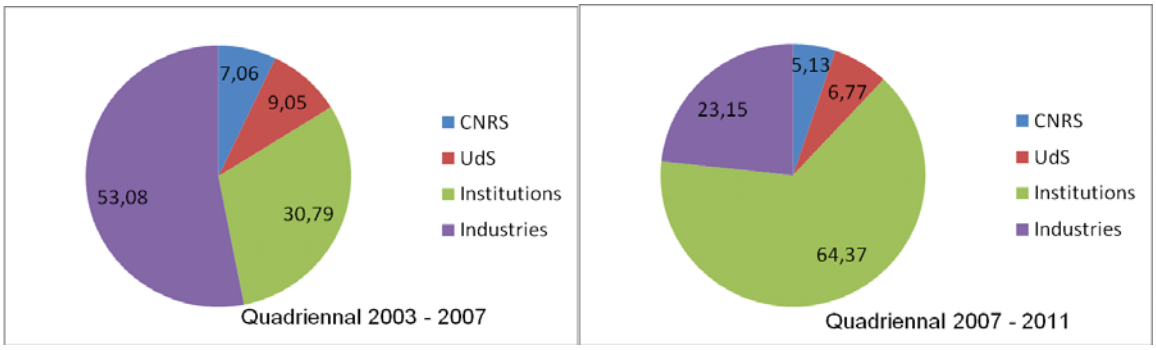
Crédits

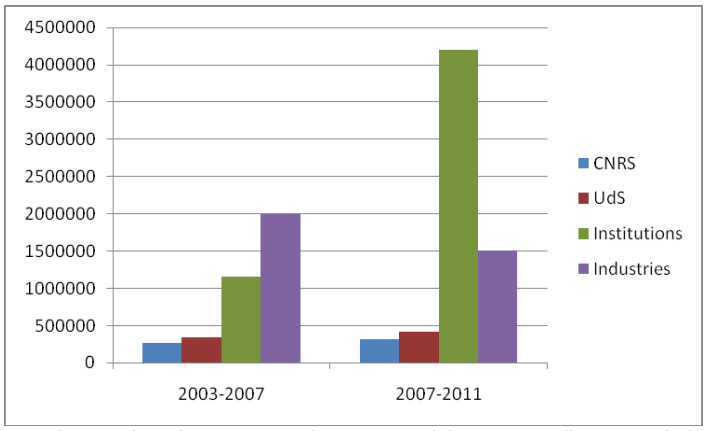
La répartition par équipe et par source sur la période du quadriennal est résumée dans le tableau suivant :

Moyens financiers 2007-2010 (€)	**Eq. 1 MH/JH**	**Eq. 2 JJB**	**Eq. 3 JS**	**Eq. 4 DR**	**Eq. 5 AL**	**TOTAL**
Part récurrent CNRS	92912	43436	68420	47438	60663	312869
Part récurrent Université	152910	43158	65349	73165	103410	420347
Contrats industriels	251030	80014	40500	401000	737172	1509716
Contrats institutionnels	2199313	894746	540542	379219	182649	4196469

La répartition entre les différentes sources de financement est schématisée ci-dessous :

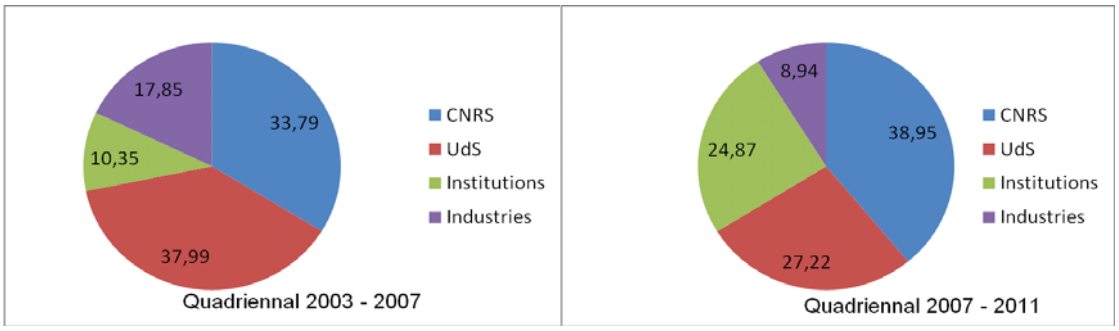
- Hors salaires CNRS et Ministère :



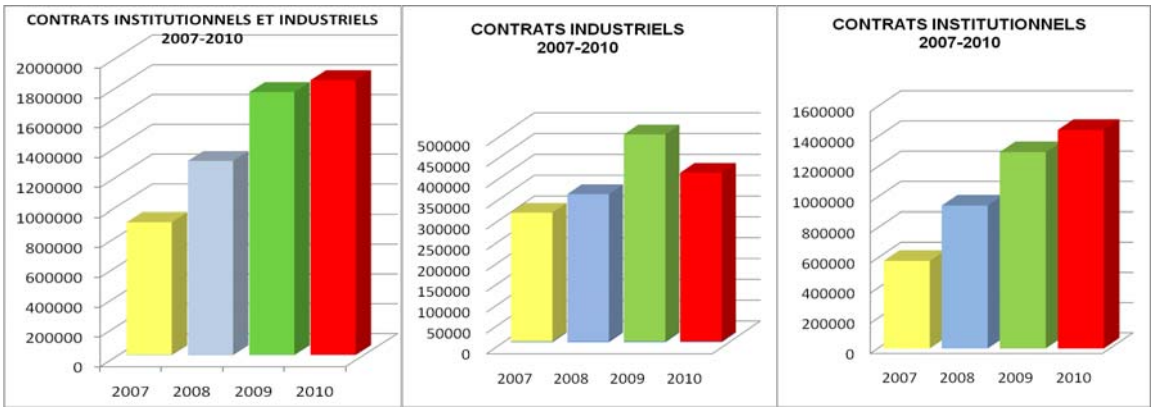


Evolution en valeur absolue entre deux quadriennaux (hors salaires Tutelles)

- Avec salaires CNRS et Ministère :



L'évolution dans le temps des financements industriels et institutionnels est donnée sur les diagrammes suivants :



Les *dotations de base* représentent en moyenne 11,38 % du budget de l'UMR (contre 17,54% au quadriennal précédent) et se répartissent entre le CNRS (5,13 %) et l'UdS (6,77%). Avec salaires, elles représentent 38,95 % et 27,22 % de nos crédits, respectivement. La dotation de base par ETPR est passée de 7839 €/an à 6261 €/an soit une *baisse* de 20,13 % au cours du quadriennal.

Les *crédits institutionnels* (ANR, CPER, associations, etc.) représentent 64,37 % du budget. Ils ont *pratiquement quadruplé en valeur absolue et doublé en valeur relative* au cours du quadriennal par rapport au quadriennal précédent (30,25%), ce qui reflète le dynamisme et le taux de réussite élevé de notre UMR aux Appels à Projets évalués par l'ANR et divers comités d'experts.

Les *crédits industriels* sont restés constants en valeur absolue mais ne représentent plus que 23,15 % du budget au lieu de 53,08 %. Nous sommes effectivement réticents à y avoir recours afin de préserver au maximum notre liberté d'opérer et d'optimiser la plus-value sur nos recherches en les conduisant le plus loin possible avant de transférer vers l'industrie.

Equipements / infrastructures/ plates-formes

Equipements : Grâce à sa politique de mutualisation tant au niveau du laboratoire qu'à celui de la Faculté et de l'Université, notre laboratoire bénéficie actuellement des services et des équipements mi-lourds et lourds nécessaires à sa recherche.
Un excellent partenariat avec l'UMR7199 (Luc Lebeau) au niveau de la Faculté de Pharmacie nous a permis de créer un ***Service Commun d'Analyse*** (SCA) performant qui offre un service compétent en RMN (300 à 500 MHz) et spectrométrie de masse. L'équipement a pu être mis à niveau grâce aux financements du RTRA Chimie auquel nous appartenons. Notre UMR a complété le parc en finançant sur CPER et sur des fonds FRM un spectromètre de masse de routine et une LC/MS/RMN qui ont été mutualisés. Chaque UMR met à disposition du personnel pour faire fonctionner ce service commun qui opère sur fonds propres. Dans notre cas il s'agit de Pascale Buisine, TCN, experte en chromatographie/masse. Divers autres équipements ont été achetés sur fonds propres à l'UMR (CPER, ANR) pour répondre aux besoins spécifiques des équipes.

Infrastructure : Nous venons de terminer une troisième tranche de ***réhabilitation de locaux***. Grâce aux crédits obtenus par notre laboratoire dans le CPER 1999-2006, difficilement mis à disposition, nous venons de terminer au bout de 10 ans la réhabilitation complète d'un troisième laboratoire ce qui rationalise l'espace et offre des conditions de travail correctes à la plus grande partie des équipes de l'UMR. Les premiers laboratoires construits avant 1995 devront cependant être rénovés à leur tour, dès que possible.

Plates-formes : Outre le Service Commun d'Analyse présenté ci-dessus, notre activité scientifique nous a conduits à créer deux plates-formes pionnières en France : une plate-forme académique de criblage et une plate-forme d'ADMETox, et à faire émerger une plate-forme de cytométrie.

La plate-forme de criblage PCBIS (Plate-forme de Chimie-Biologie Intégrative de Strasbourg ; http://www.pcbis.fr/fr/Introduction/) répond au besoin de découvrir des molécules actives innovantes sur les cibles biologiques que nous étudions. Elle a été mise en place dans le cadre de l'IFR85 par J HAIECH puis transitoirement hébergée dans notre UMR à la dissolution des IFR. Nous l'avons désormais autonomisée obtenant la création d'une Unité Mixte de Service sous la direction d'un IR CNRS, Pascal VILLA (UMS3286). Elle comprend une chimiothèque (chimiothèques commerciales, Chimiothèque Patrimoine de notre UMR, Chimiothèque Nationale), des facilités de culture cellulaire et de criblage robotisé à haut débit, et un service de consultance. Elle fonctionne en prestation de service avec un IR, une IE et une technicienne et deux autres personnels mis à disposition à temps partiel par notre UMR (Bruno DIDIER, IR CNRS, chimiothécaire à 50% ; Claire MARSOL, IR UdS, chimiste médicinale à 20%). Pascale BUISINE, technicienne en chimie analytique, est mise à disposition à hauteur maximale de 20% par le SCA en compensation du financement d'équipements du SCA par PCBIS. La plate-forme est certifiée ISO9001, labellisée IBiSA, membre du TGIR FR-Openscreen et du réseau européen ESFRI EU-Openscreen. Bien que nous l'ayons conçue et développée, nous sommes pour cette plate-forme un client comme les autres, notre seul privilège étant la proximité.

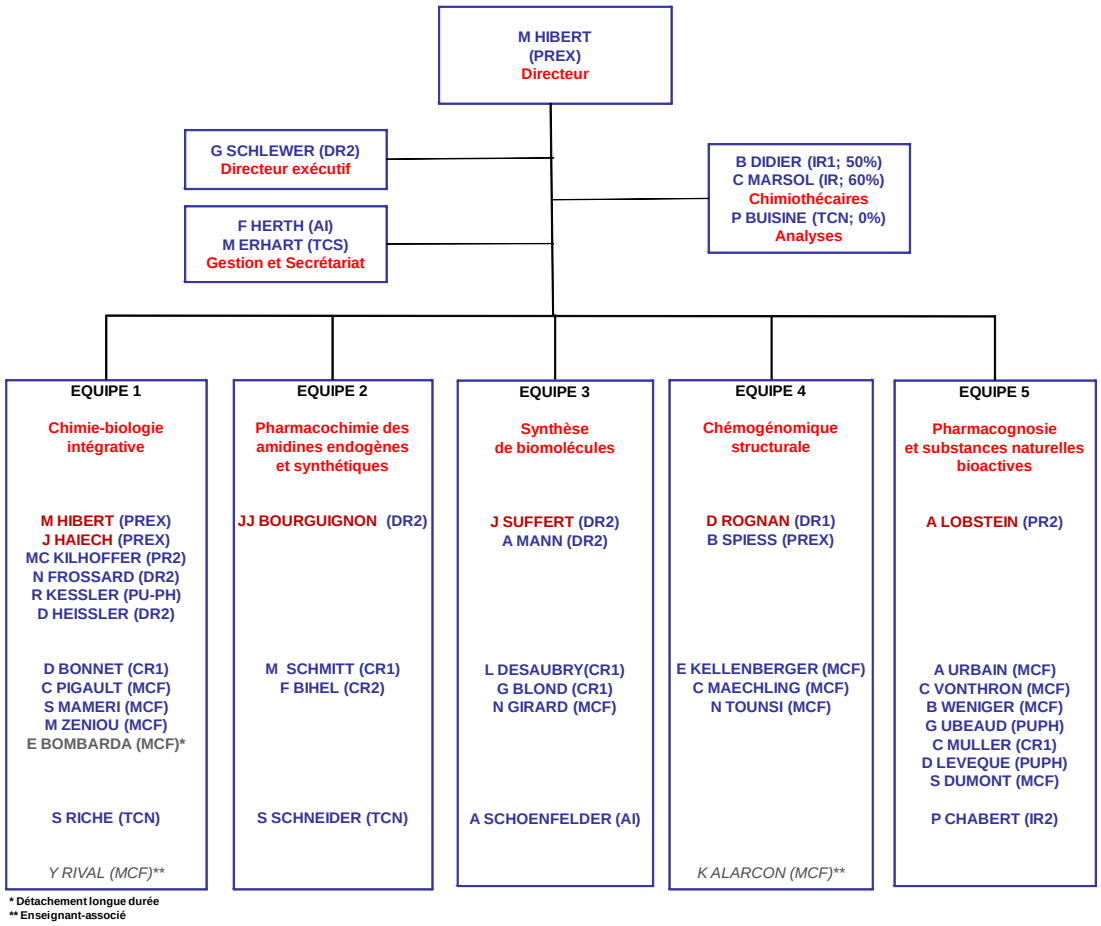
La plate-forme TechMed^{ill} (JL Galzi) a été mise en place plus récemment sur le campus (http://www.pcbis.fr/?lang=fr&keyRubrique=TechMed-IntroductionPresentation). Nous avons ressenti la nécessité impérieuse de prendre en compte les propriétés physicochimiques (solubilité, LogP, pKa, etc.) et pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme, élimination, toxicité - ADMETox) des molécules que nous souhaitions étudier *in vivo*. Sous la direction du Dr Jean-Luc Galzi (directeur de l'UMR7242) nous avons contribué à mettre en place une plate-forme académique ouverte offrant ces services dans un périmètre ISO9001. Cette plate-forme académique nationale est ouverte aux laboratoires académiques aux coûts marginaux et aux industriels aux coûts complets. Elle est partenaire du TGIR FR-Openscreen et participe au programme européen ESFRI EU-Openscreen.

Nous l'utilisons intensément dans la plupart de nos programmes de recherche, avec des retombées scientifiques très importantes.

La plate-forme Cytométrie : Au sein de notre UMR, Christian Muller (CR CNRS) a développé depuis plusieurs années une plate-forme de cytométrie très performante qu'il contribue à développer en partenariat avec les constructeurs (Guava). Selon les recommandations de l'AERES, cette plate-forme a été consolidée au cours du quadriennal jusqu'à lui donner une visibilité nationale (conférences, formation continue) et européenne (programme Marex, 7ème PCRD). Nous en formaliserons les contours et la structure pour le prochain quinquennat (Voir Partie Projet).

I.2. Organigramme fonctionnel détaillé

Au cours du quadriennal écoulé l'UMR7200 a fonctionné selon l'organigramme ci-dessous. Les personnels listés sont ceux présents au 30 Juin 2011:



En termes de gouvernance, le Directeur a travaillé en lien étroit avec le Comité de Direction, rassemblant les Responsables d'équipes et le Directeur exécutif, ainsi qu'avec le Conseil de Laboratoire composé de tous les membres permanents du laboratoire et de membres élus représentant les personnels temporaires doctorants, post-doctorants, ingénieurs et techniciens. La répartition budgétaire, les bilans financiers intermédiaires, les problèmes d'hygiène et sécurité, la répartition des locaux et tous les autres problèmes touchant la vie du laboratoire et de ses personnels sont discutés en Conseil de Laboratoire. Toutes les décisions importantes concernant la vie de l'UMR sont prises par vote en Conseil de Laboratoire.
Le projet d'Unité a été discuté et approuvé en Conseil (8 Octobre 2010) puis implémenté par le Comité de Direction.

Diverses responsabilités ont par ailleurs été déléguées :

- Hygiène et sécurité (ACMO) : Claire Marsol (IR UdS) et Angèle Schoenfelder (AI CNRS)
- Formation : Gilbert Schlewer (DR CNRS)
- Communication : Gilbert Schlewer et Bruno Didier (IR CNRS)
- Séminaires hebdomadaires d'UMR : Gilbert Schlewer
- Hydrogénation : André Mann (DR CNRS)

I.3. Liste des publications et productions

EQUIPE N° 1 (M. Hibert / J Haiech)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 64
  Les articles ALC16, ACL35, ACL38, ACL50, ACL57, ACL58, ACL60 sont des publications inter-équipes.
- Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées dans des bases de données internationales : 2
- Brevets : 4 enregistrés et 1 déposé
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 40
- Articles dans des revues sans comité de lecture : 12
- Communications avec actes dans un congrès international : 21
- Communications avec actes dans un congrès national : 9
- Communications orales sans actes dans un congrès international ou national : 12
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 22
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 3
- Directions d'ouvrages ou de revues : 9
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 39
- Organisation de colloques nationaux et internationaux: 7

Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

ACL1 Revisiting intracellular calcium signaling semantics.
Haiech J, Audran E, Fève M, Ranjeva R, Kilhoffer MC
Biochimie 2011, sous presse. DOI **10.1016/j.biochi.2011.05.003**.

ACL2 A new design methodology and model refinement for synthetic biology
Lallement C, Haiech J, Gendrault Y, Pecheux F, Madec M
Biotechnol J 2011 sous presse

ACL3 Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study.
Kessler R, Partridge MR, Miravitlles M, Cazzola M, Vogelmeier C, Leynaud D, Ostinelli J.
Eur Respir J 2011 Feb;**37**: 264-72. Epub 2010 Nov 29. PubMed PMID: 21115606

ACL4 Genetic and pharmacological evaluation of Cathepsin S in a mouse model of asthma.
Deschamps K, Cromlish W, Weicker S, Lamontagne S, Huszar SL, Gauthier JY, Mudgett JS, Guimond A, Romand R, Frossard N, Percival MD, Slipetz D, Tan CM
Am J Respir Cell Mol Biol sous presse, Epub 2011.

ACL5 A general strategy to characterize calmodulin-calcium complexes involved in CaM-target recognition: DAPK and EGFR calmodulin binding domains interact with different calmodulin-calcium complexes.
Dagher R, Peng S, Gioria S, Fève M, Zeniou M, Zimmermann M, Pigault C, Haiech J, Kilhoffer MC
Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res, 2011, **1813,** 1059-1067.

ACL6 The peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate decreases airway reactivity to methacholine and increases endothelial nitric oxide synthase phosphorylation in mouse lung.
Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, Pons F
Fund Clin Pharmacol, 2011, doi: 10.1111/j.1472-8206.2011.00935.x

ACL7 Cryptogein, a fungal elicitor, remodels the phenylpropanoid metabolism of tobacco cell suspension cultures in a calcium-dependent manner.
Amelot N, Carrouche A, Danoun S, Bourque S, Haiech J, Pugin A, Ranjeva R, Grima-Pettenati J, Mazars C, Briere C
Plant Cell Environ 2011, **34**, 149-161.

ACL8 α5β1 integrin antagonists reduce chemotherapy-induced premature senescence and facilitate apoptosis in human glioblastoma cells.
Martinkova E, Maglott A, Leger D, Bonnet D, Stiborova M, Takeda K, Martin S, Dontenwill M
Int J Cancer 2010, 127(5):1240-8.

ACL9 Homodimerization of the Death-Associated Protein Kinase Catalytic Domain: Development of a New Small Molecule Fluorescent Reporter
Zimmermann M, Atmanene C, Xu Q, Fouillen L, Van Dorsselaer A, Bonnet D, Marsol C, Hibert M, Sanglier-Cianferani S, Pigault C, McNamara LK, Watterson DM, Haiech J, Kilhoffer MC
PLoS ONE 2010, **11**: e14120. IP 4,351

ACL10 The apelin receptor : from ligand discovery to physiological role
De Mota N, Iturrioz X, Alvear-Perez R, Reaux A, Chartrel N, Bonnet D, Dabire H, Gerbier R, Berdeaux A, Moos F, Maigret B, Galzi JL, Hibert M, Vaudry H, Llorens-Cortes C
Regulatory Peptides 2010, **164**, 1, 26.

ACL11 Design Methodology and Modeling of Synthetic Biosystems
Madec M, Gendrault Y, Lallement C, Haiech J
Int J Microelectronics & Comput Sci 2010, **1**, 147-155.

ACL12 Identification and pharmacological properties of E339-3D6, the first nonpeptidic receptor agonist
Iturrioz X, Alvear-Perez R, De Mota N, Franchet C, Guillier F, Leroux V, Dabire H, Le Jouan M, Chabane H, Gerbier R, Bonnet D, Berdeaux A, Maigret B, Galzi JL, Hibert M, Llorens-Cortes C
FASEB J 2010, **24,** 1506-1517.

ACL13 Subtlety of the Structure-Affinity and Structure-Efficacy Relationships around a Nonpeptide Oxytocin Receptor Agonist
Frantz MC, Rodrigo J, Boudier L , Durroux T Mouillac B, Hibert M
J Med Chem 2010, **53**, 1546-1562.

ACL14 Neutralizing endogenous chemokines with small molecules. Principles and potential therapeutic applications
Galzi JL, Hachet-Haas M, Bonnet D, Daubeuf F, Lecat S, Hibert M, Haiech J, Frossard N
Pharmacol Ther 2010, **126**, 39-55.

ACL15 CD133, CD15/SSEA-1, CD34 or side populations do not resume tumor-initiating properties of long-term cultured cancer stem cells from human malignant glio-neuronal tumors
Patru C, Romao L, Varlet P, Coulombel L, Raponi E, Cadusseau J, Renault-Mihara F, Thirant C, Leonard N, Berhneim A, Mihalescu-Maingot M, Haiech J, Bièche I, Moura-Neto V, Daumas-Duport C, Junier MP, Chneiweiss H

BMC Cancer 2010, **10**, article 66.

ACL16 Identification by high-throughput screening of inhibitors of Schistosoma mansoni NAD+ catabolizing enzyme.
Kuhn I, Kellenberger E, Said-Hassane F, Villa P, Rognan D, Lobstein A, Haiech J, Hibert M, Schuber F, Muller-Steffner H.
Bioorg Med Chem 2010, **18**, 7900-10.

ACL17 Combined pancreatic islets-lung transplantation in cystic fibrosis-related diabetes: case reports.
Kessler L, Greget M, Metivier AC, Moreau F, Armanet M, Santelmo N, Massard G, Berney T, Kessler R
Transplant Proc 2010, **42**, 4338-40.

ACL18 Combined pancreatic islet-lung transplantation: a novel approach to the treatment of end-stage cystic fibrosis.
Kessler L, Bakopoulou S, Kessler R, Massard G, Santelmo N, Greget M, Moreau F, Helms O, Bosco D, Gasche-Soccal P, Morel P, Wolf P, Berney T GRAGIL group.
Am J Transplant 2010, **10**, 1707-12.

ACL19 Endocrine heart after lung transplantation: increased brain natriuretic peptide is related to right ventricular function.
Goette-Di Marco P, Talha S, Enache I, Weiller MA, Charloux A, Massard G, Kessler R, Piquard F, Geny B.
Transpl Int 2010, **23**, 728-35.

ACL20 F-18 FDG PET/CT as a valuable imaging tool for assessing treatment efficacy in inflammatory and infectious diseases.
Imperiale A, Federici L, Lefebvre N, Braun JJ, Pfumio F, Kessler R, Hansmann Y, Andres E, Constantinesco A.
Clin Nucl Med 2010 Feb;35(2):86-90.

ACL21 Tacrolimus-associated posterior reversible encephalopathy syndrome after solid organ transplantation.
Wu Q, Marescaux C, Wolff V, Jeung MY, Kessler R, Lauer V, Chen Y.
Eur Neurol 2010, **64**, 169-77.

ACL22 Identification and characterization of E339-3D6, the first non peptidic apelin receptor agonist.
Perez RA, Iturioz X, de Mota N, Franchet C, Guillier F, Le Jouan M, Chabane H, Gerbier R, Bonnet D, Galzi JL, Hibert M, Llorens-Cortes C
Hypertension 2009, **54**, 1177.

ACL23 Identification of allosteric inhibitors blocking the Hepatitis C Virus polymerase NS5B in the RNA synthesis initiation step.
Betzi S, Eydoux C, Bussetta C, Blemont M, Leyssen P, Debarnot C, Ben-Rahou M, Haiech J, Hibert M, Gueritte F, Grierson DS, Romette JL, Guillemot JC, Neyts J, Alvarez K, Morelli X, Dutartre H, Canard B
Antiviral Res 2009, **84**, 48-59.

ACL24 French/European academic compound library initiative.
Hibert MF
Drug Discov Today 2009, **14**, 723-725.

ACL25 Systemic biology, synthetic biology and nanobiotechnologies : the tryptic of the XXth century.
Haiech J, Galli T
Med Sci (Paris) 2009, **6-7**, 576-577.

ACL26 The 10th European symposium on calcium-binding proteins in normal and transformed cells
Haiech J, Heizmann CW, Krebs J
Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res 2009, **1793**, 931-2.

ACL27 Calcium fingerprints induced by Calmodulin interactors in eukaryotic cells
Dagher R, Brière C, Fève M, Zeniou M, Pigault C, Mazars C, Chneiweiss H, Ranjeva R, Kilhoffer MC, Haiech J
Biochim Biophys Acta - **Mol Cell Res** 2009, **1793**, 1068-77.

ACL28 Biased agonists of the arginine-vasopressin V2 receptor: novel pharmacochaperones with therapeutic potential for treating congenital nephrogenic diabetes insipidus.
Jean-Alphonse F, Perkovska, S, Frantz MC, Durroux T, Méjean C, Morin D, Loison S, Bonnet D, Hibert M, Mouillac B, Mendre C
J American Soc Nephrol 2009, **20**, 2190-2203.

ACL29 Limitations in a frataxin knockdown cell model for Friedreich ataxia in a high-throughput drug screen
Calmels N, Seznec H, Villa P, Reutenauer L, Hibert M, Haiech J, Rustin P, Koenig M, Puccio H
BMC Neurol 2009, **9**, 46.

ACL30 Thymic stromal lymphopoietin overproduced by keratinocytes in mouse skin aggravates experimental asthma
Zhang Z, Hener P, Frossard N, Kato S, Metzger D, Li M, Chambon P
Proc Nat Acad Sci USA 2009, **106**, 1536-41.

ACL31 Mitogen- and Stress-activated protein Kinase (MSK)1-mediated NF-κB phosphorylation is necessary for IL-1ß-induced stem cell factor (SCF) expression.
Reber L, Vermeulen L, Haegemann G, Frossard N
PloSOne 2009, **4**(2), e4393.

ACL32 Activation of the lung S1P1 receptor reduces allergen-induced plasma leakage in mouse
Blé FX, Cannet C, Zurbruegg S, Gérard C, Frossard N, Beckmann N, Trifilieff A
Brit J Pharmacol 2009, **158**(5), 1295-301.

ACL33 Identification by high throughput screening of small compounds inhibiting thetta nucleic acid destabilization activity of the HIV-1 nucleocapsid protein.
Shvadchak V, Sanglier S, Rocle S, Villa P, Haiech J, Hibert M, Van Dorsselaer A, Mély Y, de Rocquigny H
Biochimie 2009, **91**, 916-23.

ACL34 WNT Pathway is functional in human glioma stem cells
Kahn SA, Abreu JG 2, Mihalescu M, Moura-Neto V, Haiech J, Chneiweiss H
Glia 2009, **57**, S166-S166.

ACL35 Allosteric Functional Switch of Neurokinin A-Mediated Signaling at the Neurokinin NK2 Receptor: Structural Exploration
Valant C, Maillet E, Bourguignon JJ, Bucher B, Utard V, Galzi JJ, Hibert M

J Med Chem 2009, **52**, 5999-6011.

ACL36 Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease and interstitial lung diseases.
Weitzenblum E, Chaouat A, Canuet M, Kessler R
Semin Respir Crit Care Med 2009, **30**, 458-70.

ACL37 Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Welte T, Miravitlles M, Hernandez P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R
Am J Respir Crit Care Med 2009 Oct 15; 180(8):741-50.

ACL38 Small neutralizing molecules to inhibit actions of the chemokine CXCL12.
Hachet-Haas M, Balabanian K, Rohmer F, Pons F, Franchet C, Lecat S, Chow KY, Dagher R, Gizzi P, Didier B, Lagane B, Kellenberger E, Bonnet D, Baleux F, Haiech J, Parmentier M, Frossard N, Arenzana-Seisdedos F, Hibert M, Galzi JL
J Biol Chem 2008, **283**, 23189-99.

ACL39 Solid-phase organic tagging resins for labeling biomolecules by 1,3-dipolar cycloaddition: application to the synthesis of a fluorescent non-peptidic vasopressin receptor ligand.
Bonnet D, Riché S, Loison S, Dagher R, Frantz MC, Boudier L, Rahmeh R, Mouillac B, Haiech J, Hibert M
Chem Eur J 2008, **14**, 6247-54. IF 5.454.

ACL40 Overexpression of functional TrkA receptors after internalisation in human airway smooth muscle cells.
Freund-Michel V, Frossard N
Biochim Biophys Acta (BBA) - Mol Cell Res 2008,**1783**, 1964-71.

ACL41 Allergen-induced lung inflammation in actively sensitized mice assessed by MRI.
Blé FX, Cannet C, Zurbruegg S, Karmouty Quintana H, Frossard N, Trifilieff A, Beckmann N
Radiology 2008, **248**, 834-43.

ACL42 Suppression of allergen-induced airway inflammation and immune response by the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha agonist fenofibrate
Delayre-Orthez C, Becker, Auwerx J, Frossard N, Pons F
Eur J Pharmacol 2008, **581**, 177-184.

ACL43 Inhibition of allergen-induced wheal and flare reactions by levocetirizine and desloratadine, and receptor occupancy.
Frossard N, Strolin-Benedetti M, Purohit A, Pauli G
Brit J Clin Pharmacol 2008, **65**, 172-179.

ACL44 The nerve growth factor and its receptors in airway inflammatory diseases.
Freund-Michel V, Frossard N
Pharmacol Ther 2008, **117**, 52-76.

ACL45 Regulation of peroxisome proliferator-activated receptor-alpha expression during lung inflammation.
Becker J, Delayre-Orthez C, Frossard N, Pons F
Pulm Pharmacol Ther 2008, **21**, 324-330.

ACL46 18F-FDG PET/CT in sarcoidosis management: review and report of 20 cases.
Braun JJ, Kessler R, Constantinesco A, Imperiale A.
Eur J Nucl Med Mol Imaging 2008, **35**, 1537-43.

ACL47 Combined pancreatic islet-lung transplantation with islet percutaneous portal embolization in cystic fibrosis.
Kessler L, Greget M, Metivier AC, Moreau F, Bosco D, Santelmo N, Helms O, Pinget M, Berney T, Massard G, Kessler R
Transplantation 2008, **85**, 1670-1.

ACL48 Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance.
Moreau F, Weiller MA, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M, Kessler R, Kessler L
Horm Metab Res 2008, **40**, 502-6.

ACL49 Combining fluorescence lifetime and polarization microscopy to discriminate phase separated domains in giant unilamellar vesicles
Haluska CK, Schröder AP, Didier P, Heissler D, Duportail G, Mély Y, Marques CM
Biophys J 2008, **95**, 5737-5747.

ACL50 Topological analysis of the complex formed between neurokinin A and the NK2 tachykinin receptor.
Zoffmann S, Bertrand S, Do QT, Bertrand D, Rognan D, Hibert M, Galzi JL
J Neurochem 2007, **101**, 506-16.

ACL51 Protection against endotoxic shock as a consequence of reduced nitrosative stress in MLCK210-null mice
Ralay Ranaivo H, Carusio N, Wangensteen R, Ohlmann P, Loichot C, Tesse A, Chalupsky K, Lobysheva I, Haiech J, Watterson DM, Andriantsitohaina R
Am J Pathol 2007, **170,** 439-446.

ACL52 Immobilization of engineered proteins on a nickel chelating molecular wire
Balavoine F, Girard-Nguyen A, Schultz P, Haiech J, Mioskowski C,
Arkivoc 2007, 268-277.

ACL53 Solid-phase preparation of a pilot library derived from the 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[b]azepin-5-amine scaffold.
Boeglin D, Bonnet D, Hibert M
J Comb Chem 2007, **3**, 487-500.

ACL54 Convenient method to access new 4,4-dialkoxy- and 4,4-diaryloxy-diaza-s-indacene dyes: Synthesis and spectroscopic evaluation.
Tahtaoui C, Thomas C, Rohmer F, Klotz P, Duportail G, Mély Y, Bonnet D, Hibert M
J Org Chem 2007, **72**, 269-72.

ACL55 Role of neurokinin NK-3 receptors in the release and effects of NGF in the human isolated bronchus
Naline E, Olgart Höglund C, Vincent F, Emonds-Alt X, Lagente V, Advenier C, Frossard N
Eur J Pharmacol 2007, **560**, 206-211.

ACL56 Acid-induced modulation of airway basal tone and contractility: role of acid-sensing ion channels (ASICs) and TRPV1 receptor
Faisy C, Planquette B, Naline E, Risse PA, Frossard N, Fagon JY, Advenier C, Devillier P
Life Sci 2007, **81**, 1094-1102.

ACL57 A novel, conformation-specific allosteric inhibitor of the tachykinin NK2 receptor (NK2R) with functionally selective properties
Maillet EL, Pellegrini N, Valant C, Bucher B, Hibert M, Bourguignon JJ, Galzi JL
FASEB J 2007, 21, 2124-34.

ACL58 Anti-proliferative effect of *Euphorbia stenoclada* in human airway smooth muscle cells in culture.
Chaabi M, Freund-Michel V, Frossard N, Randriantsoa A, Andriantsitohaina R, Lobstein A
J Ethnopharmacol 2007, **109**, 134-139, Epub 2006 21 Jul.

ACL59 Correlation between High-Resolution Computed Tomography Findings and Lung Function in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis.
Canuet M, Kessler R, Jeung MY, Metivier AC, Chaouat A, Weitzenblum E.
Respiration 2007, **74**, 640-6, 2007

ACL60 Reinforcing effect of bi- and tri-cyclopolyprenols on “primitive” membranes made of polyprenyl phosphates.
Ribeiro N, Streiff S, Heissler D, Elhabiri M, Albrecht-Gary AM, Atsumi M, Gotoh M, Désaubry L, Nakatani Y, Ourisson G
Tetrahedron 2007, **63,** 3395-3407.

ACL61 The Coffin-Lowry syndrome-associated protein RSK2 and neurosecretion.
Zeniou-Meyer M, Gambino F, Ammar MR, Humeau Y, Vitale N
Cell Mol Neurobiol 2010, **30**, 1401-1406.

ACL62 The Coffin-Lowry syndrome-associated protein RSK2 controls neuroendocrine secretion through the regulation of phospholipase D1 at the exocytotic sites.
Zeniou-Meyer M, Begle A, Bader MF, Vitale N
Ann N Y Acad Sci 2009, **1152**, 201-208.

ACL63 The Coffin-Lowry syndrome-associated protein RSK2 is implicated in calcium-regulated exocytosis through the regulation of PLD1.
Zeniou-Meyer M, Liu Y, Begle A, Olanich ME, Hanauer A, Becherer U, Rettig J, Bader MF, Vitale N
Proc Natl Acad Sci USA 2008, **105**, 8434-8439.

ACL64 Phospholipase D1 production of phosphatidic acid at the plasma membrane promotes exocytosis of large dense-core granules at a late stage
Zeniou-Meyer M, Zabari N, Ashery U, Chasserot-Golaz S, Haeberle AM, Demais V, Bailly Y, Gottfried I, Nakanishi H, Neiman A, Du G, Frohman MA, Bader MF, Vitale N
J Biol Chem 2007, **282**, 21746-21757.

Publications antérieures à l’intégration de personnel dans l’Unité (ACLA)

ACLA1 A Disymmetric Terpyridine-based Ligand for the Formation of Luminescent Di-Aquo Lanthanide Complexes
Charbonnière L; Mameri S; Flot D; Waltz S; Zandanel C; Ziessel R Dalton

Trans 2007, **22**, 2245-2253. (Page de Couverture).

ACLA2 Efficient Route to Hybrid Polypyridine-carboxylate Ligands for Lanthanide Complexation Mameri S; Charbonniere L; Ziessel R
Tetrahedron Lett 2007, **48**, 9132-9136.

ACLA3 Bifunctional Ligand Approach for Constructing 3d-4f Heterometallic Clusters
Wu G.; Hewitt IJ; Mameri S; Lan Y; Clérac R; Anson CE; Qiu S; Powell AK
Inorg Chem 2007, **46**, 7229-7231.

ACLA4 Tuning the Coordination Sphere around Highly Luminescent Lanthanide Complexes for Anion Sensing
Charbonnière L; Mameri S, Kadjane P; Ziessel R,
Inorg Chem 2008, **47**, 3748-3762.

ACLA5 Relaxation and Luminescence Studies on Hydrated Bipyridyl- and Terpyridyl-based Lanthanide Complexes,
Kubicek V, Hamplova A; Maribe L; Mameri S; Ziessel R; Toth E; Charbonniere L Dalton **Trans**. 2009, **43**, 9466-9474.

Articles dans des revues avec comité de lecture non repertoriées dans des bases de données internationales

ACLN1 Les neutraligands à l'assaut des chimiokines
Hachet-Haas M, Bonnet D, Daubeuf F, Hibert M, Haiech J, Frossard N, Galzi JL
Biofutur 2011, **30/319**, 52-55.

ACLN2 Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M.
Proc Am Thorac Soc. 2008, **5**, 237-41. Review.

Brevets

BRE1. Bonnet D, Hibert M, Loison S, Mouillac B, Durroux T
Dérivés fluorescents de la 2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-benzo[b]azépine, nouveaux ligands du récepteur V_2 de la vasopressine.
FR 10 61322, 28/12/2010.

BRE2. Bonnet D, Hibert M, Mouillac B, Durroux T
Dérivés de 2,3,4,5-tétrahydro-1H-benzo[b]azépine et leur utilisation
28 décembre 2010 ; n° de dépôt : FR 10 61322.

BRE3. Bonnet D, Brown CB, Georges B, Sizer PJ
Influenza antigen fluorocarbon vectors and constructs, US 2009191233 , 30-07-2009

BRE4. Bonnet D, Brown CB, Georges B, Sizer PJ. Influenza antigen delivery vectors
WO2009027688, 05-03-2009

BRE5. Fève M, Zeniou M, Haiech J, Chneiweiss H, Hibert M, Mameri S, Kilhoffer MC
"Utilisation du bisacodyl et de ses dérivés dans le traitement du cancer
FR 1154910

Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

INV1. Hibert M
Criblage en milieu académique: retombées scientifiques et thérapeutiques
Journées de la Société Française de Chimie Thérapeutique, Paris, 4 Février 2011.

INV2. Frossard N
Neutralisation des chimiokines par les molécules de petite taille
Congrès P2T des sociétés françaises de physiologie, et de pharmacologie et thérapeutique Grenoble, 22-24 mars 2011

INV3. Frossard N
Pulmonary inflammatory diseases
World congress of Inflammation, Paris, 27-29 juin 2011

INV4. Hibert M
Chimie de l'Amour
Semaine de la Chimie, Exploradôme – MAC/VAL, 11 Mai 2010

INV5. Hibert M
Chemical Biology: a contribution
Cofroca Symposium, Orléans, Juillet 2010

INV6. Hibert M
Art et Sciences
XXes Rencontres CNRS Jeunes « Sciences et Citoyens », Poitiers, 5 novembre 2010

INV7. Hibert M
Criblage en milieu académique: retombées scientifiques et thérapeutiques
Journée de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire, Strasbourg, 17 décembre 2010

INV8. Haiech J
Signalisation calcium
Atelier Théorique et Pratique 2010 « Le signal calcique, Seix 18-21 Octobre 2010

INV9. Haiech J
Marier l'excellence individuelle et l'excellence collective
Conférences Futuris, ANRT Paris, 29 mars 2010.

INV10. La microélectronique et la biologie synthétique
Morgan Madec, Christophe Lallement, Yves Gendrault, Jacques Haiech
Conférence Savoir en commun "Le Corps", organisée par l'Université de Strasbourg, Strasbourg (France), 18 novembre 2010

INV11. Hibert M
Supramolecular chemistry of love
Supramolecular systems in chemistry and biology Symposium, Kiev (Ukraine), 16 mai 2009

INV12. Hibert M
New strategies in chemical biology : scientific and therapeutic outcome

International Conference on Medicinal Chemistry, Orléans, juillet 2009

INV13. Hibert M
Case report from the Chimiothèque Nationale and the Strasbourg PCBIS
MipTec - The Leading European Event for Drug Discovery, Bâle Suisse, 14 octobre 2009

INV14. Hibert M
Sexe, Amour et Sciences
Rencontres CNRS Jeunes 'Science et Citoyens', Poitiers, 6-8 Novembre 2009.

INV15. Hibert M
Criblage en milieu académique: Nouvelles méthodes et retombées scientifiques originales
Rencontres Normandes en Chimie-Biologie-Santé, Rouen, 10 Décembre 2009.

INV16. Haiech J
La gestion des PPP en R & D : développer la compétence collective.
Colloque « Aspects Pratiques des PPP », ENA, Strasbourg, 9 juin 2009.

INV17. Haiech J
Deux initiatives pour accélérer la découverte de médicaments : la chimiothèque académique européenne (ECL) et la plateforme européenne (IMI)
Symposium « Activité de Recherche sur le Médicament en Milieu Académique, Groupe de Recherche Universitaire sur le Médicament (GRUM), Université de Montréal (Québec), 12 juin 2009.

INV18. Haiech J
Biologie des systèmes, biologies synthétiques et nanobiotechnologies : le tryptique du XXIème siècle
Forum Jeunes Chercheurs, Université de Bourgogne, Dijon, 25 juin 2009

INV19. Haiech J
Personalized medecine
COST Foresight 2030 – Workshop on Life Enhancement, Bruges (Belgique), 30 juin-2 juillet 2009.

INV20. Hibert M
Les retombées du criblage dans le monde académique.
Première Rencontre du Médicament de Strasbourg, Strasbourg, 26 mars 2008

INV21. Hibert M
Amours, désirs, plaisirs… quelques données récentes sur le rôle de l'ocytocine
Journées Philoctetes, Paris, mars 2008

INV22. Hibert M
Conception et synthèse de molécules traçables : Pharmacochimie post-génomique
15ème Journée IRPF de Chimie, Castres, 4 avril 2008

INV23. Hibert M
Nouvelles méthodes de découvertes de ligands d'intérêt thérapeutique
7ème Journée de l'ED Innovation Thérapeutique, Paris, 22 mai 2008

INV24. Hibert M

Novel deorphanisation strategies based on academic screening
European Chemical Biology Symposium. Barcelona (Espagne), 10-11 juillet 2008

INV25. Hibert M
Chimiothèques académiques et commerciales
Quatrième École Thématique Chimiothèques/criblage, Roscoff, 22-24 septembre 2008

INV26. Hibert M
Suprabiomolecular post-genomic medicinal chemistry
Supramolecular systems in chemistry and biology Symposium, Tuapse (Russie), 27 septembre 2008

INV27. Haiech J
Recherche française : Les défis d'une transformation
Débattre, comprendre, préparer l'avenir. Table ronde : le financement sur projet
Colloque Aspert, Paris, 1-2 octobre 2008.

INV28. Reber L, Frossard N
MSK1 : une cible de l'inflammation NFκB-dépendante
Congrès P2T de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique, Clermont-Ferrand, mars 2008.

INV29. Frossard N
Levocetirizine : bénéfices en pharmacologie clinique.
Symposium UCB Pharma, Tunis, 2008

INV30. Hibert M
GPCR FRET-based assays open new research and therapeutic perspectives
GPCRs in drug discovery, Lisbonne, Portugal, 21-24 mai 2007

INV31. Hibert M
Nouvelles méthodes d'étude de récepteurs orphelins.
150ème anniversaire de la Société Française de Chimie, Paris, juillet 2007.

INV32. Hibert M
Recherche publique / recherche privée dans le domaine du Médicament et attentes de la société
Colloque Sciences en Société au XXIéme siècle, Strasbourg, novembre 2007

INV33. Hibert M
Criblage académique : Retombées scientifiques et thérapeutiques
Journée de la Société de Biologie de Strasbourg, Strasbourg, 18 décembre 2007

INV34. Haiech J
Identification and Characterization of new Calmodulin ligands by Fluorescence Polarization High-throughput Screening Assay
1st European Calcium Society Workshop, Seix, (France) 4-6 Juin 2007

INV35. Haiech J
Facts and fantasies in transcriptomics
Journée Calcium Toulouse, 2007

INV36. Haiech J

Histoire de la bioinformatique en France
Cinquantenaire de l'INRIA, Lille, décembre 2007

INV37. Haiech J
La médecine personnalisée et sécurité sociale : antagonisme ou synergie ?
Les journées du LEEM à l'Institut Pasteur, 2007

INV38. Haiech J
La boîte à outil du signal calcium
10ème Atelier Théorique et Pratique 2007 : Le Signal Calcique, Seix 8-11 Octobre 2007

INV39. Haiech J
Signalosome, analyse du transcriptome
10ème Atelier Théorique et Pratique 2007 : Le Signal Calcique, Seix 8-11 Octobre 2007

INV40. Frossard N
Apport des modèles expérimentaux dans la connaissance des maladies allergiques, leur prévention et leur traitement. Modèle expérimental d'asthme.
2ème Congrès Francophone d'Allergologie, Paris, 2007.

Articles dans des revues sans comité de lecture

ASCL1. Les journées de recherche respiratoire 2009. Editorial
Frossard N, Crestani B
Rev Mal Respir 2010, **27**, 282-283

ASCL2. L'"Overlap syndrome": association de bronchopneumopathie chronique obstructive et de syndrome d'apnées obstructives du sommeil.
Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M, Hirschi S
Rev Mal Respir 2010, **27**, 329-40.

ASCL3. Quelle évaluation préthérapeutique d'un patient avec SAHOS nouvellement diagnostiqué ?
Dauvilliers Y, Arnulf I, d'Ortho MP, Coste A, Ducluzeau P, Grillet Y, Jondeau G, Kessler R, Moncely L, Philip P, Philippe C, Weitzenblum E, Pépin JL
Rev Mal Respir 2010, **27** Suppl 3: S124-36.

ASCL4. Explorations fonctionnelles respiratoires dans la bronchopneumopathie chronique obstructive.
Weitzenblum E, Canuet M, Kessler R, Chaouat A
Presse Med 2009, **38**, 421-31.

ASCL5. Atteintes thoraciques de la fièvre méditerranéenne familiale : revue de la littérature - à propos d'un cas.
Wirtz G, Andrès E, Kessler R
Rev Pneumol Clin 2009, **65**, 313-7.

ASCL6. Maladie de Castleman à expression thoracique.
Dégot T, Métivier AC, Casnedi S, Chenard MP, Kessler R
Rev Pneumol Clin 2009, **65**, 101-7.

ASCL7. De 85 universités à 10 pôles universitaires nationaux : Fusion ou fission ?

Haiech J
Sauvons la Recherche, 29 octobre 2008.

ASCL8. Syndrome d'apnées du sommeil et diabète
Kessler L, Kessler R
Méd Mal Métab 2008, **2**, 1-5.

ASCL9. Syndrome obésité-hypoventilation.
Weitzenblum E, Kessler R, Canuet M, Chaouat A
Rev Mal Respir 2008, **25**, 391-403.

ASCL10. Quand le pneumologue doit-il envisager la greffe pulmonaire pour un de ses patients adulte ? Indications, critères de sélection, préparation à la greffe
Reynaud-Gaubert M, Boniface S, Métivier AC, Kessler R
Rev Mal Respir 2008, **25**, 1251-9.

ASCL11. Animal models of asthma
Frossard N
Rev fçse Allergol Immunol Clin 2007, **47**, 118-122. IF 0,241

ASCL12. Troubles respiratoires non apnéiques du sommeil
Kessler R, Meurice JC
Rev Mal Respir 2007, **24**, 669-72.

Communications avec actes dans un congrès international

ACTI1 Neutraligands of CXCL12: Anti-inflammatory activity in an allergic model of asthma
Daubeuf F, Hachet-Haas M, Gasparik V, Gizzi P, Rohmer F, Haiech J, Bonnet D, Hibert M, Galzi J-L, Frossard N
Congrès de l'European Respiratory Society, Amsterdam, septembre 2011
Eur Respir J, suppl septembre 2011

ACTI2 Protective effect of a Protein Epitope Mimetic (PEM) CCR10 antagonist, POL7085, in an allergic model of asthma
Daubeuf F, Jung F, Chevalier E, Frossard N
Congrès de l'European Respiratory Society, Amsterdam, septembre 2011
Eur Respir J, suppl septembre 2011

ACTI3 MSK1 kinase in obliterative bronchiolitis after heterotopic tracheal transplantation
Nemska S, Daubeuf F, Reber L, Frossard N
Congrès de l'European Respiratory Society, Amsterdam, septembre 2011
Eur Respir J, suppl septembre 2011

ACTI4 A CCR10 antagonist, the Protein Epitope Mimetic (PEM) POL7085, inhibits ovalbumin-induced airway eosinophilia in mice
Daubeuf F, Jung F, Chevalier E, Frossard N
World congress of Inflammation, Paris, 27-29 juin 2011

ACTI5 Neutraligands of CXCL12: Prodrugs activities in a model of asthma
Daubeuf F, Gasparik V, Hachet-Haas M, Rohmer F, Gizzi P, Haiech J, Galzi JL, Hibert M, Bonnet D, Frossard N
World congress of inflammation, Paris, 27-29 juin 2011

ACTI6 Inhibition of the nuclear kinase MSK1 reduces inflammatory infiltrate and fibroproliferation in a mouse model of obliterative bronchiolitis
Nemska S, Reber L, Daubeuf F, Frossard N
World congress of inflammation, Paris, 27-29 juin 2011

ACTI7 Design methodology and modeling for synthetic biosystems
Madec M, Gendrault Y, Lallement C, Haiech J
17th IEEE International Conference Mixed Design of Integrated Circuits and Systems (MIXDES'2010), Wroclaw (Pologne), 24-26 juin 2010, Proc. pp. 621-626

ACTI8 A fully dissociated glucocorticoid receptor modulator reduces airway hyperresponsiveness and inflammation in a murine model of asthma (oral)
Reber L, Daubeuf F, Haegeman G, Frossard N, De Bosscher K
Congrès de l'European Respiratory Society, Barcelone, septembre 2010.
Eur Respir J, vol 36 (suppl septembre), 2010

ACTI9 Protective effect of a Protein Epitope Mimetic (PEM) CXCR4 antagonist, POL5551, in an allergic model of asthma (poster)
Daubeuf F, Romagnoli B, Chevalier E, Frossard N
Congrès de l'European Respiratory Society, Barcelone, Septembre 2010.
Eur Respir J, vol 36 (suppl septembre), 2010

ACTI10 Multi-abstraction modeling in synthetic biology
Gendrault Y, Madec M, Lallement C, Haiech J
3rd IEEE International Symposium on Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies (ISABEL 2010),
Rome (Italie), 7-10 novembre 2010
Applied Sciences in Biomedical and Communication Technologies (ISABEL), 2010 p 1-5 doi10.1109/ISABEL.2010.5702897

ACTI11 The Coffin-Lowry Syndrome-Associated Protein rsk2 and Neurosecretion
Zeniou-Meyer M, Gambino F, Ammar MR, Humeau Y, Vitale N.
Conference Information: 15th International Symposium on Chromaffin Cell Biology, 12-16 nov 2009, Merida, Mexique
Cell Molec Neurobiol 30, 1401-1406, 2010

ACTI12 c-Kit Expression on Dendritic Cells Controls LPS-Induced Lung Inflammation (oral)
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Congrès de l'American Thoracic Society, San Diego, USA, mai 2009.
Am J Resp Crit Care Med vol 179, A6080, 2009.

ACTI13 Synthetic biology and microelectronics: A similar design flow
Madec M. Lallement C, Karstens K, Dittman S, Gersbacher M, Sorg R, Wild M, Muller M, Bourgine P, Donzeau M, Haiech J
7th International IEEE Northeast Workshop on Circuits and Systems and TAISA Conference (NEWCAS-TAISA'09), Toulouse (France), 28 juin – 1 juillet 2009, Proc. pp. 1-4

ACTI14 c-Kit expression on dendritic cells controls LPS-Induced lung inflammation (oral)
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Congrès de l'American Thoracic Society, San Diego, USA, mai 2009.
Am J Resp Crit Care Med vol 179, A6080, 2009.

ACTI15 Mast cell recruitment and function in the absence of Kit expression in a chronic model of asthma
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Congrès de l'European Respiratory Society, Vienna, 2009, e-communication.
Eur Respir J, vol 34 (suppl septembre), 2009

ACTI16 A Chemical Biology Approach for the Discovery of New Molecules Acting on Glioblastomas.
Fève M, Zeniou M, Chneiweiss H, Villa P, Haiech J, Kilhoffer MC
9th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease Paris 8-12 Septembre 2009
Glia 2009 57(13) S167-S168.

ACTI17 Wnt Pathway Is Functional in Human Glioma Stem Cells
Kahn SA, Abreu JG, Mihalescu M, Moura-Neto V, Haiech J, Chneiweiss H
9th European Meeting on Glial Cells in Health and Disease Paris 8-12 Septembre 2009
Glia 2009 57(13) S166-S166.

ACTI18 Pro-inflammatory role of the nuclear kinase MSK1 in asthma
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Congrès de l'European Respiratory Society, Berlin, 2008.
Eur Respir J, vol 32 (suppl septembre), 2008.

ACTI19 Mitogen- and Stress-Activated Protein (MSK)1-mediated NF-kB phosphorylation is necessary for IL-1ß-induced stem cell factor (SCF) expression
Reber L, Frossard N
Congrès de l'American Thoracic Society, San Francisco, CA, mai 2007.
Am J Respir Crit Care Med vol 175 (suppl mai), 2007

ACTI20 TrkA trafficking after NGF stimulation of human airway smooth muscle cells leads to increased expression of functional receptors
Freund-Michel V, Frossard N
Congrès de l'American Thoracic Society, San Francisco, CA, mai 2007.
Am J Respir Crit Care Med vol 175 (suppl avril), 2007

ACTI21 Phospholipase D1-induced phosphaticlic acid at the plasma membrane promotes a late stage of large dense-core.
Vitale N, Zeniou-Meyer M, Chasserot-Golaz S, Bailly Y, Bader MF
Conference Information: Experimental Biology 2007 Annual Meeting, Date: APR 28-MAY 02, 2007 Washington DC
Faseb J 2007, 21(5), A604-A604.

Communications avec actes dans un congrès national

ACTN1. Neutraligand de CXCL12 : pro-drogues actives *in vivo* dans un nouveau modèle d'asthme.
Daubeuf F, Gasparik V, Hachet-Haas M, Rohmer F, Gizzi P, Haiech J, Galzi JL, Hibert M, Bonnet D, Frossard N
Journées de Recherche Respiratoire, Nantes, Octobre 2010.
Revue des Maladies Respiratoires, octobre 2010.

ACTN2. Kinase MSK1 et bronchiolite oblitérante. Journées de Recherche Respiratoire, Nantes, Octobre 2010.
Nemska S, Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Revue des Maladies Respiratoires, octobre 2010.

ACTN3. Le récepteur c-Kit joue-t-il un rôle dans le recrutement et l'activation des mastocytes dans l'asthme ? (poster)
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Journées de Recherche Respiratoire, Strasbourg, octobre 2009.
Revue des Maladies Respiratoires, octobre 2009.

ACTN4. Implication du mastocyte dans la formation de la fibrose pulmonaire induite par la bléomycine chez la souris. (poster)
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Journées de Recherche Respiratoire, Strasbourg, octobre 2009.
Revue des Maladies Respiratoires, octobre 2009.

ACTN5. L'expression de c-Kit par les cellules dendritiques contrôle l'inflammation induite par le LPS. (poster)
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Journées de Recherche Respiratoire, Strasbourg, octobre 2009.
Revue des Maladies Respiratoires, octobre 2009.

ACTN6. Phosphorylation de NF-κB par la kinase MSK1: Implications potentielles dans l'asthme.
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Journées de recherche respiratoire j2r, Grenoble, 2008. Rev Mal Respir, octobre 2008.

ACTN7. Internalisation, dégradation et resynthèse du récepteur TrkA dans les cellules musculaires lisses bronchiques humaines en culture primaire.
Freund-Michel V, Frossard N
Congrès P2T de physiologie, pharmacologie et thérapeutique, Toulouse 2007.
Fund Clin Pharmacol avril 2007.

ACTN8. Internalisation, dégradation et resynthèse du récepteur TrkA après activation par le NGF : augmentation de son expression et de ses effets dans la cellule musculaire lisse bronchique.
Freund-Michel V, Frossard N
Journées de recherche respiratoire J2R, Paris, 2007
Rev Mal Respir, octobre 2007.

ACTN9. Phosphorylation of NF-kB by the Mitogen- and Stress-activated Kinase 1 is necessary for IL-1ß-induced Stem Cell Factor expression.
Reber L, Frossard N
Journées de recherche respiratoire j2r, Paris, 2007
Rev Mal Respir, octobre 2007.

Communications orales sans actes dans un congrès international ou national

COM1. Validation de l'analyse transcriptomique pour la recherche de biomarqueurs RCPGs

dans l'asthme et la BPCO
Lehalle C, Kessler R, Magnan A, Chanez P, Goin AL, Botturi-Cavailles K, Gras D, Galzi JL, Haiech J, Frossard N
Réunion Lungstorming, Paris, 27-28 mai 2011.

COM2. La métabolomique par RMN HRMAS : une nouvelle technique d'évaluation de la qualité du greffon?
Benahmed MA, Santelmo N, Elbayed K, Frossard N, Massard G, Namer IJ
Réunion Lungstorming, Paris, 27-28 mai 2011.

COM3. Modèle murin de bronchiolite oblitérante - Implication de la kinase MSK1.
Nemska S, Frossard N
Réunion Lungstorming, Aix-en-Provence, janvier 2010.

COM4. Conception et synthèse de nouvelles sondes fluorescentes pour l'étude des récepteurs couplés aux protéines G: application au récepteur de l'arginine-vasopressine
Loison S, Bonnet D, Boudier L, Mouillac B, Hibert M
15ième Journée Jeunes Chercheurs, Paris, 5 février 2010.

COM5. Fluorescent peptide−based libraries combined with FRET assay for the discovery of APJ receptor ligands
Margathe JF, Bonnet D, Iturioz X, Llorens−Cortes C, Galzi JL, Hibert M
13ième RECOB, Aussois, 21-25 mars 2010

COM6. A design kit for synthetic biology
Gendrault Y, Madec M, Lallement C, Haiech J
International Conference on Synthetic Biology, Evry (France), 15-16 décembre 2010.

COM7. FRET-based assay to accelerate the discovery of ligands to GPCRs: Application to Apelin receptor.
Bonnet D, Chabane H, Guillier F, Iturioz X, Alvear-Perez R, Llorens-Cortes C, Galzi J-L, Hibert M
16ième GFPP, Albé, 10-15 mai 2009.

COM8. High throughput drug screening by droplet based microfluidic devices and fluorescence polarisation detection.
Regenspurger F, Bonnet D, Hibert M, Villa P, Haiech J
ImVie 5, Imagerie du Vivant, Mulhouse, 9-10 juin 2009.

COM9. Etude de l'implication du récepteur c-*Kit* à la surface des mastocytes dans un modèle chronique d'asthme.
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Réunion Lungstorming, Lyon, janvier 2009.

COM10. Modèle de bronchiolite oblitérante par transplantation hétérotopique de trachée de souris. Exemple d'application thérapeutique
Daubeuf F, Reber L, Frossard N
Réunion Lungstorming, Lille, janvier 2008

COM11. The Coffin-Lowry syndrome-associated protein RSK2 is implicated in calcium-regulated exocytosis through the regulation of PLD1.
Zeniou Meyer M, Yuanyuan L, Begle A, Olanich M, Hanauer A, Becherer U, Rettig J, Bader MF and Vitale N
10th Meeting of the European Calcium Society, Leuven, Belgique, septembre 2008.

COM12. Phosphorylation de NF-κB par la kinase MSK1 : implication dans l'expression du facteur de croissance des mastocytes, le SCF
Reber L, Frossard N
Réunion Lungstorming, Lille, janvier 2007

Communications par affiche dans un congrès international ou national

AFF1. L'inhibition de la kinase nucléaire MSK1 réduit l'infiltrat inflammatoire et la fibroprolifération dans un modèle murin de bronchiolite oblitérante
Nemska S, Daubeuf F, Reber L, Frossard N
Colloque des Jeunes Chercheurs « Vaincre la Mucoviscidose », Paris, mars 2011

AFF2. A mast cell-dependent chronic model of asthma
Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Eumodic meeting, Barcelona, 2-3 mars 2011

AFF3. Mast cell mediators impair properties of dendritic cells to induce regulatory T cells
Karaki S, Tran T, Maillot MC, Capel F, Lambrecht B, Frossard N, Emilie D, Godot V
Société française d'immunologie, Marseille 2011.

AFF4. Identification of chemical compounds affecting the physiology of proliferating and/orquiescent glioblastoma stem cells
Zeniou M, Fève M, Chneiweiss H, Villa P, Haiech J, Kilhoffer MC
ESH (European School of Hematology) Scientific Workshop. Leukemic and cancer Stem Cells. 29 avril – 1 Mai 2011, Mandelieu, France

AFF5. Design, Synthesis and Evaluation of Small Neutralizing Molecules to Inhibit Actions of the Chemokine CXCL12
Bonnet D, Gasparik V, Daubeuf F, Hachet−Haas M, Rohmer F, Gizzi P, Kellenberger E, Haiech J, Frossard N, Galzi JL, Hibert M
13ième RECOB, Aussois, 21-25 mars 2010

AFF6. Rapid and convenient solid−phase synthesis of 1,2,4−triazine−3,6−diones.
Margathe JF, Riché S, Radford SK, Hibert M, Ganesan A, Bonnet D
13ième RECOB, Aussois, 21-25 mars 2010

AFF7. Modèle murin de bronchiolite oblitérante et implication de la kinase MSK1
Nemska S, Daubeuf F, Reber L, Frossard N
Colloque des Jeunes Chercheurs « Vaincre la Mucoviscidose », Paris, mars 2010

AFF8. Implication of the nuclear kinase MSK1 in chronic lung transplant rejection
Nemska S, Reber L, Daubeuf F, Frossard N
Journées Campus Illkirch, 3-4 mai 2010

AFF9. Calcium signal biomarkers within glioblastoma stem cells.
Audran E, Dagher R, Villa P, Kilhoffer MC, Haiech J
Journées Campus Illkirch, 3-4 Mai 2010

AFF10. Difference in susceptibility towards chemical compounds of glioblastomas stem cells in the proliferative or quiescent state.
Fève M, Zeniou-Meyer M, Chneiweiss H, Villa P, Didier B, Haiech J, Kilhoffer MC
Journées Campus Illkirch, 3-4 Mai 2010

AFF11. Calcium signal biomarkers within glioblastoma stem cells.
Audran E, Dagher R, Villa P, Kilhoffer MC, Haiech J
11th European Calcium Society Meeting, Varsovie, 6-9 Septembre 2010

AFF12. GPCR Expression in glioblastoma tumour initiating cells.
Fève M, Zeniou-Meyer M, Audran E, Chneiweiss H, Haiech J, Kilhoffer MC
4e Forum du Cancéropôle du Grand-Est, Strasbourg, 28 & 29 octobre 2010

AFF13. Tumour initiating cells and glioblastomas: Screening for new molecules affecting cancer stem cell proliferation
Fève M, Zeniou-Meyer M, Chneiweiss H, Villa P, Haiech J, Kilhoffer MC
Journées Campus Illkirch, 16-17 Avril 2009

AFF14. Fluorescence polarization based high-throughput assay to identify new ligands of proteins : application to calmodulin.
Debaene F, Dagher R, Bonnet D, Regenspurger F, Villa P, Kilhoffer MC, Pigault C, Hibert M, Haiech J
16ième GFPP, Albé, 10-15 mai 2009

AFF15. FRET-based assay to accelerate the discovery of ligands to GPCRs: Application to Apelin receptor.
Bonnet D, Chabane H, Guillier F, Iturioz X, Alvear-Perez R, Llorens-Cortes C, Galzi JL, Hibert M
16ième GFPP, Albé, 10-15 mai 2009

AFF16. Gliomas and EGFR: Search for New Pharmacological / Therapeutical Tools Interfering with EGFR Ligand Induced Signalling Pathways.
Fève M, Zeniou-Meyer M, Bernhard S, Junier MP, Haiech J, Kilhoffer MC
Journées Campus Illkirch, 11 Avril 2008

AFF17. FRET-based assay to accelerate the discovery of ligands to GPCRs: Application to Apelin receptor.
Bonnet D, Chabane H, Guillier F, Iturioz X, Alvear-Perez R, Llorens-Cortes C, Galzi JL Hibert M
44th International Conference On Medicinal Chemistry, Angers, 2-4 juillet 2008.

AFF18. Calcium fingerprints induced by Calmodulin Interactors in eukaryotic cells.
Dagher R, Brière C, Fève M, Zeniou M, Pigault C, Ranjeva R, Kilhoffer MC, Haiech J
10th European symposium on Calcium Binding Proteins in normal and transformed cells, Leuven, 17-20 Septembre 2008

AFF19. Calmodulin Interactors: tools for studying calcium signal
Dagher R, Villa P, Bonnet D, Rognan D, Hibert M, Kilhoffer MC, Pigault C, Haiech J
2nd International Conference on Molecular Perspectives on Protein-Protein Interactions, Dubrovnik, Croatie , 27 Juin-1 Juillet 2008.

AFF20. Evaluation of the receptor occupancy by desloratadine and levocetirizine in allergic subjects
Strolin Benedetti C, Otoul C, Gillard M, De Vos C, Pauli G, Frossard N
World Asthma Congress, Bangkok, Thailande, 2007

AFF21. New calmodulin Interactors
Dagher R, Bonnet D, Villa D, Rognan D, Hibert M, Kilhoffer MC, Pigault C, Haiech J
XIV Congress of Ca2+ binding proteins and calcium function in health and disease
La Palma Canary Islands, Spain, 16 – 21 Octobre 2007

AFF22. Composés pour le ciblage des transporteurs de la glutamine lors du transfert d'acides nucléiques dans les cellules
Braun S, Meyer O, Nazih A, Heissler D
Journées de Chimie Organique 2007 de la Société Française de Chimie ; Ecole Polytechnique, Palaiseau ; 17-19 septembre 2007.

Ouvrages scientifiques (chapitre)

OS1. Kessler R, Canuet M, Weitzenblum E
Sommeil et fonction respiratoire.
Dans « Traité de pneumologie » Médecine-Sciences Flammarion éd. 2009, 200-204.

OS2. Vandamme T, Y. Rival Y, Pabst JY, Heitz C
Initiation à la connaissance du médicament
Editions Médicales Internationales, Lavoisier, mai 2010

OS3. Rival Y
Chimie Organique Concours PH1
Ediscience, Juin 2007

Directions d'ouvrages ou de revues

DO1. Frossard N. **Editeur associée** de la revue **Pharmacology & Therapeutics**
Girodet P-O, Ozier A, Bara I, Tunon de Lara J-M, Marthan R, Berger P. Airway remodeling in asthma: New mechanisms and potential for pharmacological intervention. Pharmacol & Ther 2011, **130**, 325-37.

DO2. Frossard N. **Editeur associée** de la revue **Pharmacology & Therapeutics** (IF 8.8)
Bellien J, Joannides R, Richard V, Thuillez C. Modulation of cytochrome-derived epoxyeicosatrienoic acid pathway: a promising pharmacological approach to revent endothelial dysfunction in cardiovascular diseases? Pharmacol & Ther 2011, sous presse.

DO3. Frossard N. **Editeur associée** de la revue **Pharmacology & Therapeutics**
Botturi K, Langelot M, Lair D, Pipet A, Pain M, Chesne J, Hassoun D, Lacoeuille Y, Cavaillès A, Magnan A. Preventing asthma exacerbations: what are the targets ? Pharmacol & Ther 2011, sous presse

DO4. The plant nucleus
Ranjeva R, Zhou DX, Haiech J
Editorial. Mol Plant 2010 **3**(4) 641.

DO5. Frossard N. **Editeur associée** de la revue **Pharmacology & Therapeutics**
Abu Helo A, Simonin F.
Identification and biological significance of G protein-couple receptor associated sorting proteins (GASPs). Pharmacol & Ther 2010, **126**, 244-250

DO6. Frossard N. **Editeur associée** de la revue **Pharmacology & Therapeutics**
Deval E, Gasull X, Noel J, Salinas M, Baron A, Diochot S, Lingueglia E. Acid-Sensing Ion Channels (ASICs): pharmacology and implication in pain. Pharmacol Ther 2010, **128**, 549-558.

DO7. Frossard N. **Editeur associée** de la revue **Pharmacology & Therapeutics**
Velly L, Pellegrini L, Guillet B, Bruder N, Pisano P. Erythropoietin and cerebral protection after acute injuries: a double-edged sword? Pharmacol Ther 2010, 128(3): 445-59. Epub 2010 Aug 21.

DO8. Frossard N. **Editeur associé** à la revue **Pharmacology & Therapeutics**
Monassier L, Laplante MA, Ayadi T, Doly S, Maroteaux L. Contribution of gene-modified mice and rats to our understanding of the caardiovascular pharmacology of serotonin. Pharmacol Ther 2010, **128**, 559-567.

DO9. The 10th European symposium on calcium-binding proteins in nomal and transformed cells
Haiech J, Heizmann CW, Krebs J
Biochim Biophys Acta Mol Cell 2009, **1793**, 931-2.

AUTRES PRODUCTIONS

Séminaires aux Universités et Entreprises

SEM1. Hibert M
La Chimie de l'Amour
Université de tous les Savoirs, Paris 21-28 mai 2011

SEM2. Hibert M
Retombées scientifiques du criblage académique
IECB Bordeaux, 24 Février 2011

SEM3. Hibert M
Fluorescence tools to explore GPCRs and other orphan targets
Janssen Research & Development
Beerse, Belgique, 3 février 2011

SEM4. Haiech J
Biologie synthétique : un nouveau paradigme dans la recherche et le développement
du médicament
ARIIS, conseil scientifique, mai 2011

SEM5. Frossard N
Neutraligands de chimiokines dans l'inflammation des voies aériennes
Cercle des immunologistes, Dr Sylviane Muller, Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, Strasbourg, 7 mars 2011

SEM6. Hibert M
Chimiothèque Nationale et autres structures : Retombées scientifiques et thérapeutiques
ITAV, Toulouse, Janvier 2010

SEM7. Hibert M
Chimie de l'Amour
Semaine de la Chimie, Exploradôme – MAC/VAL, 11 Mai 2010

SEM8. Hibert M
Academic compound library and screening: scientific and therapeutic outcome
IREBS, Strasbourg, 8 Janvier 2010

SEM9. Hibert M
Chimiothèque Nationale et autres structures :Retombées scientifiques et thérapeutiques
Sanofi-Aventis, 24 Juin 2010

SEM10. Hibert M
Biased agonists pharmacochaperones of the V2 vasopressin receptor: potential therapeutic agents for nephrogenic diabetes insipidus
L'Oréal, Juillet 2010

SEM11. Hibert M
Academic screening:Scientific and therapeutic outcome
Institut Pasteur, Paris, octobre 2010

SEM12. Hibert M
Pharmacochimie post-génomique
Université de Nice, Octobre 2010

SEM13. Frossard M
MSK1 et transplantation pulmonaire
Groupe de transplantation pulmonaire, Pr G. Massard, Hôpitaux Universitaires, avril 2010

SEM14. Frossard M
Récepteur Kit des mastocytes dans un modèle d'asthme chronique
EA3072, Pr F. Piquard, faculté de médecine, mai 2010

SEM15. Frossard N
L'axe CXCR4/CXCL12 dans les maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes
U999 Inserm, Pr M. Humbert, Hôpital Marie Lannelongue, mai 2010

SEM16. Hibert M
All you need is love: plutôt qu'un bouquet de fleurs, offrez de l'oxytocine pour la St Valentin

Mardis du CNRS, Strasbourg, 11 février 2009

SEM17. Hibert M
Criblage académique: Retombées scientifiques et thérapeutiques
Séminaires UMR7199, Illkirch, 19 février 2009.

SEM18. Hibert M
Chemistry of Love
Maison Universitaire France-Japon, Société japonaise pour la Promotion de la Science
Strasbourg, 24 Septembre 2009

SEM19. Hibert M
Chimie de l'Amour
Jardin des Sciences, Université de Strasbourg, 3 Décembre 2009.

SEM20. Haiech J
Biologie systémique et construction d'un modèle virtuel de peau
l'Oréal, Paris, 2009

SEM21. Frossard N
NF-κB Phosphorylation by MSK1 for SCF expression - Potential implications in asthma
Société 4SC, Munich (Allemagne), juillet 2009

SEM22. Frossard N
Recherche sur les Biomarqueurs
Laboratoire Transgène, Illkirch, septembre 2009

SEM23. Frossard N
Fonction du récepteur Kit des mastocytes dans un modèle d'asthme chronique
Séminaire UMR-S 975, Pr A. Magnan, Nantes, septembre 2009

SEM24. Hibert M
Le chimiste à l'interface Chimie-Biologie
CNRS, Strasbourg, 5 juin 2008

SEM25. Hibert M
De la recherche fondamentale à la valorisation
Accueil Entrants CNRS Alsace, Strasbourg, 17 juin 2008

SEM26. Hibert M
Pharmacochimie post-génomique
Séminaires de l'ENSC Mulhouse, 7 juillet 2008

SEM27. Hibert M
Chimiothèques académiques et commerciales
Quatrième École Thématique Chimiothèques/criblage, Roscoff, 22-24 septembre 2008

SEM28. Hibert M
Innovation Thérapeutique
Séminaire CHP CNRS, Strasbourg, 18 novembre 2008

SEM29. Hibert M

Post-genomic Medicinal Chemistry
Helsinki University, Helsinki (Finlande), 6 novembre 2008

SEM30. Frossard N, Reber L
Phosphorylation de NF-κB par la kinase MSK1 : implication dans l'expression du facteur de croissance des mastocytes, le SCF
Institut de biologie moléculaire et cellulaire, Dr S. Muller, février 2008

SEM31. Frossard N
MSK1 et inflammation bronchique
Institut de Physiologie Moléculaire et Cellulaire IPMC, Nice-Sophia-Antipolis, Prof. M. Lazdunski, mars 2008

SEM32. Hibert M
Nouvelles méthodes de découverte de ligands de RCPG. Cas des récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine.
Journées du Kremlin Bicêtre, juin 2007.

SEM33. Hibert M
Post-genomic Medicinal Chemistry : New strategies - New challenges
Paris VI, 29 juin 2007

SEM34. Hibert M
Academic compound library and screening platforms in Strasbourg and in France : European perspectives.
Institut für Toxikologie und Genetik, Forschungszentrum Karlsruhe, 7 août 2007.

SEM35. Hibert M
Nouvelles stratégies de découverte d'agents thérapeutiques en milieu académique
Cycle de Conférences de Chimie, Clermont, 3 octobre 2007

SEM36. Frossard N
NF-κB phosphorylation and SCF expression in airway inflammation
Imperial College London, National Heart and Lung Institute, Londres (Grande-Bretagne), Pr M. Belvisi, Pr PJ Barnes, 2007

SEM37. Frossard N
Potentiel anti-inflammatoire d'un inhibiteur de kinase
Prestwick Chemicals, Illkirch, 2007

SEM38. Frossard N
SCF expression and NF-κB phosphorylation in airway inflammation
Institut Pasteur, Dr M. Chignard, 2007

SEM39. Heissler D
La formation doctorale en France. Exemple de l'université de Strasbourg.
Quinzaine française d'Anvers 2008 organisée par l'Ambassade de France en Belgique
Universiteit Antwerpen, Belgique, 22 octobre 2008

Organisation de colloques nationaux et internationaux

OC1. Frossard N – Coordinatrice du comité d'organisation

7e « Journées de Recherche Respiratoire » de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Toulouse, 21-22 octobre 2011

OC2. Haiech J - Co-organisateur
11 European Symposium in Normal and transformed Cells, (Varsovie, Pologne, 4-8 Septembre 2010

OC3. Frossard N – Coordinatrice du comité d'organisation
6e « Journées de Recherche Respiratoire » de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Nantes, 15-16 octobre 2010

OC4. Haiech J - Co-organisateur
Second European Calcium Society Workshop, Scientific Committee, Smolenice, Slovaquie, 3-6 Juin 2009

OC5. Frossard N – Coordinatrice du comité d'organisation
5e « Journées de Recherche Respiratoire » de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF), Strasbourg, 23-24 octobre 2009

OC6. Haiech J - Co-organisateur
10 European Symposium in Normal and transformed Cells, Leuven, Belgique, 2008

OC7. Haiech J - Co-organisateur
First European Calcium Society Workshop, Seix, France, 2007

EQUIPE N° 2 (J.J. Bourguignon)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 16
  Les articles ACL67, ACL72 et ACL73 sont des publications inter-équipes
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 1
- Communications orales sans actes dans un congrès international ou national : 3
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 13
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 7

Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

ACL65 Prefrontal cortex and reversion of atropine-induced disruption of the degraded contingency effect by antipsychotic agents and N-desmethylclozapine in rats
Carnicella S, Mongeot A, Bourguignon JJ, Oberling P
Intern J Neuropsycopharmacol 2010, **13**, 109-122

ACL66 Pharmacological characterization of the mouse NPFF2 receptor
Talmont F, Mouledous L, Piedra-Garcia L, Schmitt M, Bihel F, Bourguignon JJ, Zajac M, Mollereau C
Peptides 2010, **31,** 215-220.

ACL67 Allosteric Functional Switch of Neurokinin A-Mediated Signaling at the Neurokinin NK2 Receptor: Structural Exploration
Valant C, Maillet E, Bourguignon JJ, Bucher B, Utard V, Galzi JJ, Hibert M
J Med Chem 2009, **52**, 5999-6011.

Complexation with β-cyclodextrin confers oral activity on the flavonoid dioclein.
Rezende BA, Cortes SF, De Sousa F.B. Lula IS Schmitt M, Sinisterra RD, Lemos VS
Int J Pharmaceutics 2009, **367**, 133-139.

ACL68 The flavonoid dioclein is a selective inhibitor of cyclic nucleotide phosphodiesterase type 1 (PDE1) and a cGMP-dependent protein kinase (PKG) vasorelaxant in humanvascular tissue
Goncalves RL, Lugnier C, Keravis T, Lopes MJ, Fantini FA, Schmitt M, Cortes SF, Lemos VS
Eur J Pharmacology 2009, **620**(1-3), 78-83.

ACL69 Evolution of a Novel Phenolic Pathway for Pollen Development.
Matsuno M, Compagnon V, Schoch GA, Schmitt M, Debayle DB, Pollet B, Hehn A, Heintz D, Ullmann P, Werck D
Science 2009, 325(5948), 1688-1692.

ACL70 Design, synthesis and analgesic properties of novel conformationally-restricted N-acylhydrazones (NAH)
Kuemmerle, AE, Vieira MM, Schmitt M, Miranda ALP, Fraga CAM, Bourguignon JJ, Barreiro EJ
Bioorg Med Chem Lett 2009, **19**(17), 4963-4966.

ACL71 Rapid synthesis of imidazo[4,5-b]pyridine containing polycyclics by means of palladium-catalyzed amidation of 2-chloro-3-nitropyridine.
Salomé C, Schmitt M, Bourguignon JJ
Tetrahedron Lett 2009, **50**, 3798-3800

ACL72 Cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 inhibitors: Evaluation of pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ring system as an adenine bioisostere.
Raboisson P, Schultz D, Muller CD, Reimund JM, Pinna G, Mathieu R, Bernard P, Do QT, Desjarlais RL, Justiano H, Lugnier C, Bourguignon JJ
Eur J Med Chem 2008, **43**, 816-29.

ACL73 A novel, conformation-specific allosteric inhibitor of the tachykinin NK2 receptor (NK2R) with functionally selective properties.
Maillet EL, Pellegrini N, Valant C, Bucher B, Hibert M, Bourguignon JJ, Galzi JL
FASEB J 2007, **21**, 2124-34.

ACL74 Isolation and NMR characterization of the indolomonoterpenoid alkaloids from Aspidosperma pyrifolium.
De Araujo-Junior XJ, Antheaume C, Trindade C, Schmitt M, Bourguignon JJ, Sant'ana AEG
Phytochem Rev 2007, **6**, 183-188.

ACL75 Neuropeptide FF and neuropeptide VF inhibit GABAergic neurotransmission in parvocellular neurons of the rat hypothalamic paraventricular nucleus.
Jhamandas JH, Simonin F, Bourguignon JJ, Harris KH
Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007, **292** (5), R1872-1880.

ACL76 2-Amino-6-iodo-4-tosyloxypyrimidine: a versatile key intermediate for regioselective functionalization of 2-aminopyrimidines in 4-and 6-positions.
Benderitter P, De Araujo-Junior JX, Schmitt M, Bourguignon JJ
Tetrahedron 2007, **63**(50), 12465-12470.

ACL77 Synthesis of Regiospecifically Polysubstituted Pyridazinones.
Xavier Araujo JJ, Schmitt M, Antheaume C, Bourguignon JJ
Tetrahedron Lett 2007, **48**, 7817-7820.

ACL78 6-endo-dig Cyclization of heteroarylesters to alkynes promoted by Lewis acid catalyst in the presence of Bronsted acid.
Hellal M, Bourguignon JJ, Bihel FJJ
Tetrahedron Lett 2007, **49**, 62-65.

ACL79 Synthesis and reactivity of 2,3-dihydro-1H-2,3-benzodiazepine-1,4(5H)-dione
Bihel FJJ, Hellal M, Bourguignon JJ
Synthesis 2007, **24**, 3791-3796.

Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

INV41. Use of Compound libraries for drug discovery:
Screening, structural analysis of hits, and preliminary optimizations
Bourguignon JJ
Braz Med Chem (Porto de Galinhas) (Brazil), novembre 2008.

Communications orales sans actes dans un congrès international ou national

COM13. Synthèse de dérivés de guanidines comme antagonistes des récepteurs du NPFF
Hammoud H, Schmitt M, Bourguignon JJ
SCF Grand EST-6, ESBS (Pôle API) Illkirch, ESBS Illkirch, France, 20-21 mai 2010.

COM14. Synthèse et fonctionnalisation de 2,3-benzodiazépines : Vers la construction d'une chimiothèque focalisée.
Hellal M, Bihel F, Bourguignon JJ
Journée Scientifique de l'IFR Gilbert Laustriat, Illkirch (France), avril 12 - 13, 2007.

COM15. Effects of a selective Neuropeptide FF (NPFF) antagonist in thermoregulation and morphine analgesic tolerance.
Zajac JM, Barthas F, Bourguignon JJ, Elhabazi K, Simonin F, Mollereau C, Moulédous L
7th FENS forum of European Neuroscience., Amsterdam, Netherlands, July 3-7, 2010.

Communications par affiche dans un congrès international ou national

AFF23. Modulation of locomotor, analgesic and rewarding properties of opiates by RF9, an antagonist of neuropeptide FF receptors
Elhabazi K, Trigo JM, Maldonado JM, Bihel F, Schmitt M, Bourguignon JJ, Meziane H, Petit-Demoulière B, Bocquel F, Simonin F.
7ème symposium national du Réseau Français de Recherche sur la Douleur . Versailles France. 4-5 février 2011.

AFF24. Synthèse et analyse RSA des dérivés de quinoline-2-yl guanidines comme antagonistes des récepteurs du neuropeptide FF
Hammoud H, Schmitt M, Humbert JP, Simonin F, Bourguignon JJ
Jeunes chercheurs, Société de chimie thérapeutique, Paris, 4 février 2011.

Prix du meilleur poster

AFF25. Synthesis and SAR analysis of substituted quinoline-2-yl guanidines as antagonists of NPFF receptors
Hammoud H, Schmitt M, Humbert JP, Simonin F, Bourguignon JJ
Journées Campus Illkirch, 3-4 mai 2010.

AFF26. Vers la découverte des nouveaux antagonistes des récepteurs du neuropeptide FF pour le traitement de la douleur
Hammoud H
1er prix projet innovant
Les Doctoriales d'Alsace 2010, Mittelwihr 14-19 novembre 2010.

AFF27. Modulation of locomotor, analgesic and rewarding properties of opiates by RF9, an antagonist of neuropeptide FF receptors
Elhabazi K, Trigo JM, Maldonado JM, Bihel F, Schmitt M, Bourguignon JJ, Meziane H, Petit-Demoulière B, Bocquel F, Simonin F
2010 SFN 40th Annual Meeting, San Diego CA, USA ,13-17 novembre 2010.

AFF28. Use of 4-bromopyridazine-diones for building pyridazines libraries
Schmitt M, De Araujo-Jr JX, Bourguignon JJ
5th Asian-European Symposium on Metal mediated efficient organic synthesis Obernai (France), 25-28 mai 2008.

AFF29. 6-Endo-dig cyclization of heteroarylesters to alkynes promoted by Lewis acid catalyst in presence of Brønsted acid
Bihel F, Hellal M, Bourguignon JJ
5th Asian-European Symposium on Metal mediated efficient organic synthesis Obernai (France), 25-28 mai 2008.

AFF30. Estudos de Identificação de Novos Protótipos Candidatos a Fármacos Antiinflamatórios e Analgésicos
Kummerle A, Martins MV, Schmitt M, Fraga CAM, Miranda ALP, Barreiro EJ, Bourguignon JJ
I Semana de pós-Graduação do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais. Rio de Janeiro (Brasil). Septembre 2008.

AFF31. Estudos de Identificação de Novos Protótipos Candidatos a Fármacos Antiinflamatórios e Analgésicos
Kummerle A, Martins MV, Schmitt M, Fraga CAM, Miranda ALP, Barreiro EJ, Bourguignon JJ
31a Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química. mai 2008.

AFF32. Creation of a Chemical Diversity Space Around the 2,3-Benzodiazepine Scaffold
Bihel F, Hellal M. Bourguignon JJ
International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry, St Petersburg (Russia), 27–31 août, 2007.

AFF33. Isolamento e caracterização estrutural de alcalóides monoterpenoindólicos de Aspidosperma pyrifolium
De Araujo-Jr J X, Epifanio WAN, Antheaume C, Trindade RCP, Schmitt M, Bourguignon JJ, Sant'ana AEG.
30ª Reuniaão Anual da Sociedade Brasileira de Química, São Paulo (Brésil), septembre 2007.

AFF34. 6-Endo-dig cyclization of heteroarylesters to alkynes promoted by Lewis acid catalyst in presence of Brønsted acid
Hellal M, Bourguignon JJ, Bihel F
SAJEC, Paris (France), 15–17 octobre 2007.

AFF35. Design and synthesis of new anti-inflammatory and analgesic drugs
Kummerle A, Martins MV, Schmitt M, Fraga CAM, Miranda ALP, Barreiro EJ, Bourguignon JJ
Journée Scientifique de l'IFR Gilbert Laustriat, Strasbourg (France), 12-13 avril 2007.

AUTRES PRODUCTIONS

Séminaires

SEM40. Scaffold modification or decoration: what is the most efficient in drug design

Bourguignon JJ
Cairo University, Egypte, 23 février 2009.

SEM41. Use of Compound libraries for drug discovery:
Screening, structural analysis of hits, and preliminary optimizations
Bourguignon JJ
Assiut University, Egypte, 25 février 2009.

SEM42. Synthesis and use of polyfunctional pyridazines as valuable intermediates
Bourguignon JJ
Assiut University, Egypte, 27 février 2009.

SEM43. Scaffold modification or decoration: what is the most efficient in drug design
Bourguignon JJ
J&J, BEERSE, Belgique, 18 mars 2009.

SEM44. Substitution régiosélective d'azines par désymétrisation des dérivés chlorés correspondants
Schmitt M
Faculté des Sciences et des techniques, Université de Nantes, 24 novembre 2009.

SEM45. Construction, optimization and decoration of scaffolds in drug design.
Bourguignon JJ
Rio de Janeiro, Brésil, février 2007.

SEM46. Use of Compound libraries for drug discovery:
Screening, structural analysis of hits, and preliminary optimizations
Bourguignon JJ
Rio de Janeiro, Brésil, novembre 2008.

EQUIPE N° 3 (J. Suffert)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 30
  Les articles ACL83, ACL86 et ACL106 sont des publications inter-équipes
- Brevets : 6
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 3
- Communications avec actes dans un congrès international : 2
- Communications avec actes dans un congrès national : 8
- Communications orales sans actes dans un congrès international ou national : 5
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 21
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 1
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 30
- Organisation de colloques nationaux et internationaux: 6

Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

ACL80 Cyclohydrocarbonylation-Based Strategy toward Poly-Substituted Piperidines
Arena G, Zill N, Salvadori J, Girard N, Mann A, Taddei M
Org Lett 2011, **13**, 2294-2297

ACL81 Synthesis and biological évaluation of desmethylveramiline, a micromolar Heggehog inhibitor
Guerlet G, Spangenberg T, Mann A, Faure H, Ruat M
Bioorg & Med Chem Lett 2011, doi:10.1016/j.bmcl.2011.04.103 (2011)

ACL82 Identification and mechanism of action of the acylguanidine MRT-83, a novel potent smoothened antagonist
Roudaut H, Traiffort E, Gorojankina T, Vincent L, Faure H, Schoenfelder A, Mann A, Manetti, F, Solinas, A, Taddei M
Mol Pharmacol 2011, **79**, 453-460

ACL83 Identification of a low-molecular weight trkB antagonist with anxiolytic and antidepressant activity in mice.
Cazorla M, Prémont J, Mann A, Girard N, Kellendonk C, Rognan D
J Clin Invest 2011, **121**, 1846-1857.

ACL84 Novel flavaglines displaying improved cytotoxicity
Thuaud F, Ribeiro N, C, Cresteil T, Désaubry L
J Med Chem 2011, **54**, 411-415.

ACL85 Step Economical Synthesis of the Taxol-Like Tricycles through a Pd-Catalyzed Domino Reaction
Pétrignet J, Boudhar A, Blond G, Suffert J
Angew Chem Int Ed 2011, **50**, 3285-3289.

ACL86 Synthesis of exotic polycycles such as cyclooctatrienes and fenestrenes with differential pro-apoptotic activities on human TRAIL-resistant metastatic cell lines
Hulot C, Peluso J, Blond G, Muller C D, Suffert J
Bioorg Med Chem Lett 2010, **20**, 6836-6839

ACL87 Hydroformylation of Alkenylamines: Concise Approaches toward Piperidines, Quinolizidines, and Related Alkaloids
Airiau E, Girard N, Pizzeti M, Jessica S, Taddei M, Mann A
J Org Chem 2010, **75**, 8670-8673.

ACL88 Virtual screening-based discovery and mechanistic characterization of the acylthiourea MRT-10 family as smoothened antagonists
Manetti F, Faur H, Roudaut H, Gorojankina T, Traiffort E, Schoenfelder A, Mann A, Solinas A, Taddei M, Ruat M.
Mol Pharmacol 2010, **78**, 658-665.

ACL89 Microwave-assisted domino hydroformylation/cyclization reactions: scope and limitations
Airiau E, Chemin, C, Girard N, Lonzi G, Mann A, Petricci E, Salvadori J, Taddei M
Synthesis 2010, 2901-2914.

ACL90 6.1,2-Diastereoselective C-C Bond-Forming Reactions for the Synthesis of Chiral β-Branched α-Amino Acids
Spangenberg T, Schoenfelder A, Breit B, Mann A
Eur J Org Chem 2010, 6005-6018.

ACL91 Rhodium-catalyzed multicomponent synthesis of chiral oxazolopiperidines.
Salvadori J, Airiau E, Girard N, Mann A, Taddei M
Tetrahedron 2010, **66**, 3749-3753.

ACL92 Short Access to (+)-Lupinine and (+)-Epiquinamide via Double Hydroformylation.
Airiau E, Spangenberg T, Girard N, Breit B, Mann A
Org Lett 2010, **12**, 528-531.

ACL93 Unprecedented Elimination of Conjugated Phenylthioether Groups by Low-Valent Titanocene.
Ribeiro N, Fetzer L, Streiff S, Désaubry L
Synlett 2010, 2928–2930.

ACL94 Understanding the torquoselectivity in 8 □-electrocyclic cascade reactions : synthesis of fenestradienes versus cyclooctatrienes.
Hulot C, Amiri S, Blond G, Schreiner P, Suffert S
J Am Chem Soc 2009, 131, 13387

ACL95 Four-Component Reactions towards Fused Heterocyclic Rings
Airiau E, Girard N, Mann A, Salvadori J, Taddei M
Org Lett 2009, **11**, 5314-5317.

ACL96 Hydroformylation of Homoallylic Azides : Axpeditive Approach towards Alkaloids.
Spangenberg T, Breit, Mann A
Org Lett 2009, **11,** 261-264

ACL97 Synthetic Analogue of Rocaglaol Displays a Potent and Selective Cytotoxicity in Cancer cells: Involvement of Apoptosis Inducing Factor and Caspase-12.
Thuaud F, Bernard Y, Türkeri G, Dirr R, Aubert G, Cresteil T, Baguet A, Tomasetto C, Svitkin Y, Sonenberg N, Nebigil C, Désaubry L
J Med Chem 2009, **52**, 5176-5187.

ACL98 8π-6π-[O2-oxi]-Cyclization Cascade: a Unique Synthesis of New [4.6.4.6] Fenestradienes and [4.6.4.6] Fenestrenes Article Highlighté in C&EN 2008, 86, 26. Science and Technology concentrates "Fenestrane in a Snap".
Hulot C, Blond G, Suffert J
J Am Chem Soc 2008, **130**, 6046.

ACL99 A New Pd-catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic and Aromatic Polycycles
Blond G, Bour C, Salem B, Suffert J
Org Lett 2008, **10**, 1075-107.

ACL100 Synthesis and biological evaluation of PEG-tirofiban conjugates.
Desaubry L, Riché S, Laeuffer P, Cazenave JP
Bioorg Med Chem Lett 2008, **18**, 2028–31.

ACL101 Regioselectivity of fluorine substitution by alkoxides on unsymmetrical difluoroarenes.
Dirr R, Antheaulme C, Désaubry L
Tetrahedron Lett 2008, **49**, 4588-4590.

ACL102 Tandem Diels–Alder-manganese dioxide mediated oxidation reaction. A short route to marcanines.
Mekideche S, Désaubry L
Tetrahedron Lett 2008, **49**, 5268-5270.

ACL103 Application of rhodium-catalyzed cyclohydrocarbonylation to the syntheses of enantiopure homokainoids
Chiou WH, Schoenfelder A, Mann A, Ojima I
Pure Appl Chem 2008, **80**, 1019-1024.

ACL104 Expeditive syntheses of (±) allo-Sedamine and (±) allo-Lobeline via a combination of an aza Sakuraï-Hosomi and Hydroformylation Reactions
Spangenberg T, Airiau E, Bui The Thuong M, Donnard M, Billet M, Mann A
Synlett 2008, 2859-2863.

ACL105 A general Approach to Aza-Heterocycles via Domino Sequences Driven by Hydroformylation.
Airiau E, Spangenberg T, Girard N, Schoenfelder A, Salvadori J, Taddei M, Mann A
Chem Eur J 2008, **14**, 10938-10948.

ACL106 Reinforcing effect of bi- and tri-cyclopolyprenols on “primitive” membranes made of polyprenyl phosphates.
Ribeiro N, Streiff S, Heissler D, Elhabiri M, Albrecht-Gary AM, Atsumi M, Gotoh M, Désaubry L, Nakatani Y, Ourisson G
Tetrahedron 2007, **63,** 3395-3407.

ACL107 A new method for the synthesis of chiral beta-branched alpha-amino acids.
Spangenberg T, Schoenfelder A, Breit B, Mann A
Org Lett 2007, **9**, 3881-3884.

ACL108 Microwave assisted hydroamination of alkenes
Petricci E, Mann A, Savadori J, Taddei M

Tetrahedron Lett 2007, **48**, 8501-8504.

ACL109 Rhodium-Catalyzed Cyclohydrocarbonylation Approach to the Syntheses of Enantiopure Homokainoids.
Chiou W.H, Schoenfelder A, Sun L, Mann A, Ojima I
J Org Chem 2007, **72**, 9418-9425.

Publications antérieures à l'intégration de personnel dans l'Unité

ACL110 1,4-Additions of electron-rich heterocycles onto b-perfluoroalkyl enones
Leuger J, Blond G, Billard T, Haufe G, Langlois B
J Fluor Chem 2011, doi:10.1016/j.jfluchem.2011.04.004

Brevets

BRE6. Ruat M, Faure H, Traiffort, E, Roudaut H, Mann A, Schoenfelder A, Taddei M, Manetti F, Solinas A
Preparation of acyl guanidine derivatives as inhibitors of the Hedgehog protein signalling pathway for the treatment of cancer, neurodegenerative diseases and diabetes
WO 2011010013 (2011)

BRE7. Désaubry L, Thuaud F, Ribeiro N, Bernard Y, Nebigil C, Cresteil T, Gaiddon C, Hirsch E
Flavagline derivatives as neuroprotective agents. 10 306261.8. (2010)

BRE8. Nebigil C, Urayama K, Ribeiro N, Désaubry L, Tafi A, Brogi S
Use of prokineticin 1 receptor agonists to promote the differentiation of epicardin+ progenitor cells. EP 10 306480.4.

BRE9. Nebigil C, Urayama K, Ribeiro N, Désaubry L, Tafi A, Brogi S
Prokineticin 1 receptor agonists and their uses. EP 10 306479.6. (2010).

BRE10. Ruat M. Faure H, Traiffort E, Schoenfelder A, Mann A, Taddei M, Solinas A, Manetti, Fabrizio
Preparation of aromatic N-acylthiourea and N-acylurea as inhibitors of the Hedgehog protein signalling pathway for the treatment of cancer, neurodegenerative diseases and diabetes
WO 2009130422 (2009)

BRE11. Désaubry L, Nebigil C, Türkeri G, Cresteil T
Rocaglaol derivatives as cardioprotectant agents. *EP* 08 305 835.4 (25/11/2008).

Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

INV42. Suffert J
The 4-exo-dig Cyclocarbopalladation: A Powerfull Tool for Molecular Complexity
Gordon Research Conference: Organic Reactions and Processes, Rhode Island juillet 2009 (Dr Jerry Murry, Amgen)

INV43. Suffert J

4-exo-dig Cyclocarbopalladation : An Efficient Solution to Molecular Complexity ?
5th Asian European Symposium on Metal Mediated Efficient Organic Synthesis Obernai, mai 2008 (Prof. Knochel)

INV44. Suffert J
Réaction 4-exo dig et 5-exo dig: une solution efficace vers la complexité moléculaire?
Groupe d'Etude de Chimie Organique (GECO 48) Carcan-Maubuisson août 2007

Communications orales avec actes dans un congrès international

ACTI22 Désaubry L
Flavaglines: a new class or anticancer natural products that induce the apoptosis of cancer cells independently of caspases and that protect heart against anthracycline-induced cardiotoxicity
18th Annual Meeting of the European Cancer Center à Bâle (Suisse), 20 Mai 2011

ACTI23 Désaubry L
Synthesis and bioactivity of flavaglines: A new class of anticancer natural products.
Congrès “Frontiers in Medicinal Chemistry” à Münster (Allemagne), 16 Mars 2010

Communications avec actes dans un congrès national

ACTN10. Charpenay M, Boudhar A, Siby A, Blond G, Suffert J
New synthesic strategies around palladium catalysis: A one-pot access to [4.6.4.6]Fenestradienes and cyclooctatrienes
Groupe d’Etude de Chimie Organique, GECO 52, Landeda, août 2011

ACTN11. Pétrignet J, Blond G, Suffert J
Synthèse expéditive du squelette du Taxol basée sur la réaction de cyclocarbopalladation 4-exo-dig
Groupe d’Etude de Chimie Organique, GECO 51, La Grande Motte, août 2010

ACTN12. Charpenay M, Boudhar A, Schigand S, Blond G, Suffert J
New synthesis strategies around palladium catalysis: A one-pot access to [4.6.4.6]Fenestradienes and cyclooctatrienes
Groupe d’Etude de Chimie Organique, GECO 51, La Grande Motte, août 2010

ACTN13. Pétrignet J, Blond G, Suffert J
Dévelopement d’une nouvelle réaction en cascade palladocatalysée pour la préparation du squelette du Taxol
Groupe d’Etude de Chimie Organique, GECO 50, Obernai, août 2009

ACTN14. Hulot C, Blond G, Suffert J
8π-6π-[O2-oxi] Cyclization Cascade: A Unique Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes
Semaine d'Etude de Chimie Organique (SECO), Obernai, mai 2008

ACTN15. Blond G, Hulot C, Suffert J
Synthesis of [4,6,4,6]fenestranes versus Cyclooctatrienes

Groupe d'Etude de Chimie Organique 49, août 2008, Seillac

ACTN16. Blond G, Salem B, Bour C, Suffert J
A new Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles
Groupe d'Etude de Chimie Organique, GECO 48, Carcan-Maubuisson, août 2007

ACTN17. Blond G, Hulot C, Suffert J
An Expeditious Acces to Highly Strained Unique Molecules: the [4.6.4.6] Fenestradienes
Journées de Palaiseau, septembre 2007.

Communications orales sans actes dans un congrès international ou national

COM16. Siby A, Charpenay M, Boudhar A, Schigand S, Blond G, Suffert J
A new palladium catalyzed cascade : 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation reaction followed by Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross coupling
Journée Campus d'Illkirch, mai 2011, Prix de la meilleure communication orale.

COM17. Zill N, Girard N, Schoenfelder A, Mann A
Synthesis of Functionalized Nitrogen Heterocycles by Hydroformylation
Journées Campus Illkirch, 3-4 mai 2010.

COM18. Désaubry L
Cardioprotective agents that alleviate the cardiotoxicity of anticancer chemotherapies.
Congrès trinational (Français, Allemand et Suisse) STEPS organisé par le Cluster Alsace BioValley le 15 Décembre 2009 à Illkirch.

COM19. Hulot C, Blond G, Suffert J
A Unique Step Economical Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes based on an 8π-6π-Cyclization-Oxidation Cascade
Journée Campus d'Illkirch, avril 2008, Prix de la meilleure communication orale.

COM20. Hulot C, Blond G, Suffert J
Journée de l'ED de Strasbourg , mai 2008.

Communications par affiche dans un congrès international ou national

AFF36. New synthesis strategies around palladium catalysis: A one-pot access to [4.6.4.6]fenestradienes and cyclooctatrienes
Charpenay M, Blond G, Suffert J
Journées Campus Illkirch, 3-4 mai 2010.

AFF37. Synthèse de Nouveaux fenestranes
Boudhar A, Giethlen G, Langer T, Blond G, Suffert J
Journées Campus Illkirch, 3-4 mai 2010.

AFF38. Synthesis and bioactivity of flavaglines: A new class of anticancer natural products.
Désaubry L, Thuaud F, Ribeiro N, Bernard Y, Cresteil T, Nebigil C

ACS meeting San Francisco 2010.

AFF39. Synthetic analogues of flavaglines display a potent and selective cytotoxicity toward cancer cells in an AIF-mediated manner.
Désaubry L, Thuaud F, Ribeiro N, Bernard Y, Cresteil T, Baguet A, Tomasetto C Nebigil C
IMPAKT Breast Cancer Conference Bruxelles, mai 2010.

AFF40. New synthesis strategies around palladium catalysis: A one-pot access to [4.6.4.6]fenestradienes and cyclooctatrienes
Charpenay M, Boudhar A, Schigand S, Blond G, Suffert J
French American Chemical Society Symposium, juin 2010, Obernai

AFF41. Rapid Access to the Taxol Skeleton through a Pd-Catalyzed Cascade Reaction
Pétrignet J, Boudhar A, Blond G, Suffert J
French American Chemical Society Symposium, juin 2010, Obernai

AFF42. Rapid Access to the Taxol Skeleton through a Pd-Catalyzed Cascade Reaction
Pétrignet J, Boudhar A, Blond G, Suffert J
Gordon Research Conference Organic Reaction and Processes, juillet 2010, Bryant University.

AFF43. New synthesis strategies around palladium catalysis: A one-pot access to [4.6.4.6]fenestradienes and cyclooctatrienes
Charpenay M, Boudhar A, Schigand S, Blond G, Suffert J
Gordon Research Conference Organic Reaction and Processes, juillet 2010, Bryant University.

AFF44. FL3, a synthetic analogue of rocaglaol displays a potent and selective cytotoxicity in canc cells: involvement of AIF
Thuaud F, Türkeri G, Dirr R, Cresteil T, Baguet A, Tomasetto C, Nebigil C, Désaubry L
ONCOTRANS 2009. 1er Colloque Inter-Régional Grand-Est de Recherche Translationnelle en Oncologie, 19-20 mars 2009.

AFF45. FL3, a synthetic analogue of rocaglaol displays a potent and selective cytotoxicity in cancer cells: involvement of AIF
Thuaud F, G Türkeri G, Dirr, R, Cresteil T, Baguet A, Tomasetto C, Nebigil C, Désaubry L
23èmes Journées franco-belges de pharmacochimie, Mons, Belgique, 28-29 mai 2009.

AFF46. FL3, a synthetic analogue of rocaglaol displays a potent and selective cytotoxicity in cancer cells: involvement of AIF.
Thuaud F, Bernard Y, Türkeri G, Aubert G, Cresteil T, Baguet A, Tomasetto C, Nebigil C, Désaubry L
17th ECDO Euroconference on Apoptosis, Institut Pasteur, Paris, 23-26 Septembre 2009

AFF47. A new Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles
Blond G, Bour C, Salem B, Suffert J
FACS XII, 8-12 juin 2008, Santa Barbara (USA)

AFF48. Synthesis of [4,6,4,6]fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C, Blond G, Suffert J
FACS XII, 8-12 juin 2008, Santa Barbara (USA)

AFF49. A new Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles
Blond G, Bour C, Salem B, Suffert J
Gordon Conference Organic Reaction and Processes, Bryant University, Rhode Island, USA, Juillet 2008

AFF50. Synthesis of [4,6,4,6]fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C, Blond G, Suffert J
Gordon Conference Organic Reaction and Processes, Bryant University, Rhode Island, USA, Juillet 2008

AFF51. A new Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles
Blond G, Bour C, Salem B, Suffert J
5th Asian European Symposium , 25-28 mai 2008, Obernai

AFF52. Synthesis of [4,6,4,6]fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C, Blond G, Suffert J
5th Asian European Symposium , 25-28 mai 2008, Obernai

AFF53. A new Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles
Blond G, Bour C, Salem B, Suffert J
Journées de Palaiseau, septembre 2007

AFF54. Synthesis of [4,6,4,6]fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C, Blond G, Suffert J
Journées de Palaiseau, septembre 2007

AFF55. A new Pd-Catalyzed Cascade Reaction to the Synthesis of Exotic Polycycles
Blond G, Bour C, Salem B, Suffert J
CRC Symposium, Lyon, Septembre 2007

AFF56. Synthesis of [4,6,4,6]fenestranes versus Cyclooctatrienes
Hulot C, Blond G, Suffert J
CRC Symposium, Lyon, Septembre 2007

Ouvrages scientifiques (chapitre)

OS4. Ribeiro N, Gotoh M, Nakatani Y, Désaubry L
Chapitre “Biomimetic synthesis and properties of polyprenoid” dans " Biomimetic" ISBN 978-953-307-271-5 édité par Lilyana D. Pramatarova et publié par InTech, sous presse.

AUTRES PRODUCTIONS

Séminaires

SEM47. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable. Saclay, CEA, mai 2011 (B. Rousseau).

SEM48. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable. ENSICaen, avril 2011 (A. C. Gaumont)

SEM49. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable. ICSN, Gif sur Yvette, mars 2010 (Robert Dodd)

SEM50. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliqués : Le Palladium un Outil Formidable. Journée de la Chimie UBO Brest/UFR Science 29 avril 2010 (Raphaël Trippier)

SEM51. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable.
Université de Montpellier, octobre 2010 (Dr. J.M. Galano)

SEM52. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable.
Université de Marseille novembre 2010 (Dr L. Feray)

SEM53. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable.
Université de Rennes, décembre 2010 (Dr R. Grée)

SEM54. Suffert J
Comment Faire Simplement des Molécules Compliquées : Le Palladium un Outil Formidable. Université et INSA de Rouen (IRCOF). mai 2010, (Dominique Cahard)

SEM55. Mann A
L'hydroformylation, une réaction adaptée pour la synthèse d'aza-hétérocycles.
Gif/Yvette à l'ICSN 26 mars 2009

SEM56. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Université de Fribourg, janvier 2009 (Prof. Christian Bochet)

SEM57. Suffert J
Réaction 4-exo dig et 5-exo dig: une solution efficace vers la complexité moléculaire?
Université d'Orléans, avril 2009 (Isabelle Gillaiseau)

SEM58. Suffert J
The 4-exo did Cyclocarbopalladtion : a Powwerfull tool for Molecular Complexity
Université de Nantes, décembre 2009, (Prof. Jean-Paul Quintard)

SEM59. Suffert J
5 and 4-exo-dig Cyclocarbopalladation : An Efficient Solution to Molecular Complexity Prestwick Chemical, février 2009 (Dr Thierry Langer)

SEM60. Suffert J
The 4-exo-dig Cyclocarbopalladation : A Powerfull Tool for Molecular Complexity. Université de Nantes, décembre 2009 (Prof. J. P. Quintard)

SEM61. Désaubry L
Discovery of a new family of anticancer drugs that display a selective cytotoxicity toward cancer cells in a caspase independent manner
28 Avril 2009, Université de Kyushu (Fukuoka, Japon)

SEM62. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Faculté de Pharmacie de Paris, février 2008 (J. Royer)

SEM63. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Tokyo University of Sciences (Chiba, Japon), avril 2008 (Prof. S. Kobayashi)

SEM64. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Tokyo University of Sciences (Kagurasaka, Japon), avril 2008 (Prof. Isamu Shiina).

SEM65. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
University of Kyoto (Japon), avril 2008 (Prof. T. Hayashi)

SEM66. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
University of Kanazawa (Japon), avril 2008 (Prof. C. Mukai)

SEM67. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
University of Tsukuba (Japon), avril 2008 (Prof. J. Ichikawa)

SEM68. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Korean Institute of Science and Technology (Corée du Sud), avril 2008 (Prof. Hee Yoon Lee)

SEM69. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Pohang University POSTECH (Corée du Sud), avril 2008 (Prof. Park)

SEM70. Suffert J

4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Université de Stanford (USA) août 2007

SEM71. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Stanford University, Palo Alto, (USA), août 2007 (Paul Wender)

SEM72. Suffert J
4-exo dig and 5-exo-dig cyclocarbopalladation: an efficient solution towards molecular complexity?
Justus-Liebig University of Giesen, octobre 2007 (P. Schreiner)

SEM73. Désaubry L
Reductive lithiation and smooth elimination of thioethers
13 Octobre 2007, Université d'Alicante, Espagne

Organisation de colloques nationaux et internationaux

OC8. **Chairman** du 5th Asian-European Symposium on Efficient Metal Mediated Organic Synthesis (2008)

OC9. **Co-Chairman** du French American Chemical Society FACS 12 (juin 2008)

OC10. **Co-Chairman** du French American Chemical Society Symposium FACS 13 (juin 2010)

OC11. **Vice-Chairman** de la Gordon Research Conference, Organic reactions and Processes (Boston juillet 2011)

OC12. Membre Organisateur du GECO 48 (septembre 2007)

OC13. Membre Organisateur du GECO 49 (septembre 2008)

OC14. **Président** du Comité d'Organisation du GECO 50 (septembre 2009)

OC15. Membre Organisateur du GECO 51 (septembre 2010)

EQUIPE N° 4 (D. Rognan)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 41
  Les articles ACL115, ACL117, ACL123, ACL134, ACL148 sont des publications inter-équipes
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 17
- Articles dans des revues sans comité de lecture : 1
- Communications avec actes dans un congrès national : 4
- Communications orales sans actes dans un congrès national : 1
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 20
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 3
- Directions d'ouvrages ou de revues :
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 12
- Logiciels : 3

Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

ACL111 Fragment-based approaches and computer-aided drug discovery
Rognan D
Top Curr Chem, 2011, DOI: 10.1007/128_2011_182

ACL112 Similar interactions of natural products with biosynthetic enzymes and therapeutic Targets could explain why nature produces such a large proportion of existing drugs
Kellenberger E, Hofmann A, Quinn RJ
Nat Prod Rep, 2011, doi :10.1039/C1NP00026H

ACL113 Flavonoids as inhibitors of human CD38
Kellenberger E, Kuhn I, Schuber F, Muller-Steffner H.
Bioog Med Chem Lett, 2011, **21**, 3939-3942.

ACL114 Enhancing the accuracy of chemogenomic models with a three-dimensional binding site kernel.
Meslamani J, Rognan D.
J Chem Inf Model, 2011, sous presse

ACL115 Identification of non-peptide oxytocin receptor ligands by receptor-ligand fingerprint similarity search.
Weill N, Valencia C, Gioria S, Villa P, Hibert M, Rognan D.
Mol Inf 2011, sous presse.

ACL116 sc-PDB: a database for identifying variations and multiplicity of 'druggable' binding sites in proteins.
Meslamani J, Rognan D, Kellenberger E.
Bioinformatics 2011, **27**,1324-1326.

ACL117 Identification of a low-molecular weight trkB antagonist with anxiolytic and antidepressant activity in mice.
Cazorla M, Prémont J, Mann A, Girard N, Kellendonk C, Rognan D
J Clin Invest 2011, **121**, 1846-1857.

ACL118 New insights into the mechanisms whereby low molecular weight CCR5 ligands inhibit HIV-1 infection.
Garcia-Perez J, Rueda P, Staropoli I, Kellenberger E, Alcami J, Arenzana-Seisdedos F, Lagane B
J Biol Chem 2011, 286, 4978-4990.

ACL119 Structure-Based Approaches to Target Fishing and Ligand Profiling
Rognan D
Mol Inf 2010, **29**, 176-187

ACL120 Alignment-free ultra high throughput comparison of druggable protein-ligand binding sites.
Weill N, Rognan D
J Chem Info Model 2010, **50**, 123-135.

ACL121 Estrogen receptor alpha as a key target of red wine polyphenols action on the endothelium.
Chalopin M, Tesse A, Martinez MC, Rognan D, Arnal JF, Andriantsitohaina R
PLOS One 2010, **5**, e8554

ACL122 Binding of protein kinase inhibitors to synapsin I inferred from pair-wise binding site similarity measurements
De Franchi E, Schalon C, Messa M, Onfofri F, Benfenati E, Rognan D
PLOS One 2010, **5**, e12224.

ACL123 Identification by high-throughput screening of inhibitors of Schistosoma mansoni NAD+ catabolizing enzyme.
Kuhn I, Kellenberger E, Said-Hassane F, Villa P, Rognan D, Lobstein A, Haiech J, Hibert M, Schuber F, Muller-Steffner H.
Bioorg Med Chem 2010, **18**, 7900-10.

ACL124 Structure–Reactivity Relationship Studies for Guanidine-Organocatalyzed Direct Intramolecular Aldolization of Ketoaldehydes.
Ghobril C, Hammar P, Kodepelly S, Spiess B, Wagner A, Himo F, Baati R
ChemCatChem, 2010, **2**, 1573-1581.

ACL125 Conformationally constrained opioid ligands: The Dmt-Aba and Dmt-Aia versus Dmt-Tic scaffold.
Ballet S, Feytens D, De Wachter R, De Vlaeminck M, Marczak ED, Salvadori S, De Graaf C, Rognan D, Negri L, Lattanzi R, Lazarus LH, Tourwe D, Balboni G
Bioorg Med Chem Lett 2009, **19**, 433-437.

ACL126 Polyelectrolyte multilayer films built from poly(L-lysine) and a 2-component anionic polysaccharide blend.
Ball V, Bernsmann F, Betscha C, Maechling C, Kaufmann S, Senger B, Veogel JC, Schaaf P, Benkirane-Jessel N
Langmuir 2009, **25**, 3593–3600.

ACL127 Development and validation of a novel Protein-Ligand Fingerprint to mine chemogenomic space:Application to G Protein-coupled receptors and their ligands.
Weill N, Rognan D
J Chem Info Model 2009, **49**, 1049-1062.

ACL128 Stereospecificity of the siderophore pyochelin outer membrane transporters in fluorescent pseudomonads.
Hoegy F, Lee X, Noel S, Rognan D, Mislin, GA, Reimann C, Schalk IJ
J Biol Chem 2009, **280**, 14949-14957.

ACL129 Review: Isothermal Microcalorimetry to Investigate Non Specific Interactions in Biophysical Chemistry.
Ball V, Maechling C
Int J Mol Sci 2009, **10(8),** 3283-3315.

ACL130 Increasing selectivity of CCR8 antagonists by engineering direct interactions with the intended and off-target binding sites.
Shamovsky I, De Graaf C, Alderin L, Bengtsson M, Bladh A, Borjesson L, Connolly S, Johansson H, Josefsson BG, Kristoffersson A, Linnannen T, Lisius A, Manniko R, Norden B, Ripa L, Rognan D, Rosendah A, Skrinjar M, Urbahns K
J Med Chem 2009, **52**, 7706-7723.

ACL131 Complexation of Cs+, K+ and Na+ by norbadione A triggered by the release of a strong hydrogen bond : nature and stability of the complexes.
Kuad P, Schurhammer R, Maechling C, Antheaume C, Mioskowski C, Wipff G, Spiess B
Phys Chem Chem Phys 2009, **11**, 10299-10310.

ACL132 Customizing G Protein-Coupled receptor models for structure-based virtual screening**.**
De Graaf C, Rognan D
Curr Pharm Des 2009, **15**, 4026-4048

ACL133 Molecular determinants of non-competitive antagonist binding to the mouse GPRC6A receptor.
Faure H, Gorojankina T, Rice N, Dauban P, Dodd RH, Bräuner-Osborne H, Rognan D, Ruat M
Cell Calcium 2009, **46**, 323-332.

ACL134 Small neutralizing molecules to inhibit actions of the chemokine CXCL12.
Hachet-Haas M, Balabanian K, Rohmer F, Pons F, Franchet C, Lecat S, Chow KY, Dagher R, Gizzi P, Didier B, Lagane B, Kellenberger E, Bonnet D, Baleux F, Haiech J, Parmentier M, Frossard N, Arenzana-Seisdedos F, Hibert M, Galzi JL
J Biol Chem 2008, **283**, 23189-99.

ACL135 A simple and fuzzy method to align and compare druggable protein binding sites.
Schalon C, Surgand JS, Kellenberger, E, Rognan D
Proteins 2008, **71**, 1755-1778.

ACL136 Molecular modelling of the second extracellular loop of G-protein coupled receptors and its implication on structure-based virtual screening.
De Graaf C, Foata N, Engkvist O, Rognan D
Proteins 2008, **71**, 599-620.

ACL137 Ranking targets in structure-based virtual screening of 3-D protein libraries: Methods and problems.
Kellenberger E, Foata N, Rognan D
J Chem Info Model 2008, **48**, 1014-1025.

ACL138 Domain versatility in plant AB-toxins: mapping the 2γ lectin site of the mistletoe toxin/agglutinin at physiological pH by ligand derivatives and modeling.
Jimenez M, Andre S, Barillari C, Romero A, Rognan D, Gabius HJ, Solis D
FEBS Lett 2008, **582**, 2309-2312.

ACL139 Hot spots-guided receptor-based pharmacophores (HS-Pharm): a knowledge-based approach to identify ligand-anchoring atoms in protein cavities and prioritize structure-based pharmacophores.
Barillari C, Marcou G, Rognan D
J Chem Info Model 2008, **48***,* 1396-1410.

ACL140 How to measure the similarity between protein ligand-binding sites?
Kellenberger E, Schalon C, Rognan D
Curr Comput -Aided Drug Des 2008, **4**, 209-220.

ACL141 Conformational and Cs+ complexation properties of Norbadione A: a molecular modeling study.
Shurhammer R, Diss R, Spiess B, Wipff G
Phys Chem Chem Phys 2008, **10,** 495-505.

ACL142 Design and synthesis of 4",6"-unsaturated cyclic ADP-carbocyclic-ribose, a Ca^{2+}-mobilizing agent selectively active in T cells.
Kudoh T, Murayama T, MHashii M, Higashida H, Sakurai T, Maechling C, Spiess B, Weber K, Guse AH, Potter Bvl, Arisawa M, Matsuda A, Shuto S
Tetrahedron 2008, **64,** 9754-9765.

ACL143 Selective structure-based virtual screening for full and partial agonists of the beta2 adrenergic receptor
De Graaf C, Rognan D
J Med Chem 2008, ***51****, 4978-4985.*

ACL144 Optimizing Fragment and Scaffold Docking by Use of Molecular Interaction Fingerprints
Marcou G, Rognan D
J Chem Info Model 2007, **47**, 195-207.

ACL145 Mapping the binding site of vasopressin to V_{1A} and V_{1B} receptors.
Rodrigo J, Pena A, Trueba M, Durrous T, Guillon G, Rognan D
Mol Endocrinol 2007, **21**, 512-523.

ACL146 Influence of metal cations on the intramolecular hydrogen-bonding network and pKa in phosphorylated compounds
Yang P, Spiess B, Murthy PPN, Brown E
J Phys Chem A 2007, **111**, 3602-3612.

ACL147 Identification of nonpeptide CCR5 agonists by structure-based virtual screening.
Kellenberger E, Springael JY, Hachet-Haas M, Galzi JL, Parmentier M, Rognan D
J Med Chem 2007, **50**, 1294-1303.

ACL148 Topological analysis of the complex formed between neurokinin A and the NK2 tachykinin receptor.
Zoffmann S, Bertrand S, Do QT, Bertrand D, Rognan D, Hibert M, Galzi JL
J Neurochem 2007, **101**, 506-16.

ACL149 Chemogenomics approaches to rational drug design.
Rognan D
Brit J Pharmacol 2007, **152**, 38-52.

Publications antérieures à l'intégration de personnel dans l'Unité

ACL150 Synthesis of new Cu(II), Ni(II) and Co(II) complexes with a bis-amide ligand functionalized with pyridine moieties: Spectral, magnetic and electrochemical studies.
Tounsi N, Dupont L, Mohamadou A, Guillon E, Rogez E, Aplincourt M
Polyhedron 2008, **18**, 3674-3682.

ACL151 Interaction of copper(II) and nickel(II) with a bis-amide ligand functionalized with pyridine moieties : Thermodynamic and spectroscopic studies in aqueous solution.
Tounsi N, Dupont L, Guillon E, Aplincourt M
Inorganica Chimica Acta 2007, **360**, 2598-2608.

Articles dans des revues sans comité de lecture

ASCL13. 1,3,5-Triazepan-2,6-diones as conformationally constrained dipeptide mimetics. In silico guided identification of sPLA2 inhibitors
Guichard G, Lena G, Boeglin J, Muller P, Boilard E, Lambeau G, Rognan D, Didierjean C
Adv Exp Med Biol 2009, **611**, 201-202.

Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

INV45. Rognan D
Fingerprinting protein cavities and protein-ligand complexes in rational drug design.
Third French Japanese Workshop on Computational Methods in Chemistry, Strasbourg, 18 Juin 2010.

INV46. Rognan D
Fingerprinting protein cavities and protein-ligand complexes in rational drug design
2nd Summer School in Chemoinformatics, Obernai, 20-24 Juin 2010

INV47. Rognan D
Rational computer-aided drug design
2nd Summer School on Medicines, SSM2, Toulouse, France, 1er septembre 2010

INV48. Rognan D
Massive target profiling by parallel protein-ligand based pharmacophore searches
Accelrys User Group Meeting, Seetjes, Espagne, 26-27 octobre 2010.

INV49. Rognan D
Novel chemogenomic methods for in silico target profiling. Molecular Modelling 2010 Congress, Melbourne, Australie, 29 novembre 2010

INV50. Rognan D

Chemogenomic approaches to the design of G Protein-Coupled receptor ligands, MMGPCR 2010 Congress, Melbourne, Australie, 1er décembre 2010.

INV51. Rognan D
Mapping ligand similarity to binding site similarity: Functional annotation of 6000 druggable protein-ligand binding sites.
Accelrys Science Forum, Paris, 2 juillet 2009

INV52. Rognan D
Hot spots-guided receptor-based pharmacophores,
DiscoveryStudio User Group Meeting, Romainville, 3 juillet 2009.

INV53. Rognan D
Mapping ligand similarity to binding site similarity : Structural annotation of 6,000 druggable protein-ligand binding sites.
Dynamic Interactive Chemical Biology & Biomedicine network meeting ; Stockholm, Suède, 11-14 Octobre 2009.

INV54. Rognan D
Fingerprinting protein cavities and protein-ligand complexes.
Euro CUP II meeting, Strasbourg, 16-18 avril 2008.

INV55. Rognan D
Hot spots-guided receptor-based pharmacophores.
Accelrys Science Forum, Paris, 12 juin 2008.

INV56. Rognan D
Docking and post-docking strategies.
Ecole d'Eté en Cheminformatique, Obernai, 22-25 juin 2008.

INV57. Rognan D
Browsing chemogenomic space with protein-ligand fingerprints,
236th ACS Meeting, Philadelphie (USA), 17-21 aôut 2008.

INV58. Rognan D
Are GPCR models useful in structure-based srug design,
236th ACS Meeting, Philadelphie (USA), 17-21 aôut 2008.

INV59. Kellenberger E
PDB ligands and Drug Design: Carving out the Compound and its Cavity, and Checking out their Chemistry, Latest Advances in Drug Discovery Informatics.
Philadelphie (USA), 14-17 October 2008.

INV60. Rognan D
Chemogenomic approaches to rational drug design.
21e Journées Franco-Belges de Pharmacochimie, Namur (Belgique), 10-11 mai 2007

INV61. Rognan D
From the compound to the target: Development of in silico-guided target fishing strategies, XVth National Congress of the Spanish Society for Medicinal Chemistry, San Lorenzo de El Escorial, (Espagne), 11-14 septembre 2007.

Communications avec actes dans un congrès national

ACTN18. Computer guided prediction of ligand binding to orphan G protein-coupled Receptors, Séminaire de la Chaire de Médecine Expérimentale, Collège de France, Paris, 17 mars 2008.

ACTN19. Virtual screening of Ligand and target libraries.
Atelier de Criblage INSERM, Roscoff, 22-24 septembre 2008.

ACTN20. Le criblage virtuel de chimiothèques: Méthodes, avancées et limitations,
34ème Forum Jeunes Chercheurs, Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire, Iles des Embiez, France, 15-17 octobre 2007

ACTN21. Comment mesurer une similarité entre deux proteines?
Congrès Chimiométrie 2007, Lyon, 29-30 Novembre 2007.

Communications orales sans actes dans un congrès national

COM21. Rognan D
Approches chémogénomiques
Atelier Descripteurs de la Chimiothèque Nationale, Strasbourg, 22 mars 2007

Communications par affiche dans un congrès international ou national

AFF57. Viguier F, Michot B, Kayser V, Lanfumey L, Rognan D, Hamon M, Bourgoin S
Pharmacological characterization of neuropathic pain-like responses to intrathecal BDF in rats.
P2T 2011 – Grenoble, 22-24 mars 2011.

AFF58. de Graaf C, Giordanetto F, Rognan D
Class B G-protein coupled reecptors as targets for protein-based virtual screening. Computer-Aided Drug Design, Keystone Symposia on Molecular and Cellular Biology, Wistler, USA, 20-25 avril 2010.

AFF59. Désaphy J, Rognan D
Predicting binding site similarity from pharmacophore-annotated cavity shapes,
2nd Summer School in Chemoinformatics, Obernai, France, 20-24 juin 2010.

AFF60. Meslamani J, Rognan D
Predicting Protein-ligand binding using SVM: A novel Chemogenomic Screening Method,
2nd Summer School in Chemoinformatics, Obernai, France, 20-24 juin 2010.

AFF61. Kellenberger E, Said-Hassane F, Kuhn I, Villa P, Hibert M, Schuber F, Muller-Steffner H, Rognan D
Discovery of inhibitors of Schistosoma mansoni NAD+ catabolizing enzyme
XX1st International Symposium onMedicinal Chemistry, Bruxelles, Belgique, 5-9 septembre, 2010.

AFF62. Meslamani J, Rognan D
Predicting Ligand-Protein Binding using a novel SVM kernel.

18th European Symposium on Quantitative Structure-Activity Relationships, Rhodes, Grèce, 19-24 septembre 2010.

AFF63. Meslamani JE, Hert J, Kellenberger E, Rognan D
Exhaustive mapping of ligand similarity to binding site similarity by fine structural annotation of 6,000 druggable protein-ligand binding sites of the Protein Data Bank.
Journées Nationales de Chémoinformatique, Montpellier, 24-25 juin 2009.

AFF64. Weill N, Rognan D
Development and validation of a novel protein-ligand fingerprint to mine chemogenomic space. Appplication to G Protein-coupled receptors and their ligands.
Journées Nationales de Chémoinformatique, Montpellier, 24-25 juin 2009.

AFF65. Barillari C, Marcou G, Rognan D
Hot spots-guided receptor-based pharmacophores : A knowledge-based approach to identify ligand-anchoring atoms and prioritize structure-based pharmacophores.
The 8th International Conference on Chemical Structures, Noordwijkerhout, Pays Bas, 1-5 juin 2008.

AFF66. Weill N, Rognan D
Development of new in silico methods to identify ligands for orphan GPCRs.,
Euro CUP II meeting, Strasbourg, 16-18 avril 2008.

AFF67. Barillari C, Marcou G, Rognan, D
Hot spots-guided receptor-based pharmacophores : A knowledge-based approach to identify ligand-anchoring atoms and prioritize structure-based pharmacophores.
Euro CUP II meeting, Strasbourg, 16-18 avril 2008.

AFF68. de Graaf C, Rognan D
Selective structure-based virtual screening for beta2 adrenergic partial and full agonists.
Euro CUP II meeting, Strasbourg, 16-18 avril 2008.

AFF69. de Graaf C, Giordanetto F, Abbas G, Unson CG, Rognan D
Class B G protein-coupled receptors as targets for protein-based virtual screening.
236th ACS Meeting, Philadelphie, USA, 17-21 aôut 2008.

AFF70. Frantz M, Chabane H, Rodrigo R, Rognan D, Durroux T, Mouillac B, Humbert JP, Haiech J, Hibert, M
Les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine… et l'Amour : vers la conception rationnelle d'un agoniste non peptidique central,
14ème Journée Jeunes Chercheurs. Société de Chimie Thérapeutique. Paris, France, 31 janvier 2007

AFF71. Schalon C, Surgand JS, Kellenberger E, Rognan D
A new method for Measuring Similarity between Active Sites, New approaches in Drug Design & Discovery,
Schloss Rauischholzhausen,Allemagne, 26-29 mars 2007.

AFF72. Frantz MC, Chabane H, Rodrigo R, Rognan D, Durroux T, Mouillac B, Humbert JP, Haiech J, Hibert M

Les récepteurs de la vasopressine et de l'ocytocine… et l'Amour : vers la conception rationnelle d'un agoniste non peptidique central,
Biochemical Society GlaxoSmithKline, Stevenage, Londres, UK, Avril 2007

AFF73. Ayrolles A, Toupet K, Torrent J, Poncet-Montange G, Grégoire C, Mouton-Gilles C, Cobo S, Lehmann S, Rognan D, Verdier JM, Perrier V
Evaluation of chemical compounds for the development of an early diagnosis test for prion deseases,
Société des Neurosciences 8e Colloque, Montpellier, 25 mai 2007

AFF74. de Graaf C, Engvist O, Rognan D
Molecular modelling of the second extracellular loop of G-protein coupled receptors and its implication on structure-based virtual screening, 4th Joint Sheffield Conference on Chemoinformatics, Sheffield, 18 juillet 2007

AFF75. Barillari C, Marcou G, Rognan D
Predicting ligand-binding atoms in protein binding sites by use of cavity fingerprints and machine learning algorithms,
4th Joint Sheffield Conference on Chemoinformatics, Sheffield, 18 juillet 2007

AFF76. Kellenberger E, Marcou G, Foata N, Rognan D
Interaction fingerprint scoring in virtual screening of the scPDB target library,
4th Joint Sheffield Conference on Chemoinformatics, Sheffield, 18 juillet 2007

Ouvrages scientifiques

OS5. Molecular modeling of ligand-macromolecule complexes.
Kellenberger E, Dejaegere A
In Biophysical Approaches determining ligand binding to biomolecular targets: detection, measurement and modelling, Podjarny, A.; Dejaegere, A.; Kieffer, B., Eds. Royal Society of Chemistry: 2011; pp 300-346.

OS6. Holtje HD, Sippl W, Rognan D, Folkers G
Molecular Modeling. Basic principles and applications. 3rd edition, WILEY-VCH, 2008.

OS7. Drug screening.
Kemper A, Rognan D, Lengauer T
In Bioinformatics: From Genomes to Drugs, T. Lengauer, ed. Wiley-VCH, pp.651-704, 2007.

AUTRES PRODUCTIONS

Séminaires

SEM77. Rognan D
Rational computer-aided drug design, 2nd Summer School on Medicines, SSM2, Toulouse, France, 1er septembre 2010

SEM78. Rognan D
Computational chemogenomics: Method development and applications, European Institute of Bioinformatics (EBI), Cambridge, Grande-Bretagne, 10 novembre 2010.

SEM79. Rognan D

Approche chémogénomique à la conception de ligands de récepteurs couplés aux Proteines G
Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, 11 mai 2009.

SEM80. Rognan D
Structure-based design of GPCR ligands and novel chemogenomic approaches
Centre de Recherches SERVIER, Croissy-sur-Seine, 10 juin 2009.

SEM81. Rognan D
Docking and post-docking strategies. Séminaire du Mastère en Chémoinformatique
Strasbourg, 15 décembre 2009.

SEM82. Spiess B
Comment l'approche inframoléculaire participe à la compréhension des mécanismes d'interaction.
Université Mentouri, Constantine (Algérie), mai 2009.

SEM83. Spiess B
Investigation des propriétés acido-basiques microscopiques et conformationnelles des ligands. Exemples des inositols-phosphates et de la norbadione.
Université Joseph Fournier, Grenoble, mai 2009.

SEM84. Rognan D
Computer guided prediction of ligand binding to orphan G protein-coupled Receptors
Séminaire de la Chaire de Médcine Expérimentale, Collège de France, Paris, 17 mars 2008.

SEM85. Rognan D
Approches chémogénomiques
Atelier Descripteurs de la Chimiothèque Nationale, Strasbourg, 22 mars 2007.

SEM86. Rognan D
What can we expect from virtual screening?
Centre de recherches Solvay Pharmaceuticals, Wesp, Pays-Bas, 22 avril 2007.

SEM87. Rognan D
Le criblage virtuel: Méthodes et applications
INRIA, Sophia-Antipolis, 22 juin 2007.

SEM88. Rognan D
High-throughput comparison of protein-ligand binding sites
Traitement intensif de données et Sciences de la Vie, Centre de Calcul de l'IN2P3, Villeurbanne, 6 décembre 2007.

Organisation de colloques nationaux et internationaux

OC16. Organisateur de la 1st Summer School on Chemoinformatics, Obernai, France, 22-25 juin 2008
OC17. Organisateur de la 2nd Summer School on Chemoinformatics, Obernai, France, 20-24 juin 2010

OC18. Organisateur de la Session "Virtual Screening and Profiling" du 21st International Symposium on Medicinal Chemistry, Bruxelles, Belgique, 5-9 septembre 2010.

Logiciels

LOG1. Foata N, Schalo, C, Surgand JS, Rognan, D
SiteAlign
(http://bioinfo-pharma.u-strasbg.fr/labwebsite/download/download/SiteAlign-4.0.tgz)
2009

LOG2. Weill N, Rognan D
FuzCav
(http://bioinfo-pharma.u-strasbg.fr/labwebsite/downloads/FuzCav.tar.gz)

LOG3. Marcou G, Rognan, D
FingerPrintLib
(http://bioinfo-pharma.u-strasbg.fr/labwebsite/downloads/FingerPrintLib.tar.gz) 2007

EQUIPE N° 5 (A. Lobstein)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 70
  Les articles ALC161, ACL164, ACL200, ACL206, ACL216 sont des publications inter-équipes
- Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées dans des bases de données internationales : 20
- Brevets : 4
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 27
- Communications avec actes dans un congrès international : 61
- Communications avec actes dans un congrès national : 26
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 2
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 4
- Ouvrages / films de vulgarisation : 3
- Directions d'ouvrages ou de revues : 1
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 36
- Communications orales grand public : 30
- Organisation de colloques nationaux et internationaux: 1

Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture

ACL153. Antiprotozoal activities of organic extracts from French marine seaweeds
Vonthron-Sénécheau C, Kaiser M, Devambez I, Vastel A, Mussio I, Rusig AM
Mar Drugs 2011 sous presse

ACL154. Glucosyloxybenzyl eucomate derivatives from *Vanda teres* stimulate HaCaT cytochrome C oxidase
Simmler C, Antheaume C, André P, Bonté F, Lobstein A
J Nat Prod 2011 sous presse

ACL155. A new flavonoid and other constituents from *Centaurea nicaeensis* All. var. *Walliana*.
Hammoud L, Seghiri R, Benayache S, Mosset P, Lobstein A, Chaabi M, Leon L, Brouard I, Bermejo J, Benayache F
Nat Prod Res 2011 sous presse

ACL156. 1α,25(OH)2-3epi-vitamin D3, a natural physiological metabolite of vitamin D3:its synthesis,biological activity and crystal structure with its receptor
Molnar F, Sigüeiro, R, Sato Y, Araujo, C, Schuster I, Antony P, Peluso J, Muller CD, Mouriño A, Moras D, Rochel N
PLoS ONE 2011, sous presse

ACL157. Characterization of post-surgical alterations in the bile duct-cannulated rat.
Bachir-Cherif D, Blum D, Braendli-Baiocco A, Chaput E, Duran Pacheco GC, Flint N, Haiker, M, Hoflack JC, Justies N, Neff R, Starke V, Steiner G, Tournillac CA, Singer T, Ubeaud-Séquier G, Schuler F
Xenobiotica 2011 sous presse

ACL158. Potential clinical impact of therapeutic education in patients treated with anticancer drugs.

Santucci R, Aatmani AE, Lescoute A, Levêque D, Serra S, Bergerat JP, Beretz L, Herbrecht R
B Cancer 2011 sous presse

ACL159. Lupulone triggers p38 MAPK-controlled activation of p53 and of the TRAIL receptor apoptotic pathway in human colon cancer-derived metastatic cells.
Lamy V, Bousserouel S, Gossé F, Minker C, Lobstein A, Raul F
Oncol Rep 2011, 26, 109-114

ACL160. Early modulation of gene expression used as a biomarker for chemoprevention in a preclinical model of colon carcinogenesis
Bousserouel S, Lamy V, Gossé F, Lobstein A, Marescaux J, Raul F
Pathol Intern 2011, 61(2), 80-7.

ACL161. Identification by high-throughput screening of inhibitors of *Schistosoma mansoni* NAD+ catabolizing enzyme
Kuhn I, Kellenberger E, Said-Hassane F, Villa P, Rognan D., Lobstein A, Haiech J, Hibert M, Schuber, F, Muller-Steffner H.
Bioorgan Med Chem 2010, 18(22), 7900-7910.

ACL162. The EGCg-induced redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase and relaxation are critically dependent on hydroxyl moieties
Auger C, Kim JH, Chabert P, Chaabi M, Anselm E, Lanciaux X, Lobstein A, Schini-Kerth V
Biochem Biophys Res Commun 2010, **393,** 162-167.

ACL163. Advances in flow cytometry for drug screening (Review).
Peluso J, Muller CD
Expert Opin Drug Dis 2010, 5(9) 1-7

ACL164. Synthesis of exotic polycycles such as cyclooctatrienes and fenestranes with differential pro-apoptotic activities on human TRAIL-resistant cell lines.
Hulot C, Peluso J, Blond G, Muller CD, Suffert J
Bioorg Med Chem Lett 2010, **20**(22): 6836-9

ACL165. P53 activates either survival or apoptotic signaling responses in lupulone-treated human colon adenocarcinoma cells and derived metastatic cells .
Lamy V, Bousserouel S, Gossé F, Minker C, Lobstein A, Raul F
ClinTransl Oncology 2010, **3**, 286-292

ACL166. Triterpenoid saponins from *Cylicodiscus gabunensis.*
Nwemeguela JTK, Chabert P, Noté O, Tene M, Tane P, Lobstein A
Phytochem Lett sous presse, doi 10.1016/j.phytol.2010, 10.004.

ACL167. Antioxydant bio-markers from stems of *Vanda coerulea* reduce PGE-2 production on irradiated HaCaT thanks to inhibition of COX-2 activity and expression
Simmler C, Antheaume C, Lobstein A
PLoS ONE 2010, 5(10): e13713.

ACL168. Procyanidin-rich fractions from *Parkia biglobosa (Mimosaceae*) leaves cause redox-sensitive endothelium-dependent relaxation involving NO and EDHF in porcine coronary artery.
Tokoudagba JM, Auger C, Bréant L, N'Gom S, Chabert P, Idris-Kodja N, Gbaguidi F, Gbenou J, Moudachirou M, Lobstein A, Schini-Kerth V

J Ethnopharmacol 2010, 132, 246-250

ACL169. Antiprotozoal Activities of Some Constituents of *Markhamia tomentosa (Bignoniaceae).*
Tantangmo F, Lenta BN, Boyom FF, Ngouela S, Kaiser M, Tsamo E, Weniger B, Rosenthal PJ, Vonthron-Sénécheau C
Ann Trop Med Parasit 2010, 104, 391-398

ACL170. New Sphingolipids and other Constituents from *Pancovia laurentii.*
Tantangmo F, Lenta BN, Kamdem LM, Ngouela S, Weniger B, Tsamo E, Lobstein A, Vonthron-Sénécheau C
Helv Chim Acta 2010, 93, 2210-2217

ACL171. Acylated flavonol pentaglycosides from *Baphia nitida* leaves.
Chaabi M, Chabert P, Vonthron-Sénécheau C, Weniger B, Ouattara M, Corstjens H, Sente I, Declercq L, Lobstein A
Phytochem Lett 2010, **3**, 70-74

ACL172. Structure activity relationship study around betulinic acid a novel and selective TGR5 agonist.
Genet C, Strehle A, Boudjelal G, Schmidt C, Lobstein A, Souchet M, Auwerx J, Wagner A, Saladin R
J Med Chem 2010, **53**, 178-190

ACL173. The red wine extract-induced activation of endothelial nitric oxide synthase is mediated by a great variety of polyphenolic compounds.
Augier C, Chaabi M, Anselm E, Lobstein A, Schini-Kerth V
Mol Nutr Food Res 2010, **54**, 1-13

ACL174. Pharmacokinetics of Ropivacaine after intraperitoneal administration: instillation versus nebulization.
Betton D, Greib N, Schlotterbeck H, Joshi GP, Ubeaud-Sequier G, Diemunsch P
Anesth Analg 2010, **111**(5), 1140-1145

ACL175. Induction of apoptosis by thymoquinone in lymphoblastic leukemia Jurkat cells is mediated by a p73-dependent pathway which targets the epigenetic integrator UHRF1.
Alhosin M, Abusnina A, Achour M, Sharif T, Muller CD, Peluso J, Chataigneau T, Lugnier C, Schini-Kerth VB, Bronner C, Fuhrmann G
Biochem Pharmacol 2010, **79**(9):1251-1260

ACL176. Distribution, ecology and impact of a small invasive shellfish, *Hemimysis anomala*, in Alsatian water.
Dumont S, Muller CD
Biol Invasions 2010, **12** (3), 495-500

ACL177. Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors.
Santucci R, Levêque D, Kemmel V, Lutz P, Gerout AC, N'Guyen A, Lescoute A, Schneider F, Bergerat JP, Herbrecht R
Anticancer Res 2010, **30**, 963-965.

ACL178. Cola beverage and delayed elimination of methotrexate
Santucci R, Levêque D, Herbrecht R

Br J Clin Pharmacol 2010, **70**, 762-764.

ACL179. Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors.
Santucci R, Levêque D, Lescoute A, Kemmel V, Herbrecht R
Anticancer Res. 2010, **30**(9):3807-10.

ACL180. Antimalarial compounds from the stem bark of *Vismia laurentii.*
Noungoue D, Chaabi M, Ngouela S, Antheaume C, Boyom F, Gut J, Rosenthal PJ, Lobstein A, Tsamo E
Zeit Naturforsch, C: J Biosci 2009, **64**(3/4), 210-214.

ACL181. Apple procyanidins activate apoptotic signaling pathway in human colon adenocarcinoma cells by a lipid-raft independent mechanisms.
Maldonado-Celis M, Bousserouel S, Gossé F, Lobstein A, Raul F
Biochim Biophys Res Comm 2009, **388**, 372-376.

ACL182. *Senna alata*.
Hennebelle T, Weniger B, Joseph H, Sahpaz S, Bailleul F
Fitoterapia, 2009, 80 (7), 385-393.

ACL183. *In vitro* vasorelaxation mechanisms of bioactive compounds extracted from *Hibiscus sabdariffa* on rat thoracic aorta.
Sarr M, Ngom S, Kane MO, Wele A, Diop D, Sarr B, Gueye L, Andriantsitohaina R, Diallo AS.
Nutr Metab 2009**, 6** (45), 1-12.

ACL184. Drug interactions of triazole antifungal agents in multimorbid patients and implications for patient care.
Nivoix Y, Ubeaud-Sequier G, Engel P, Levêque D, Herbrecht R
Curr Drug Metab 2009,**10** (4), 395-409.

ACL185. Paralytic ileus possibly associated with interaction ritonavir/lopinavir an vincristine
Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Herbrecht R, Bergerat JP
Pharm World Sci 2009, **31**, 619-621.

ACL186. Molecular determinants on drug-drug interactions of systemic triazole antifungals.
Nivoix Y, D. Leveque R, Herbrecht JC, Koffel L, Beretz L, Ubeaud-Sequier G
Pharm World Sci 2009, **31**, 117-118.

ACL187. Potential pharmacokinetic interactions affecting antitumour drug disposition in cancer patients.
Lemachatti J, Levêque D, Beretz L, Bergerat JP
Anticancer Res 2009**, 29,** 4741-4744.

ACL188. Quercetin and naringenin transport across human intestinal Caco-2 cells.
Nait-Chabane M, Al Ahmad A, Peluso J, Muller CD, Ubeaud G
J Pharm Pharmacol 2009, **61** (11), 1473-83.

ACL189. Differential between protein and mRNA expression of CCR7 and SSTR5 receptors in Crohn's disease patients.
Taquet N, Dumont S, Vonesh JL, Hentsch D, Reimund JM, Muller CD
Mediat Inflamm 2009; 2009:285812. Epub 2010 Feb 1

ACL190. Lupulone, a hop bitter acid, activates different death pathways involving apoptotic TRAIL-receptors, in human colon tumor cells and in their derived metastatic cells.
Lamy V, Roussi S, Chaabi M, Gossé A, Lobstein A, Raul F
Apoptosis 2008, **13**, 1232-1242.

ACL191. Phytochemical study and antiprotozoal activity of compounds isolated from *Thalia geniculata* Mart.
Lagnika L, Attioua B, Weniger B, Kaiser M, Sanni A, Vonthron-Senecheau C
Pharmaceutical Biol 2008, **46**, 1-4.

ACL192. X-ray structure of floridoside isolated from the marine red alga *Dilsea carnosa*.
Vonthron-Senecheau C, Sopkova-De Oliveira Santos J, Mussio I, Rusig AM
Carbohydrate Res 2008, **343**, 2697-2698.

ACL193. Antiprotozoal activity of ethanol extracts of some *Bomarea* species.
Alzate F, Jimenez N, Weniger B, Bastida J, Gimenez A
Pharmaceutical Biol 2008, **46**, 575-578.

ACL194. Anthraquinones from the fruits of *Vismia laurentii*.
Tchamo Noungoue D, Antheaume C, Chaabi M, Lenta Ndjakou B, Ngouela S, Lobstein A, Tsamo E
Phytochemistry 2008, **69**, 1024-1028.

ACL195. Triterpenes and polyphenols from *Anogeissus leiocarpus (Combretaceae).*
Chaabi M, Benayache S, Benayache F, N'gom S, Kone N, Anton R, Weniger B, Lobstein A
Biochem Syst Ecol 2008, **36**, 59-62.

ACL196. Antiangiogenic properties of lupulone, a beer acid of hop cones.
Siegel L, Miternique-Grosse A, Griffon C, Klein-Soyer C, Lobstein A, Raul F, Stephan D
Anticancer Res 2008, **28**, 289-294.

ACL197. Modulation by polyamines of apoptotic pathways triggered by procyanidins in human metastatic SW620 cells**.**
Maldonado-Celis ME, Roussi S, Foltzer-Jourdainne C, Gossé F, Lobstein A, Habold C, Roessner A, Schneider-Stock R, Raul F
Cell Mol Life Sci 2008, **65**,1425-1434.

ACL198. Activity-guided isolation of antioxidant principles from Limoniastrum feei (Girard) BATT.
Chaabi M, Beghidja N, Benayache S, Lobstein A
Zeit Naturforsch 2008, 63c, 801-807.

ACL199. Activity-guided isolation of antioxidant principles from *Limoniastrum feei* (Girard) BATT.
Lamy V, Roussi S, Chaabi M, Gossé A, Lobstein A, Raul F
Apoptosis 2008, **13**, 1232-1242.

ACL200. Cyclic nucleotide phosphodiesterase type 4 inhibitors: Evaluation of pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triazine ring system as an adenine bioisostere.
Raboisson P, Schultz D, Muller CD, Reimund JM, Pinna G, Mathieu R, Bernard P, Do QT, Desjarlais, RL, Justiano H, Lugnier C, Bourguignon JJ
Eur J Med Chem 2008, **43**(4):816-29.

ACL201. Methyl5,7-dihydroxy-2,2,9-trimethyl-6,11-dioxo-6,11-dihydro-2*H*-anthra[2,3-b]pyran-8-carboxylate.
Tchamo Noungoue D, Brelot L, Antheaume C, Chaabi M, Ngouela S, Lobstein A
Acta Cryst 2008, **E64**, o2414-o2414.

ACL202. Triterpenes and polyphenols from *Anogeissus leiocarpus (Combretaceae).*
Chaabi M, Benayache S, Benayache F, N'gom S, Kone M, Anton R, Weniger B, Lobstein A
Biochem Syst Ecol 2008, **36,** 59-62.

ACL203. The enzymatic basis of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals.
Nivoix Y, Levêque D, Koffel JC, Beretz L, Herbrecht R, Ubeaud Sequier G
Clin Pharmacokinetics 2008, **47**(12), 793-805.

ACL204. Evaluation of fixed dosing of new anticancer agents in phase I studies.
Levêque D
Anticancer Res 2008, **28**, 3075-3077.

ACL205. Off-label use of anticancer drugs.
Levêque D
Lancet Oncol 2008, **9**, 1102-110.

ACL206. Anti-proliferative effect of *Euphorbia stenoclada* in human airway smooth muscle cells in culture.
Chaabi M, Freund-Michel V, Frossard N, Randriantsoa A, Andriantsitohaina R, Lobstein A
J Ethnopharmacol 2007 **109**, 134-139.

ACL207. Anthraquinones from the stem bark of *Stereospermum zenkeri* with antimicrobial activity.
Lenta B, Weniger B, Antheaume C, Noungoue N, Ngouela S, Assob J, Vonthron-Sénécheau C, Fokou P, Devkota K, Tsamo E, Sewald N
Phytochemistry 2007, **68,** 1595-1599.

ACL208. Tirucalla-7,24-dien-3-one.
Tchamo Noungou D, Lenta Ndjakou B, Lobstein A, Ngouela S, Tsamo E
Acta Cryst 2007, E63.

ACL209. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds from *Allanblackia monticola* and *Symphonia globulifera.*
Lenta BN, Vonthron-Sénécheau C, Weniger B, Devkota KP, Ngoupayo J, Kaiser M, Naz Q, Choudhary MI, Tsamo E, Sewald N
Molecules 2007, **12**, 1548-1557.

ACL210. *In Vitro* antiprotozoal activities and cytotoxicity of some selected Cameroonian medicinal plants.
Lenta BN, Vonthron-Sénécheau C, Soh Fongang R, Tantangmo F, Ngouela S, Kaiser M, Tsamo E, Anton R, Weniger B
J Ethnopharmacol 2007, **111**, 8-12.

ACL211. Chemopreventive effects of lupulones, a hop α-acids, on human colon cancer-derived metastatic SW620 cells and in a rat model of colon carcinogenesis.
Lam V, Roussi S, Chaabi M, Gossé F, Schall N, Lobstein A, Raul F

Carcinogenesis 2007, **28,** 1575-81.

ACL212. Antihyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*.
Sato H, Genet C. Strehle A, Lobstein A, Wagner A, Mioskowski C, Auwerx J, Saladin R
Biochem Biophys Res Comm 2007, **362**, 793-798.

ACL213. Biflavones of *Decussocarpus rospigliosii* as phosphodiesterases inhibitors.
Chaabi M, Antheaume C, Weniger B, Justiniano H, Lugnier C, Lobstein A
Planta Med 2007, **73**, 1284-1286.

ACL214. Fluorescent biomembrane probe for ratiometric detection of apoptosis.
Shynkar, VV, Klymchenko AS, Kunzelmann C, Duportail G, Muller CD, Demchenko AP, Freyssinet JM, Mely Y
J Am Chem Soc 2007, **129,** 2187-2193.

ACL215. Synthesis of 3-*O*-methylviridicatin analogues with improved anti-TNF-alpha properties.
Ribeiro N, Tabaka H, Peluso J, Fetzer L, Nebigil C, Dumont S, Muller CD, DesaubryL
Bioorg Med Chem Lett 2007, **17**(20): 5523-5524.

ACL216. Transport of quercetin di-sodium salt in the human intestinal epithelial Caco-2 cell monolayer.
Milane H, Al'ahmad A, Naitchabane M, Vandamme T, Jung L, Ubeaud G
Eur J Drug Met Pharmacokinet 2007, **32** (3) 139-147.

ACL217. Can flow cytometry play a his part in cell based high-content screening ?
Peluso J, Tabaka-Moreira H, Taquet N, Reimund JM, Dumont S, Muller CD
Cytometry A 2007, **71**, 901-904.

ACL218. Use of body weight and body surface area in dosing of anticancer agents in adult patients.
Levêque D
B Cancer 2007, **94**(7) 647-651.

ACL219. Molecular pharmacokinetics of *Catharanthus* (vinca) alkaloids.
Levêque D, Jehl F
J Clin Pharmacol 2007, **47**, 579-588.

ACL220. Layersome: Development and optimization of stable liposomes as drug delivery system.
Ciobanu M, Heurtault B, Schultz P, Ruhlmann C, Muller CD, Frisch B
Int J Pharm 2007, **344(1-2),** 154-157

ACL221. Clinical pharmacokinetics of bortezomib.
Levêque D, Monteiro MC, Maloisel F
In Vivo 2007, **21**, 273-278.

ACL222. Expression des posologies des agents anticancéreux en fonction du poids et de la surface corporelle chez l'adulte.
Levêque D
B Cancer 2007, **94**, 647-651.

Publications antérieures à l'intégration de personnel dans l'Unité (ACLA)

ACLA6 Quercetin and kaempferol 3-O-[α-L-rhamnopyranosyl-(1→2)-α-L-arabinopyranoside]-7-O-α-L-rhamnopyranosides from *Anthyllis hermanniae* L.: structure determination and conformational studies.
Halabalaki M, Urbain A, Paschali A, Mitakou S, Tillequin F, Skaltsounis AL
J Nat Prod, sous presse.

ACLA7 One-step isolation of γ-oryzanol from rice bran oil by non-aqueous hydrostatic countercurrent chromatography.
Angelis A, Urbain A, Halabalaki M, Aligiannis N, Skaltsounis AL
J Sep Sci, sous presse.

ACLA8 Hydrostatic countercurrent chromatography and ultra high-pressure LC: Two fast complementary separation methods for the preparative isolation and the analysis of the fragrant massoia lactones.
Urbain A, Corbeiller P, Aligiannis N, Halabalaki M, Skaltsounis AL
J Sep Sci 2010, **33**, 1198-1203.

ACLA9 Ultra-performance liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry as a chemotaxonomic tool for the analysis of Gentianaceae species.
Urbain A, Marston A, Marsden-Edwards E, Hostettmann K
Phytochem Anal 2009, **20**, 134-138.

ACLA10 Preparative isolation of closely-related xanthones from *Gentianella amarella* ssp. *acuta* by high-speed countercurrent chromatography.
Urbain A, Marston A, Batsuren D, Purev O, Hostettmann K
Phytochem Anal 2008, **19**, 514-519.

ACLA11 Xanthones from *Gentianella amarella* ssp. *acuta* with acetylcholinesterase and monoamine oxidase inhibitory activities.
Urbain A, Marston A, Sintra Grilo L, Bravo J, Batsuren D, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K
J Nat Prod 2008, **71**, 895-897.

ACLA12 *In vitro* screening assays to identify natural or synthetic acetylcholinesterase inhibitors: thin layer chromatography versus microplate methods.
Di Giovanni S, Borloz A, Urbain A, Marston A, Hostettmann K, Carrupt PA, Reist M
Eur J Pharm Sci 2008, **33**, 109-119.

Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées dans des bases de données internationales.

ACLN3 Molecular pharmacokinetic determinants of anticancer kinase inhibitors in humans.
Scholler J, Levêque D
Oncology Reviews 2011, DOI 10.1007/s12156-011-0072-5.

ACLN4 Utilisation du linézolide dans un service de réanimation.
Montserrat M, Levêque D, Schneider F, Beretz L
Med Maladies Infect 2011, sous presse

ACLN5 Ethnopharmacologie appliquée à Madagascar : recensement et étude de plantes traditionnellement utilisées contre le diabète.
Le Grand N, Galle JB, Nicolas JP, Lobstein A, Saladin R

Ethnopharmacologia 2009 **43**, 22-34.

ACLN6 Sur *Aristolochia trilobata* et ses usages traditionnels en Martinique et dans les Caraïbes.
Nossin E, Weniger B
Ethnopharmacologia 2009 **42**, 37-43.

ACLN7 Évolutions réglementaires récentes concernant les produits de santé et compléments alimentaires à base de plantes.
Weniger B
Ethnopharmacologia 2009 **42**, 17-19.

ACLN8 Antiprotozoal activities of compounds isolated from *Croton lobatus* L.
Lagnika L, Weniger B, Vonthron C, Sanni A
African J Infectious Diseases 2009 **3**, 1-3.

ACLN9 Rituximab dans le traitement de syndrome lymphoprolifératif après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
Santucci R, Levêque D, Fohrer C, Bilger K, Lioure B
J Pharmacie Clin 2009, **28**, 127-133

ACLN10 Perfusion continue des bêta-lactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques.
Jehl F, Levêque D
Réanimation 2009, **18**, 343-352

ACLN11 Molecular determinants of fluoroquinolone antibacterial agents pharmacokinetics.
Levêque D, Jehl F
Curr Clin Pharmacol 2009, **4**, 161-197

ACLN12 Mechanisms of pharmacokinetic drug-drug interactions.
Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, Beretz L, Vinzio S
Rev Med Interne 2009, 31(2), 170-179

ACLN13 Perfusion continue des bêta-lactamines : intérêts, inconvénients, modalités pratiques.
Jehl F, Levêque D
Réanimation 2009**, 18,** 343-352

ACLN14 L'ethnopharmacologie et la recherche de molécules antipaludéennes dans la biodiversité ivoirienne, béninoise et camerounaise
Weniger B, Lagnika L, Djakou Lenta B, Vonthron-Senecheau C
Ethnopharmacologia 2008, **41**, 62-70.

ACLN15 Ethnopharmacologie et innovation thérapeutique: un défi pour le XXIe siècle ?
Weniger B, Bourdy G
Biofutur 2008, **27**(291), 41-46.

ACLN16 Pharmacokinetic profile of the antifungal agent posaconazole.
Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Ubeaud Sequier G, Herbrecht R
J Clin Pharmacol & Pharmacoepidemiol 2008, **1**, 29-38.

ACLN17 Clinical pharmacology of trastuzumab.
Levêque D, Gigou L, Bergerat JP

Current Clin Pharmacol 2008, **3**(1), 51-55.

ACLN18 Traitements anticancéreux: vers une meilleure sélection des patients.
Levêque D
J Pharm Clin 2008, **27**, 125-132.

ACLN19 Anti-Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) Treatment Strategies in Crohn's Disease.
Reimund, JM, Ratajczyk J, Sola B, Justum AM, Muller CD
Recent Patents Inflammation & Allergy Drug Discovery 2007, **1**(1), 21-34.

ACLN20 Diffusion intra-amygdalienne et pharmacodynamies comparées de la roxythromycine, de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine.
Jehl F, Roger G, Murat I, Pellier D, Levêque D, Rouffiac E, Goldfarb G, Bendjenana H
Antibiotiques 2007, 9, 47-53.

ACLN21 Automédication et médication soumise à prescription médicale.
Santucci R, Daniélou A, Goichot B, Vinzio S, Levêque D
Actualités Pharmaceutiques 2007, 467, 25-27

ACLN22 Clinical pharmacokinetics of antifungal agents.
Levêque D, Nivoix Y
Eur J Hospital Pharmacy 2007, **13,** 28-30.

Brevets

BRE12. Corstjens H, Declercq L, Sente I, Lobstein A, Weniger B, Anton R
Anti-aging compositions comprising *Menyanthes trifoliata* leaf extracts and methods of use thereof.
WO2008016759 (A2), **2008**-02-07

BRE13. Raul F, Lobstein, A, Gossé F
Use of lupulones for the prevention and the therapy of colorectal cancer.
Brasseries Kronenbourg, EP1938828 (A1) **2008**-07-02

BRE14. Mioskowski C, Lobstein A, Wagner A
Biologically active compositions, methods for producing the same and biological applications. WO2008074935 (A2), **2008**-06-26

BRE15. Mioskowski C, Lobstein A, Wagner A Saladin R.
Obtaining biologically active compositions by extracting plants, comprises separately treating medicinal plants by extracting processes to obtain total crude extract/fractions and selecting extracts / fractions having metabolic activity.
PCT FR **2007** 001 869

Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international

INV62. Muller CD
En flux comme en image le photon est à l'ouvrage
1er congrès Libanais de cytométrie en flux et en image

Université Saint-Esprit de Kaslik, Beyrouth - Liban, 14-15 avril 2011

INV63. Weniger B
Usages traditionnels de substances psychotropes en Amérique tropicale
Journée d'études « Pratiques Contemporaines des Plantes Psychotropes »
Centre Régional d'Etudes Sociales, Université de Strasbourg, 24 mars 2011

INV64. Muller CD
Cytomic studies by cell based assays followed by integrated multi-dimensional analysis for the assessment of inflammatory disease and associated cancer therapies. An application in HCS for new molecules of natural origin
Practicalities of flow cytometry symposium, Newcastle University, Newcastle Upon Tyne, UK, 20 Mars

INV65. Weniger B
Usages traditionnels de substances psychotropes et enthéogènes en Amérique tropicale
Journées d'études « Pratiques Contemporaines des Plantes Psychotropes »
Institut d'Ethnologie, Université de Neuchâtel (Suisse), 29 octobre 2010

INV66. N'Gom S
Recherche d'ingrédients cosmétiques naturels: le potentiel des plantes et algues sahéliennes.
Colloque International et interdisciplinaire sur les plantes alimentaires, médicinales et cosmétiques en zone sahélienne, Dakar (Sénégal), 20 - 22 Octobre 2010

INV67. Urbain A
Search for acetylcholinesterase inhibitors from natural origin.
3rd Symposium France – Pakistan, Besançon, 15 juillet 2010

INV68. Muller CD
Cytomics in drug discovery: High content screening by capillary cytometry.
Cancer Research Institute in London (Royaume Uni), mars 2010

INV69. Muller CD
HCS with heatmaps and IC50/EC50 curve generation by the InCyte™ software.
6th ICyS meeting, University College Dublin, Dublin (Ireland), 17-18 novembre 2010

INV70. Muller CD
Cytomic by image and flow cytometry
4th RegioFlow Meeting, NHC, Strasbourg, 10 décembre 2010.

INV71. Muller CD
Criblage à haut contenu pour la découverte de nouveaux outils pharmacologiques pour étudier le lien «brûlant» entre cancer et inflammation
4e Journées Scientifiques du Cancéropole CLARA, Archamps* France, mars 2009

INV72. Lobstein A
Bonnes pratiques de fabrication et contrôles qualité d'un extrait végétal : exemple appliqué aux hydrolats et eaux florales.
22e Journée AMPP (Association Médicale pour la Promotion de la Phytothérapie), Galénique et qualitologie, Paris, 21 juin 2009

INV73. Lobstein A
Actualités scientifiques sur la mélisse et la valériane.

9e Symposium de Phytothérapie, Phytothérapie individuelle et Neurosciences, Paris 3 septembre 2009

INV74. Lobstein A
Valorisation des ressources algériennes : bilan des collaborations scientifiques et pédagogiques avec Constantine.
2e rencontres Scientifiques Sétif – Rennes - Strasbourg, Sétif (Algérie) 09-13 octobre 2009

INV75. Dumont S, Muller CD
Les bactéries des “zones laiteuses“ des gravières.
Journées thématiques de l’AFC, Association Française de Cytométrie, St Malo, France, 25-26 novembre 2009

INV76. Weniger B
Les polyphénols végétaux dans la prévention des maladies liées au vieillissement
IIIème Symposium International d’Ethnopharmacologie
Université de Transylvanie, Brasov (Roumanie), juin 2008

INV77. Weniger B
Produits de santé et produits cosmétiques à base de plantes - quelques mises au point réglementaires
Vème Colloque International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales des Régions d’Outremer
Nouméa, Nlle Calédonie, novembre 2008

INV78. Weniger B
Herbal Pharmacopoeias and Ethnomedical Practices in the French Overseas Regions and Collectivities.
Meeting of the EMEA Committee of Herbal Medicinal Product (HMPC)
Paris, décembre 2008

INV79. Lobstein A
Bonnes pratiques en Phytothérapie.
10e Symposium international d’Aromathérapie & Plantes Médicinales, « De la biodiversité à la pratique thérapeutique », 11-13 avril 2008, Grasse

INV80. Muller CD
Simplicity® a revolutionary software in analyzing High Content Screening data obtained by capillary cytometry
Forum Labo, Paris, France, juin 2008.

INV81. Muller CD
Discovery by High Content Screening of new molecular tools to study the 'hot' link between inflammation and cancer"
IVth National Congress of Bioengineering, Izmir, Turquie, Octobre 2008.

INV82. Muller CD
High Content Screening : Apoptose et cytokines par cytométrie capillaire sur cellules adhérentes.
XIIIème congrès annuel Association Française de Cytométrie et Association Belge de Cytologie Analytique, Nancy, France, 2008

INV83. N’gom S

Development of a miniaturized model to screen plant extracts which inhibit nitric oxide production in macrophage cells.
Forum Ingrédients Santé Bien-être, Vannes, 06-07 décembre 2007

INV84. Dumont S
La faune et flore aquatique en Alsace.
11th Underwater Picture Biannual of Lugano, Suisse, 1-3 février 2007.

INV85. Dumont S
Le rôle des canaux dans la propagation des espèces invasives aquatiques.
Colloque Biologie des eaux douces, UFR des Sciences et Techniques, la Bouloie, France, 2007.

INV86. Muller CD
Innovative cell based high-content screening (HCS) by microcapillary cytometry as a pharmacological tool in anti- inflammatory drug discovery.
Cytomics and Translational Medicine, 5th International Workshop, Slide-Based Cytometry, Leipzig, Allemagne, avril 2007.

INV87. Muller CD
High Content Screening by Flow
2nd RegioFlow Meeting, EMBL, Heidelberg, Allemagne, avril 2007.

INV88. Tabaka H
Is TACE the only effective TNF-alpha releasing? Cytokines in Health and disease Obtention du Prix « Friderika Fischer Fellowship ».15th Annual Meeting of the International Cytokine Society. San Francisco, USA, 2007.

Communications avec actes dans un congrès international

ACTI24 New synthetic flavones of natural origin as antimalarial agents
Séri G, Stiebing S, Perrotey S, Collot V, Schmitt M, Ngom S, Weniger B, Candolfi E, Vonthron-Sénécheau C
59th Annual Congress and Annual Meeting of the Society of Medicinal Plant and Natural Products Research, September 4-9th 2011, Antalya, Turkey

ACTI25 Radical scavenging effects of fruit extracts from two *Ficus species.*
Ngom S, Bréant L, Vonthron-Sénécheau C, Leick A, Mbaye MS, Lobstein A
59th Annual Congress and Annual Meeting of the Society of Medicinal Plant and Natural Products Research, September 4-9th 2011, Antalya, Turkey

ACTI26 Natural product Marie-Lise database development for high-throughput phytochemical profiling of plant extracts.
Bréant L, Ades M, Ngom S, Vonthron-Sénécheau C, Mekideche N, Lobstein A
59th Annual Congress and Annual Meeting of the Society of Medicinal Plant and Natural Products Research, September 4-9th 2011, Antalya, Turkey

ACTI27 Des flavones synthétiques d'origine naturelle comme agents antipaludiques.
Séri G, Stiebing S, Collot V, Schmitt M, Perrotey S, Weniger B, Candolfi E, Vonthron-Sénécheau C
Congrès joint de la Société française de mycologie médicale, de la société française de parasitologie et du groupement des protistologues de langue française, 18-20 mai 2011, Strasbourg, France

ACTI28 The Influence of Inflammation on Expression and Activity of MDR1 and MRP2 In Human Intestinal Cells.
Adamou M.A, Nait Chabane M, Peluso J, Dumont S, Vonesch JL, Hentsch D, Leveque L, Muller CD, Ubeaud G
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, New Orleans, USA, 14-18 Novembre 2010 - Abstract n°T3398 in AAPS Journal, 12 (S2), 2010

ACTI29 Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors.
Santucci R, Levêque D, Lescoute A, Kemmel V, Beretz L, Herbrecht R
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, New Orleans, 14-18 novembre 2010 - Abstract in AAPS Journal, 12 (S2), 2010

ACTI30 Off-label use of oxaliplatin in metastatic breast cancer.
Bennani A, Rob L, Beretz L, Bergerat JP, Levêque D
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, New Orleans, 14-18 novembre 2010 - Abstract in AAPS Journal, 12 (S2), 2010

ACTI31 Pharmacodynamic relevance of routine trough concentrations of vancomycin and ceftazidime.
Lemachatti J, Levêque D, Jaulhac B, Jehl J
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, New Orleans, 14-18 novembre 2010 - Abstract in AAPS Journal, 12 (S2), 2010

ACTI32 Apprepitant in sodium thiosulfate induced vomiting.
Kuss G., Vargas G, Oubaassine R, Braun-Parvez L, Moulin B, Ubeaud-Séquier G, Beretz L 39th European Symposium of Clinical Pharmacy, Lyon, France, 21-23 octobre 2010

ACTI33 Retrospective use of the antibacterial agent linezolid in a french university hospital.
Monserrat M, Levêque D, Schneider F, Beretz L
39thEuropean Symposium of Clinical Pharmacy, Lyon, 21-23 octobre 2010

ACTI34 Bigeminism due to an interaction between voriconazole, esomeprazole and methadone.
Scholler J, Levêque D, Kemmel V, Nivoix Y, Fornecker LM, Beretz L, Herbrecht R
39thEuropean Symposium of Clinical Pharmacy, Lyon, 21-23 octobre 2010

ACTI35 Gemcitabine combined withoxaliplatin in the treatment of relapsed or refractory Hodgkin lymphoma.
Coliat P, El Aatmani A, Berceanu A, Levêque D, Herbrecht R, Beretz L
39thEuropean Symposium of Clinical Pharmacy, Lyon, 21-23 octobre 2010

ACTI36 PK/PD relevance of 2468 routine trough concentrations of vancomycin (Van) and ceftazidime (Caz) in a french teachinghospital.
Lemachatti J, Levêque D, Jaulhac B, Jehl F
50th International Conference on Antimicrobial Agents Chemotherapy (ICAAC), Boston, 12-15 septembre 2010

ACTI37 Antioxidant phenanthrenes from *Vanda coerulea* stem extract inhibit PGE-2 production from HaCat cells.
Simmler C, Bonté F, André P, Lobstein A
51th Annual Meeting of the American Society of Pharmacognosy and the Phytochemical Society of North America, Floride, 10-14 juillet 2010.

ACTI38 Antiplasmodial evaluation and pharmacomodulation of lanaroflavone, a biflavonoid isolated from *Campnosperma panamense* Standl. (Anacardiaceae).
Weniger B, Seri G, Stiebing S, Kerhuel A, Collot V, Schmitt M, Perrotey S, Candolfi E, Vonthron-Senecheau C
58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Berlin, Germany, 20 août – 2 sept 2010.

ACTI39 *Vanda coerulea* stem's bio-markers inhibit COX-2 and prevent UV-induced MMP-9 and pro MMP-1 production in skin cells.
Simmler C, Leplanquais V, André P, Bonté F, Lobstein A
58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Berlin, Germany, 20 août – 2 sept 2010.

ACTI40 Pro-apoptotic effects of lowbush blueberry proanthocyanidins in human colon carcinoma SW480 and SW620 cells.
Minker C, Muller CD, Dumont S, Lamy V, F. Raul F, Lobstein A
58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Berlin, Germany, 20 août – 2 sept 2010.

ACTI41 Radical scavenging activity of phenolic compounds from *Limonium latifolium*.
Bréant L, Ngom S, Leick A, Vonthron-Sénéchau C, Mékideche N, Lobstein A
58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Berlin, Germany, 20 août – 2 sept 2010.

ACTI42 Marine algal extracts inhibit growth of the human pathogens *P. falciparum, T. brucei and L. donovani.*
Vonthron-Sénécheau C, Mussio I, Kaiser M, Attioua B, Kerhuel A, Rusig AM
58th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Berlin, Germany, 20 août – 2 sept 2010.

ACTI43 Skin cells antioxidant and anti-inflammatory activities of phenanthrene constituents isolated from Orchid.
Simmler C, Bonté F, André P, Lobstein A
40th ESDR (European Society of Dermatological Research) Meeting, Helsinki, Finlande, 8-11 septembre 2010.

ACTI44 Stilbenoids from *Vanda coerulea* stems prevent MMP-2 and UV-induced MMP-1 in human dermal fibroblasts.
Simmler C, Leplanquais V, Archambault JC, André P, Bonté F, Lobstein A
26th IFSCC (International Federation of Societies of Cosmetic Chemists) Congress, Buenos Aires, Argentine, 20-27 septembre 2010.

ACTI45 Evaluation of mouse cannulation for repeated blood sampling in pharmacokinetic studies.
Bachir Cherif D., Özer G., Dall'Asen V., Gruyer M.S., Rapp C., Duran Pacheco G.C., Steiner G., Ubeaud-Séquier G., Schuler F.
49ème Congres de l'Association Canadienne pour la Science des animaux de laboratoire, Quebec, Canada, Avril 2010

ACTI46 Bioactive compounds from *Centaurea* species.
Benayache F, Belbache H, Belkacem S, C. Boubekri C, Benayache S, Rached O, Chaabi M, Lobstein A
6th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries (6th CMAPSEEC), Antalya, Turkey, 18-22 avril 2010.

Pharmacognosy Magazine, April-June 2010, Volume 6, Issue 22 (Supp.), Page S149.

ACTI47 Bioguided isolation of antioxydants from *Plumbaginaceae* of the desertic daya flora.
Benayache S, Chaabi M, Beghidja N, Benayache F, Lobstein A
6th Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries (6th CMAPSEEC), Antalya, Turkey, 18-22 avril 2010.
Pharmacognosy Magazine, April-June 2010, Volume 6, Issue 22 (Supp.), Page S161.

ACTI48 Gene expression analysis in bile-duct cannulated rats.
Bachir Cherif D., Haiker M., Flint N., Hoflack J.C., Duran Pacheco G.C., Steiner G., Schuler F., Ubeaud-Séquier G.
49ème Congres de l'Association Canadienne pour la Science des animaux de laboratoire, Quebec, Canada, Avril 2010

ACTI49 Non-aqueous hydrostatic countercurrent chromatography for the preparative isolation of oryzanol and tocopherols from rice bran oil.
Urbain A, Halabalaki M, Aligiannis N, Skaltsounis AL
7th International Symposium on Chromatography of Natural Products, Lublin, Pologne, 14-17 juin 2010.

ACTI50 Preparative isolation of added-value natural products by hydrostatic countercurrent chromatography.
Urbain A, Halabalaki M, Aligiannis N, Skaltsounis AL
4e journées internationales de l'AFERP : Biodiversité, Chimie des Substances naturelles et Médicaments, Besançon, France, 16-18 juillet 2010.

ACTI51 Pro-apoptotic effect of proanthocyanidins fr om Rosaceae, Grossulariaceae and Ericaceae on human metastatic colon carcinoma-derived SW620 cells.
Minker C, Muller CD, Dumond S, Maldonado-Celis ME, Raul F, Lobstein A.
4th International Conference on Polyphenols and Health, Harrogate, England, décembre 2009

ACTI52 Enterocyte efflux protein Pgp activity is modulated by polyphenols in different Caco2 phenotypes.
Georgi E, Aminatou A, Nait-Chabanne M, Peluso J, Muller CD, Ubeaud-Sequier G
4th International Conference on Polyphenols and Health (ICPH), Harrogate, England, 7-11 décembre 2009, Abstract P165

ACTI53 *In vitro* Flavonoids effect on P-gp/MDR1 activity in hepatic inflammatory cellular model.
Abs M, Nait Chabane M, Aminatou A, Peluso J, Dumont S, Levêque D, Muller CD, Ubeaud G
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Los Angeles, USA, 8-12 Novembre 2009 - Abstract n°3347 in AAPS Journal, 11 (S2), 2009

ACTI54 Association of methotrexate with proton pumpinhibitors : an important risk factor of methotrexatedelayedélimination.
Santucci R, Levêque D, Lescoute A, Kemmel V, Beretz L, Bergerat JP, Herbrecht R
38th European Symposium on Clinical Pharmacy, Genève, 3-6 novembre 2009

ACTI55 Methotrexate delayed elimination: possible role of Coca-Cola® beverage.
Santucci R, Levêque D, Ferrero F, Bergerat JP, Herbrecht R, Beretz L

38th European Symposium on Clinical Pharmacy, Genève, 3-6 novembre 2009

ACTI56 Identification of causes of methotrexate intoxication.
Santucci R, Levêque D, Kemmel V, Lescoute A, Lutz P, N'Guyen A, Schneider F, Beretz L, Bergerat JP, Herbrecht R
38th European Symposium on Clinical Pharmacy, Genève, 3-6 novembre 2009

ACTI57 Isolation and structural identification of stilbenoids from *Vanda coerulea* (Orchidaceae).
Simmler C, Lobstein A, Antheaume C, André P, Archambault JC, Bonté F
57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Genève, 16-20 août 2009.

ACTI58 *In vitro* anti-inflammatory and antioxidant activities of stilbenoids of *Vanda coerulea* (Orchidaceae).
Simmler C, Lobstein A, Leplanquais V, André P, Archambault JC, Bonté F
57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Genève, 16-20 août 2009.

ACTI59 Anti-inflammatory compounds from *Crithmum maritimum.*
Ngom S, Bréant L, Antheaume C, Hermann S, Leick A, Muller J, Mekideche M, Lobstein A
57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Genève, 16-20 août 2009.

ACTI60 Phenolic constituents of *Crithmum maritimum* and their radical scavenging activity.
Ngom S, Bréant L, Antheaume C, Minker C, Leick A, Muller J, Mekideche M, Lobstein A
57th International Congress and Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant and Natural Product Research, Genève, 16-20 août 2009.

ACTI61 Catechin-induced redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase is critically dependent on hydroxyl moieties.
Augier C, Kim JM, Chaabi M, Chabert P, Anselm E, Lanciaux X, Lobstein A, Schini-Kerth V
10th symposium on Mechanisms of Vasodilatation, Miyagi, Japon, 1-3 juin 2009.

ACTI62 The Akt-mediated activation of endothelial NO synthase by a red wine extract involves procyanidin dimers and oligomers and conjugated anthocyanins.
Augier C, Chaabi M, Kim JM, Lobstein A, Schini-Kerth V
10th symposium on Mechanisms of Vasodilatation, Miyagi, Japon, 1-3 juin 2009.

ACTI63 Inhibition effects of four antifungal triazoles (itraconazole, fluconazole, voriconazole and posaconazole) on specific activities of CYP3A4 in human liver microsomes.
Baloul S, Nivoix Y, Engel P, Leveque D, Herbrecht R, Ubeaud-Sequier G
19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Helsinki, Finlande,16-19 Mai 2009 Ab. Nr. 2674.

ACTI64 Modulation of membrane efflux transporter by flavonoids.
Nait Chabane M, Aminatou A, Peluso J, Levêque D, Muller CD, Ubeaud G
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta, USA, 16-20 Novembre 2008 - Abstract n°2132 in AAPS Journal, 10 (S2), 2008

ACTI65 Patterns of use and cost of bevacizumab.
Dietrich L, Levêque D, Beretz L, Bergerat JP, Kurtz JE

Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta, 16-20 novembre 2008 - Abstract in AAPS Journal, 10 (S2), 2008

ACTI66 Pharmacokinetic interactions in cancer patients.
Lemachatti J, D Levêque D, L Beretz L, JP Bergerat JP
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, Atlanta, 16-20 novembre 2008 - Abstract in AAPS Journal, 10 (S2), 2008

ACTI67 Improvement of anticancer drug delivery in a french onco-haematology department.
Santucci R, Quelennec B, Bennani A, Litique V, Levêque D, Serra S, Beretz L, Bergerat JP, Herbrecht R
37th European Symposium on Clinical Pharmacy, Dubrovnik, 22-24 octobre 2008

ACTI68 Identification of medication errors and development of a pharmaceutical care procedure in an onco-haematology department.
Santucci R, Adamiec O, Fornecker LM, Levêque D, Goldbarg V, Beretz L, Bergerat JP, Kurtz JE, Herbrecht R
37th European Symposium on Clinical Pharmacy, Dubrovnik, 22-24 octobre 2008

ACTI69 Catechins induce the redox-sensitive formation of nitric oxide (NO) in endothelial cells : structure-activity relationship and role of hydroxyl moieties.
Augier C, Chaabi M, Anselm E, Lanciaux X, Kim JM, Lobstein A Schini-Kerth V
Fifth International Conference "Biology, Chemistry and Therapeutic Applications of Nitric Oxide", Bregenz, Autriche, 24-28 août 2008.

ACTI70 Grapefruit juice polyphenols interaction with Simvastatin and Pravastatin: *In vitro* intestinal permeability characterization.
Kaci-Nait Chabane M, Peluso J, Muller CD, Ubeaud G
IXe Conférence mondiale de pharmacologie clinique et thérapeutique CPT 2008, Québec, Canada, Juillet 2008 – (sélectionnée par le comité pour une communication orale).

ACTI71 Characterization of the effect of a TGR5 agonist isolated from *Olea europeae* on metabolic disorders.
Strehle A, Sato H, Genet C, Thomas C, Lobstein A, Wagner A, Auwerx J, Saladin R
3e Colloque Européen, Health Molecules & Ingredients, Rennes, 14-15 mai 2008. (1er prix du poster).

ACTI72 Potential pharmacokinetic interactions affecting antitumor drug disposition in cancer patients.
Levêque D, Lemachatti J, Beretz L, Bergerat JP
99th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, San Diego, 12-16 avril 2008

ACTI73 *In vitro* luteolin transport across human intestinal caco-2 cells.
Nait Chabane M, Lucas A, Ubeaud G
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, San Diego, USA, 11-15 novembre 2007 - Abstract n°1434 in AAPS Journal, 9 (S2), T2422, 2007

ACTI74 *In vitro* flavonoids effect on an intestinal inflammatory cellular model.
Nait Chabane M, Lucas A, Peluso J, Muller CD, Ubeaud G
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists,, San Diego, USA, 11-15 novembre 2007 - Abstract n°1412 in AAPS Journal, 9 (S2), 2007

ACTI75 Patterns of use and cost of cetuximab in a single french centre.
Ruhlman A, Perrier-Cornet E, Serra S, Ben Abdelgheni M, Palascak V, Beretz L, Bergerat JP, Kurtz JE, Levêque D
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, San Diego, 11-15 novembre 2007- Abstract in AAPS Journal, 9 (S2), 2007

ACTI76 Evaluation of fixed dosing of new agents in hematological malignancies.
Levêque D, Phai Pang KA
Annual Meeting of the American Association of Pharmaceutical Scientists, San Diego, 11-15 novembre 2007 Abstract in AAPS Journal, 9 (S2), 2007 (IF = 3,54).

ACTI77 Tissue and free plasmatic concentrations of ropivacain after intraperitoneal nebulization.
Betton D, Ubeaud-Séquier G, Mazoit JX, Joshi G, Diemunsch P
Annual meeting of American Society of Anesthesiologists (ASA), San Francisco, USA, Octobre 2007
Abstract A1097 sélectionné par « ASA resident component », the ASA section on Annual Meeting and the ASA section on « Education and Research » pour une présentation orale au « Resident Research Forum ». Abstract dans Anesthesiology: A1097, 2007

ACTI78 Antimalarial tetracyclic triterpene from the stem bark of *Vismia laurentii* (Guttiferae).
Tchamo Noungoue, Ngom S, Ngoupayo J, Chaabi M, Lenta Ndjakou B, Ngouela S, Antheaume C, Fekam Boyom F, Gut J, Rosenthal PJ, Lobstein A Tsamo E.
International Congress and 55th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Graz (Autriche), 2-6 sept 2007.

ACTI79 *In vivo* and in *vitro* evaluation of anti-inflammatory activity and cytotoxicity of extracts of seven *Plectranthus species.*
Minker C, Meara J, Visdal Johnsen L, Passante E, Lobstein A, Sherdan H, Frankish N
International Congress and 55th Annual Meeting of the Society for Medicinal Plant Research, Graz (Autriche), 2-6 sept 2007.

ACTI80 Molecular determinants of drug-drug interactions with systemic triazole antifungals.
Nivoix Y, Levêque D, Herbrecht R, Koffel JC, Beretz L, Ubeaud-Sequier G
7th Spring Conference of Clinical Pharmacy of the European Society of Clinical Pharmacy, Edimbourg, UK, 16-19 mai 2007, Abstract PK211.

ACTI81 Evaluation of antimicrobial therapy management, of 23 patients with secondary peritonitis in a surgical intra-abdominal care unit.
Monteiro MC, Danielou A, Rohr S, Piemont Y, Steinmetz JP, Remy V, Levêque D, Beretz L
7th Spring Conference on Clinical Pharmacy of the European Society of Clinical Pharmacy, Edimbourg, 16-19 mai 2007

ACTI82 Primary therapy of invasive aspergillosis: a retrospective review of 271 cases over 9 years.
Nivoix Y, Phai-Pang KA, Letcher-Bru V, Berceanu A, Bories P, Lutun P, Levêque D, Koffel JC, Beretz L, Herbrecht R
7th Spring Conference on Clinical Pharmacy of the European Society of Clinical Pharmacy, Edimbourg, 16-19 mai 2007

ACTI83 A 12-year survey of home parenteral nutrition in a french approved centre.
Rousseaux A, Danielou A, Palascak V, Levêque D, Beretz L, Baumann R

7th Spring Conference on Clinical Pharmacy of the European Society of Clinical Pharmacy, Edimbourg, 16-19 mai 2007

ACTI84 Patterns of cetuximab use and cost in a single french centre.
Ruhlman A, Perrier-Cornet E, Serra S, Ben Abdelgheni M, Palascak V, Beretz L, Bergerat JP, Kurtz JE, Levêque D
12th Congress of the European Association of Hospital Pharmacy, Bordeaux, 21-23 mars 2007

Communications avec actes dans un congrès national

ACTN22. Modulation of MDR-1 activity by four flavonoids in human intestinal Caco2 Cell Line in relation to different phenotypes.
Kheirredine B., Adamou M.A., Peluso J., Muller C.D., Ubeaud G
5ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 14ème rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Grenoble, France, 22-24 Mars 2011

ACTN23. Utilisation hors AMM de l'oxaliplatine chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique.
Bennani A, Robb L, Levêque D, Bergerat JP, Beretz L
5èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Lille, 15 – 17 septembre 2010

ACTN24. Coca Cola et retard d'élimination du méthotrexate.
Santucci R, Levêque D, Bergerat JP, Beretz L, Herbrecht R
5èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Lille, 15 – 17 septembre 2010

ACTN25. Evaluation du risque de retard d'élimination du méthotrexate imputables aux inhibiteurs de la pompe à protons.
Santucci R, Levêque D, Lescoute A, Kemmel V, Beretz L, Herbrecht R
5èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Lille, 15 – 17 septembre 2010

ACTN26. MDR1 and MRP2 expression and activity modulation during intestinal inflammation in Caco-2 cells.
Adamou MA, Nait Chabane M, Dumont S, Peluso J, Vonesch JL, Hentsch D, Muller CD, Ubeaud G
4ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 13ème rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Bordeaux, France, 22-25 Mars 2010 - Abstract dans Fund Clin Pharmacol , 24 (S1), 64-65, 2010

ACTN27. Intérêt de l'AUC Cellcept® au cours des maladies auto-immunes en pratique courante : résultats de 60 dosages chez 30 patients.
Sordet C, Kleinmann J, Oubaassine R, Ubeaud-Sequier G, Chatelus E, Chifflot H, Javier R, Sibilia J, Gottenberg J
22ème congres de la Société Française de Rhumatologie, Paris, France, Octobre 2009

ACTN28. Interaction pharmacocinétique entre le méthotrexate et les inhibiteurs de la pompe à protons.
Santucci R, Levêque D, Kemmel V, Lutz P, Gérout AC, N'Guyen A, Lescoute A, Schneider F, Beretz L, BergeratJP, Herbrecht R
4èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Reims, 23 – 25 septembre 2009

ACTN29. Iléus paralytique associé à une interaction pharmacocinétique entre la vincristine et l'association ritonavir/lopinavir.
Levêque D, Santucci R, Pavillet J, Beretz L, Herbrecht R, BergeratJP
4èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Reims, 23-25 septembre 2009

ACTN30. Evaluation de l'impact clinique potentiel de l'éducation thérapeutique des patients traités par médicaments anti-cancéreux.
Santucci R, El Aatmani A, Lescoute A, Levêque D, Garcia S, Serra S, Duclos B, Beretz L, Herbrecht R
4èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Reims, 23-25 septembre 2009

ACTN31. Interaction between simvastatin, a HMG CoA reductase inhibitor, and two components of grapefruit juice: in vitro characterization and in vivo relevance.
Nait Chabane M, Le Goff N, Ubeaud G
4ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 13èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Marseille, France, 15-17 avril 2009
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 23 (S1) : 120, 2009

ACTN32. *In vitro* transport in human intestinal cells of two phenolic acids: gallic acid and ellagic acid.
Nait Chabane M, Muller CD, Ubeaud G
4ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 13èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Marseille, France, 15-17 avril 2009
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 23 (S1) : 120, 2009

ACTN33. Redox-sensitive activation of endothelial nitric oxide synthase by catechins: role of hydroxyl moieties.
Augier C, Kim JM, Chaabi M, Chabert P, Anselm E, Lanciaux X, Lobstein A, Schini-Kerth V
36e Congrès annuel du GRRC (Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire), Nancy, 2-3 avril 2009

ACTN34. Endothelial NO synthase activation by a red wine polyphenol extract : isolation of active compounds by bioguided fractionation.
Augier C, Chaabi M, Kim JM, Lobstein A, Schini-Kerth V
36e Congrès annuel du GRRC (Groupe de Réflexion sur la Recherche Cardiovasculaire), Nancy, 2-3 avril 2009

ACTN35. Interactions pharmacocinétiques potentielles chez des patients atteints de cancer.
Lemachatti J, Beretz L, Koffel JC, Levêque D
3èmes Rencontres Convergences Santé Hôpital, Toulouse, 17-19 septembre 2008

ACTN36. Fréquence des interactions pharmacocinétiques potentielles ayant un impact sur l'activité des agents anticancéreux.
Lemachatti J, Levêque D, Beretz L, Bergerat JP
28ème Forum de Cancérologie, Paris, 25-27 juin 2008

ACTN37. Profils d'utilisation et coût du bévacizumab dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique.
Dietrich L, Serra S, Beretz L, Bergerat JP, Dufour P, Borel C, Kurtz JE, Levêque D
28ème Forum de Cancérologie, Paris, 25-27 juin 2008

ACTN38. Profil d'utilisation et de coût du bortézomib dans le traitement du myélome multiple aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
Monteiro MC, Maloisel F, Lioure B, Levêque D, Beretz L
28ème Forum de Cancérologie, Paris, 25-27 juin 2008

ACTN39. Interaction between two statins (simvastatin and pravastatin) and food flavonoids in intestinal absorption: in vitro study and clinical relevance.
Kaci-Nait Chabane M, Aminatou A, Engel P, Ubeaud G.
3ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 12ème Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique Clermont Ferrand, France, 9-12 Avril 2008
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 22, 90, 2008

ACTN40. Involvement of ABCC2 (Mrp2) in the liver transport of the radiotracer 99mTC-mbrofenin in mice: an *in vivo* approach.
Monassier L, Goetz C, Ubeaud G, Bousquet P, Constantinesco A
3ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 12èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Clermont Ferrand, France, 9-12 Avril 2008
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 22 (S1), 23, 2008

ACTN41. *In vitro* luteolin transport across human intestinal Caco-2 cells.
Kaci-Nait Chabane M, Aminatou A, Engel P, Ubeaud G
3ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 12èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique- Clermont Ferrand, France, 9-12 Avril 2008
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 22 (S1), 84, 2008

ACTN42. Flavonoids effects in Caco-2 inflammation model.
Kaci-Nait Chabane M, Aminatou A, Engel P, Muller CD, Ubeaud G
3ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 12èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Clermont Ferrand, France, 9-12 Avril 2008
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 22 (S1),39, 2008

ACTN43. Profil d'utilisation de la carmustine en implant chez des patients atteints de gliomes malins.
Duzanski MO, Froelich S, Nivoix Y, Schott R, Passemard R, Levêque D, Maitrot D, Beretz L
XIIeme Congrès de la Société Francaise de Pharmacie Clinique, Saint Malo, 5-6 février 2008

ACTN44. In the post-APOMYGRE era : ISBA, a free website for Bayesian dose adjustment of immunosuppresive drugs.
Saint Marcoux F, Debord J, Hoizey G, Tribut O, Canal M, Ubeaud-Séquier G, Marquet P
2ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 11èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Toulouse, France, 11-13 Avril 2007
Abstract N°228 dans Fund Clin Pharmacol, 21 (S1) : 228, 2007

ACTN45. T lymphocyte-derived microparticles from Crohn's disease patients with active disease induce vascular hyporeactivity through a PPAR-gamma-dependent pathway.
Mostefai HA, Reimund JM, Muller CD, Andriantsitohaina R

2ème Congrès national P2T (Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique) et 11èmes Rencontres annuelles de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, Toulouse, France, 11-13 Avril 2007
Abstract dans Fund Clin Pharmacol, 21 (S1) : 21, 2007

ACTN46. Taux de Ropivacaïne libre et plasmatique et tissulaire après nebulisation intrapéritonéale ou injection directe.
Betton D, Ubeaud-Séquier G, Mazoit JX, Joshi G, Diemunsch P
49ème congrès national de la Société Française Anesthésie Réanimation (SFAR), Paris, France, septembre 2007.

ACTN47. Profils d'utilisation et coûts du cétuximab dans la prise en charge du cancer colorectal métastatique.
Ruhlman A, Perrier-Cornet E, Serra S, Ben Abdelgheni M, Palascak V, Beretz L, Bergerat JP, Kurtz JE, Levêque D
27ème Forum de Cancérologie, Paris, 27-29 juin 2007

Communications par affiche dans un congrès international ou national

AFF77. Composés phénoliques antioxydants de *Limoniastrum feei* (Girard) Batt. et Limonium bondueli (Kuntze) de la famille des Plumbaginaceae.
Benayache S, Chaabi M, Beghidja N, Benayache F, Lobstein A
Symposium sur les composés phénoliques, Agadir, Maroc (17 et 18 décembre 2010).

AFF78. Development of a miniaturized model to screen plant extracts which inhibit nitric oxide production in macrophage cells
Ngom S, Villa P, Leick A, Obrecht A, Muller J, Mekideche N, Haiech J Lobstein A
4e Forum 'Ingrédients-santé-Beauté-Bien-être', Vannes, 6-7 décembre 2007.

Ouvrages scientifiques

OS8. Weniger B
Les champignons hallucinogènes d'Amérique centrale et leurs usages, p. 78-89
In « Des plantes psychotropes, initiations, thérapies et quêtes de soi », S. Baud et C. Ghasarian (Ed.)
Editions Imago, Paris (2010). ISBN 978-2-84952-092-5

OS9. Ubeaud-Sequier G, Koffel JC
Pharmacocinétique générale.
In Réanimation Médicale, Vol. I, chapitre 11, Edition Masson sous l'égide du CNERM, Paris, pp. 209-212, 2009

OS10. Ubeaud-Sequier G, Kopferschmitt J, Koffel JC
Variabilité pharmacocinétique et fonction des états pathologiques.
In Réanimation Médicale, Vol III, chapitre 68, Edition Masson sous l'égide du CNERM, Paris, pp. 719-723, 2009

OS11. Ubeaud-Sequier G, Koffel JC
Aide et modélisation en pharmacocinétique clinique, apport de l'informatique.
In Réanimation Médicale, Vol III, chapitre 68, Edition Masson sous l'égide du CNERM, Paris, pp.723-726, 2009

Ouvrages / films de vulgarisation

OV1. Fleurentin J, Weniger B, Bourdy G
Traditions thérapeutiques et médecine de demain, les enjeux de l'ethnopharmacologie
Editions Ouest France, 2011

OV2. Dumont S
Sous l'eau les pieds sur terre (52 minutes).
Film documentaire sur les milieux aquatiques. Coproduit par Seppia et France 3. Réalisateur Benoît Lichté. **Diffusion sur France 3** (le 28 février 2009)

OV3. Dumont S
Der Rhein - faszinierende Unterwasserwelt (Le Rhin, un monde subaquatique fascinant)
Film documentaire sur les milieux aquatiques. **Diffusion sur SWR** (3ème chaîne allemande) 21 avril et 8 novembre 2009.

Directions d'ouvrages ou de revue

DO10. Weniger B
Coéditeur de **Ethnopharmacologia** (Bulletin de la Société Française d'Ethnopharmacologie et de la Société Européenne d'Ethnopharmacologie)
2006 à 2011

AUTRES PRODUCTIONS

Séminaires, communications orales hors congrès

SEM89. Weniger B
Des usages actuels de plantes aux monographies pharmaceutiques.
Séminaire IRD « Pharmacopée végétale des Marquises », Papeete, 1er avril 2011

SEM90. Lobstein A
Les pigments naturels : quand la Science se conjugue avec l'Art.
Association des Amis du Jardin Botanique du col de Saverne, Saverne, 31 mars 2011

SEM91. Muller CD
Cytomic studies by cell based assays followed by integrated multi-dimensional analysis for the assessment of inflammatory disease therapies.
Merck-Millipore-Guava Technologies, INC Hayward, CA, USA 22 février 2011

SEM92. Lobstein A
L'aromathérapie a-t-elle une place en milieu hospitalier ?
Conférence Croix Rouge, Strasbourg, 7 février 2011

SEM93. Lobstein A
Valorisation de molécules naturelles d'origine végétale en tant qu'ingrédient actif en nutraceutique.
Rencontre Entreprises-Laboratoires : l'Agro-alimentaires de A à Z (Conectus Alsace- Aria), Strasbourg, 04 mars 2010, et Colmar, 29 juin 2010

SEM94. Ubeaud-Séquier G
Polyphénols naturels et interactions médicamenteuses : caractérisation in vitro.
Centre Européen d'Etude du Diabète, Strasbourg, Décembre 2010

SEM95. Lobstein A
Les médicaments homéopathiques de drainage.
Symposium Sevene Pharma sur la « Détoxification cellulaire » Strasbourg, 9 décembre 2010

SEM96. Weniger B
Diversité biologique, diversité culturelle et savoirs traditionnels
Conférences du Jardin des Science de l'UdS, Strasbourg, 29 avril 2010

SEM97. Ngom S
Recherche d'actifs phyto-cosmétiques d'origine algale et végétale du littoral breton
Master de Substances Naturelles Végétales d'intérêt économique.
Université de Strasbourg, 29 avril 2010

SEM98. Muller CD
HCS with heatmaps and IC50/EC50 curve generation by the InCyte™ software.
University College Dublin, Dublin Ireland mai 2010

SEM99. Muller CD
Cytomics in drug discovery: High content screening by capillary cytometry.
Cancer Research Institute in London UK, 15 mars 2010

SEM100. Muller CD
Ex Vivo Tox Platform: Advanced Cell Safety Solutions. Drug toxicity evaluation in human hepatocytes by capillary cytometry.
STEPS, Alsace Biovalley, Illkirch, France, 15 décembre 2009

SEM101. Muller CD
Flow cytometry and confocal cytometry as a new cellular pharmacology tool
Ege university Izmir Turquie, 2 octobre 2009

SEM102. Lobstein A
Les huiles essentielles en prévention de radio-épithélites : intérêts et précautions d'utilisation.
Soirée médicale organisée par les associations Oncolia (Centre de coordination en cancérologie) et APSSOH (Association pour la Promotion des Soins de Support en Oncologie et Hématologie), Strasbourg, avril 2009.

SEM103. Lobstein A
La Phytothérapie a-t-elle encore un avenir à l'Officine ?
6e Forum des métiers du Médicament - Strasbourg, 03 novembre 2009

SEM104. Lobstein A
Caractéristiques botaniques et composition chimique de plantes servant à la préparation de teintures-mères homéopathiques.
Rencontre de la Société Homéopathique de l'Est, 26 sept 2009, Bollenberg

SEM105. Lobstein A
Valorisation des ressources algériennes : bilan des collaborations scientifiques et pédagogiques avec Constantine.

2e rencontres Scientifiques Sétif – Rennes - Strasbourg, Sétif (Algérie) 09-13 octobre 2009.

SEM106. Ngom S
Recherche d'actifs phyto-cosmétiques d'origine algale et végétale du littoral breton
Master de Substances Naturelles Végétales d'intérêt économique.
Université de Strasbourg, 27 avril 2009

SEM107. Vonthron C
Isolement bio-guidé et pharmaco-modulation d'une molécule naturelle à activité antiplasmodiale.
Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale - Faculté de Médecine de Strasbourg, France, octobre 2009

SEM108. Muller CD
Nouveaux développements en cytométrie de flux et leurs applications en neurosciences.
CNRS UPR 2167 Centre de Neurochimie, Strasbourg, France, avril 2009

SEM109. Muller CD
Cytomics in drug discovery: High content screening by capillary cytometry.
Millipore technical seminar, Basel Suisse, février 2009

SEM110. Muller CD
Criblage à haut contenu pour la découverte de nouveaux outils pharmacologiques pour étudier le lien «brûlant» entre cancer et inflammation.
4e Journées Scientifiques du Cancéropole CLARA, Archamps, France, mars 2009

SEM111. Muller CD
Criblage à haut contenu pour la découverte de nouveaux outils pharmacologiques: Cancer & Inflammation.
Journée « Biomarqueurs » Merieux Alliance, Lyon, France, juillet 2009

SEM112. Muller CD
Flow cytometry and confocal cytometry as a new cellular pharmacology tool
Ege University, programme Egide, Partenariat Hubert Curien Biosphore, octobre 2009

SEM113. Muller CD, Dumont S
Etude par cytométrie capillaire de populations bactériennes dulçaquicoles liées aux sources phréatiques de la plaine alluviale d'Alsace.
Journées thématique de l'Association Française de Cytométrie, St Malo, France, Novembre 2009

SEM114. Muller CD
Ex Vivo Tox Platform: Advanced Cell Safety Solutions. Drug toxicity evaluation in human hepatocytes by capillary cytometry.
STEPS, Alsace Biovalley, Illkirch, France, décembre 2009

SEM115. Lobstein A
Principes actifs issus des fonds marins : enjeux et perspectives en 2008.
Université de Yaoundé 1, Cameroun, août 2008.

SEM116. Lobstein A

Données botaniques et phytochimiques de souches homéopathiques : concordance et divergence d'usages phytothérapiques et homéopathiques. Rencontre de la Société Homéopathique de l'Est, Bollenberg, septembre 2008.

SEM117. Muller CD
Microcapillary cytometry a new pharmacological tool in anti-inflammatory drug discovery. Association Belge de Cytologie Analytique (ABCA-BVAC), Cliniques Universitaires de Mont-Godinne, Yvoir, Belgique, mai 2008.

SEM118. Muller CD
Simplicity® a revolutionary software in analyzing High Content Screening data obtained by capillary cytometry
Forum Labo, Paris, France, juin 2008.

SEM119. .Muller CD
Discovery by High Content Screening of new molecular tools to study inflammation and cancer.
Université de Leuven, Belgique, novembre 2008.

SEM120. Muller CD
Discovery by High Content Screening of new molecular tools.
Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig, Allemagne, novembre 2008

SEM121. Muller CD
High Content Screening for the discovery of new molecular tools to study the 'hot' link between inflammation and cancer.
Novartis Institutes for BioMedical Research Schweizerhalle, Suisse, décembre 2008

SEM122. Vonthron C
Intérêt des macro-algues marines en thérapeutique. Application à la thérapeutique antiparasitaire.
Station Biologique de Roscoff, France, septembre 2007

SEM123. Muller CD
Les nouvelles applications de la cytométrie en flux capillaire.
Polyplus-transfection SA, BIOPARC, Illkirch, France, mai 2007

SEM124. Muller CD
Les nouvelles applications de la cytométrie en flux en criblage haut débit.SANOFI-AVENTIS, Montpellier, France, mars 2007.

Communications orales grand public

CGP1. Dumont S
Les rivières phréatiques du ried, problématique de la gestion de la nappe phréatique de la plaine du Rhin, le plus grand réservoir d'eau douce en Europe.
Cercle Européen, Strasbourg, France, 2010.

CGP2. Dumont S
Les milieux aquatiques alsaciens.
Journée mondiale des zones humides, Strasbourg, France, 2010.

CGP3. Dumont S
Les milieux aquatiques alsaciens. Journée mondiale de l'eau et 50 ans de l'ENGEES. A l'eau la Terre ? Ici Strasbourg.
Le Vaisseau, Cinéma UGC Ciné Cité et Vendenheim, France, 2010.

CGP4. Dumont S
La vie des milieux aquatiques des plaines alluviales. Journée mondiale de l'eau. Rencontres Parisiennes Eau & Cinéma, organisées par Eau de Paris et le Secrétariat International de l'eau (SIE), Conférence - projection et rencontre avec le public au Pavillon de l'Eau de la ville de Paris. France, 2010.

CGP5. Dumont S
Les espèces invasives dans le cadre d'une série de conférences sur la biodiversité.
Le Jardin des sciences, Université de Strasbourg, France, 2010.

CGP6. Dumont S
Une charte pour une plongée respectueuse de l'environnement en eau douce.
Assises Inter Régionales du Sport et du Développement Durable. Metz, France, 2010.

CGP7. Dumont S
La biodiversité par l'Image,
Université de Strasbourg, soirée inaugurale du festival Alsasciences. Obernai, France 2010.

CGP8. Dumont S
Préserver la biodiversité des eaux douces pour les générations futures. Journée de la Science. Les Ulis, France, 2010.

CGP9. Dumont S
La renaturation des gravières en plaine alluviale.
Assemblée générale de l'UNICEM, union des exploitants des gravières et carrières d'Alsace, Strasbourg, France, 2010.

CGP10. Dumont S
Les milieux aquatiques d'eau douce - plongeurs éco responsables.
Campus des présidents de la FFESSM, présentation de la charte de la plongée en eaux douces, Tomblaine, France, 2010.

CGP11. Dumont S
Les milieux aquatiques alsaciens.
Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, auditorium de la grande galerie, France, 2009

CGP12. Dumont S
Les milieux aquatiques alsaciens.
Conseil de l'Europe de Strasbourg, Pavillon Agora, France, 2009

CGP13. Dumont S
Séries de six conférences sur les milieux aquatiques alsaciens au Festival de Verviers.
Organisation ville de Verviers, Movie west, AqualWall et Fondation Nicolas Hulot, Verviers, Belgique, 2009.

CGP14. Dumont S
Conférence sur *Hemimysis anomala* et les espèces invasives.

Muséum d'Histoire Naturelle de Colmar à l'occasion du 150ème anniversaire du Muséum. France, 2009.

CGP15. Dumont S
Conférence sur les espèces invasives.
Journée thématique sur les rivières, lacs et zones humides au Muséum National d'Histoire Naturelle de la ville de Paris. Auditorium de la Grande Galerie du Muséum, France, 2009.

CGP16. Dumont S
Le Rhin, la Bruche et le retour du saumon.
Journée mondiale des zones humides, Conseil Régional d'Alsace, France, 2008.

CGP17. Dumont S
Les zones humides et le classement de la plaine alluviale du Rhin en site Ramsar.
Croisière ornithologique sur le Rhin organisée par Alsace Nature et la LPO, France, 2008.

CGP18. Dumont S
La faune et la flore des résurgences phréatiques du Ried.
Muséum d'Histoire Naturelle et d'Ethnographie de Colmar, France, 2008.

CGP19. Dumont S
Les gravières en zone alluviale.
Institut océanographique de Paris, organisation IFREMER, Institut océanographique, Aquarium de Paris et rectorat de Paris. Accueil et introduction par Jean-Louis Etienne, directeur de la fondation Albert 1er, Prince de Monaco, France, 2008.

CGP20. Dumont S
Les gravières en zone alluviale.
Exposition internationale "l'eau et le développement durable", Secrétariat International de l'Eau (SIE) de Montréal, Saragosse, Espagne, 2008.

CGP21. Dumont S
Les giessens du Rhin et les problèmes liés à l'envasement.
Organisation AGL ArbeitsGemeinschaft Limnologie Oberrhein, Freiburg, Allemagne, 2008.

CGP22. Dumont S
La faune et la flore aquatiques d'Alsace.
Aquarium de la Ville de Nancy, France, 2008.

CGP23. Dumont S
La faune et la flore des milieux aquatiques alsaciens.
Société industrielle de Mulhouse (SIM), France, 2008.

CGP24. Dumont S
Les gravières en zone alluviale. Journée thématique "Lacs, rivières et zones humides"
Aquarium de la porte dorée et au Muséum d'Histoire Naturelle de Paris, Paris, France, 2008.

CGP25. Dumont S
La faune et flore aquatique en Alsace.
11ème édition de la biennale internationale de l'image subaquatique de Lugano,

Suisse, 2007.

CGP26. Dumont S
Conférence-débat “quel avenir pour nos rivières.
Fête de l’eau organisée par l’OCCE du Bas-Rhin. Rhinau, France, 2007.

CGP27. Dumont S
Les gravières du Ried, une biodiversité à découvrir.
Institut Océanographique de Paris, France, 2007

CGP28. Dumont S
La faune et flore aquatique en Alsace.
11ème édition de la biennale internationale de l’image subaquatique de Lugano, Suisse, 2007.

CGP29. Dumont S
Conférence-débat “quel avenir pour nos rivières.
Fête de l’eau organisée par l’OCCE du Bas-Rhin, Rhinau, France, 2007.

CGP30. Dumont S
Le rôle des canaux dans la propagation des espèces invasives aquatiques.
Colloque Biologie des eaux douces, UFR des Sciences et Techniques, la Bouloie, France, 21 octobre 2007

Organisation de colloques, congrès de portée nationale/internationale

OC19. Vonthron-Sénécheau C
Membre du comité local d’organisation : Congrès joint de la Société française de mycologie médicale, de la Société française de parasitologie et du Groupement des protistologues de langue française, 18-20 mai 2011, Strasbourg, France

OC20. Muller CD
Organisateur du “First European Congress on Capillary Cytometry" ECCC 2011, en partenariat avec l'Association Française de cytométrie, la Société Belge de Cytométrie et la société Merck/Millipore , 28-29 November 2011, Strasbourg, France

II. RESULTATS ET AUTO-EVALUATION DES EQUIPES

(Janvier 2007 – juin 2011)

II.1. Equipe n° 1 – Chimie-Biologie Intégrative

II.2. Equipe n° 2 – Amidines Endogènes et Synthétiques

II.3. Equipe n° 3 – Synthèse de Biomolécules

II.4. Equipe n° 4 – Chemoinformatique Structurale

II.5. Equipe n° 5 – Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives

II.1. EQUIPE N°1

Nom de l'Equipe : CHIMIE BIOLOGIQUE INTEGRATIVE

Responsables de l'Equipe :

- Marcel HIBERT - PRCE
- Jacques HAIECH – PRCE

Composition de l'Equipe :

- Permanents :
  D Bonnet (CR1)
  N Frossard (DR2)
  J Haiech (PRCE)
  D Heissler (DR2)
  M Hibert (PRCE)
  R Kessler (PU-PH)
  MC Kilhoffer (PR2)
  S Mameri (MC)
  C Pigault (MC)
  S Riché (TCN)
  M Zeniou (MC)

- Non-permanents :
  MC Frantz (doctorante chimie), F Rohmer (doctorant chimie), S Loison (doctorante chimie), R Dagher (doctorante biologie), M Fève (doctorante biologie), E Audran (doctorante biologie), L Reber (doctorant biologie), F Daubeuf (doctorant biologie), S Nemska (doctorante biologie), F Debaene (Post-doc Valorisation), R Hany (CDD Ingénieur), F Regensburger (CDD Ingénieur valorisation), C Lehalle (CDD AI), M Neves (CDI IE industriel), S Siavoshian-Jeay (CDI IE industriel)

- E. Bombarda (MC), en détachement longue durée

FICHE RESUME

1- Problèmes scientifiques abordés

Notre objectif était de découvrir rapidement des petites molécules permettant de comprendre le Vivant et de le 'manipuler' dans une perspective cognitive ou/et thérapeutique. Nous avons abordé ces problèmes selon trois angles correspondant à trois thématiques :

- Thème 1 : L'étude de cibles choisies pour leur originalité et leur intérêt fonctionnel et thérapeutique. Il s'agit principalement de ***récepteurs couplés aux protéines G*** (RCPG de neurokines, vasopressine/ocytocine, chimiokines, apeline) ou de kinases. Nous souhaitions étudier leur architecture fonctionnelle dynamique et produire des ligands actifs originaux.
- Thème 2 : la **'Chemical Biology'** et la mise au point de techniques permettant d'aborder de manière efficace les études d'interactions complexes.
- Thème 3 : La recherche d'agents à mécanisme d'action innovants pour moduler l'**inflammation**, en particulier des voies aériennes, et le **cancer** en ciblant les cellules souches cancéreuses.

2 – Stratégie adoptée

- Identification de cibles moléculaires ou de systèmes biologiques intéressants d'un point de vue mécanistique ou/et thérapeutique
- recherche de ligands et/ou de biomarqueurs par criblage
- conception rationnelle de ligands sur des bases structurales
- validation d'essais *in vitro*, de modèles *in vivo* et étude des mécanismes biologiques fondamentaux
- optimisation des ligands en candidats précliniques

3 – Principaux résultats obtenus

- Des candidats médicaments :
  - Un candidat clinique en Phase 2 pour la Maladie d'Alzheimer (partenariat avec MD Watterson, Northwestern University, Chicago) et des molécules de la même famille agissant sur les kinases modulées par la calmoduline ;
  - Une molécule active *in vivo* sur un modèle d'asthme avec un mécanisme original ;
  - Une molécule qui élimine spécifiquement les cellules souches cancéreuses dans le microenvironnement hypoxique de la tumeur ;
  - Le premier agoniste des récepteurs de l'apeline.
- Des nouvelles technologies validées :
  - Des nouvelles méthodes de production de chimiothèques fluorescentes ;
  - Des sondes fluorescentes spécifiques pour le FRET et l'anisotropie ;
  - Des essais de liaison et d'allostérie par FRET, HTRF, anisotropie ;
  - Un nouveau modèle animal pour l'inflammation des voies aériennes.
- De nouveaux concepts mécanistiques et thérapeutiques
  - Les 'aiguilleurs' fonctionnels allostériques qui distribuent la signalisation de ligands endogènes ;
  - Les 'neutraligands', molécules qui lient et bloquent les chimiokines ;
  - Les pharmacochaperons agonistes non-internalisants qui réactivent les récepteurs mutants ;
  - Des antagonistes de la calmoduline qui perturbent spécifiquement un ensemble d'actions de cette protéine multifactorielle ;
  - Une nouvelle approche de la biologie de synthèse (ou de l'ingénierie biologique) ;
  - Une kinase nucléaire cible pour lutter contre l'inflammation ;
  - Un biomarqueur RCPG différentiellement modulé dans l'asthme et la BPCO.

II.1.1. Rapport scientifique de l'équipe

Activités scientifiques de l'équipe

Contexte scientifique et stratégique du quadriennal

Notre équipe joue la carte de l'intégration Chimie-Biologie depuis de nombreuses années, tant en interne à l'équipe qu'aux niveaux du laboratoire, du Campus, de la France et de l'Europe. Nous sommes convaincus que cette intégration est nécessaire pour mener à bien, sur de longues périodes, des projets ambitieux relevant de ce qu'on l'on nomme aujourd'hui 'chemical biology' et que nous développons ensemble depuis 1997.
Dès 2006, nous avons tenté de pousser l'expérience jusqu'à intégrer au sein de la même équipe des chimistes, des biophysiciens et des biologistes (J Haiech, MC Kilhoffer, C Pigault puis M Zeniou en 2007) pour consolider les stratégies et les projets initiés ensemble depuis 1997 au sein des IFR, génopoles, pôles de compétitivité et Laboratoire Commun dans lesquels Jacques Haiech et Marcel Hibert ont joué des rôles moteurs importants, créateurs de structuration.

L'évaluation précédente a conduit à la création de l'UMR7200 dans laquelle notre équipe a encore étendu son périmètre et sa pluridisciplinarité en intégrant le Dr Nelly Frossard, DR Inserm, spécialiste de pharmacologie *in vivo* et ses collègues cliniciens-chercheurs. Nous couvrons donc sur certains projets l'ensemble des compétences depuis le design, la synthèse, l'étude biophysique et l'étude sur des modèles *in vivo* en relation avec des échantillons humains.
Malgré les difficultés de gestion d'une équipe d'interface chimie-biologie vis-à-vis des tutelles (CNRS/Inserm ; Institut de Chimie/Institut des Sciences Biologiques ; Ecole Doctorale des Sciences Chimiques/Ecole Doctorale Vie et Santé ; etc.), l'intégration est une réussite puisque plusieurs projets sont menés en partenariat interne, avec efficacité.

Notre activité est ancrée dans l'approche « chemical biology » (utilisation de petites molécules pour comprendre le vivant) et s'articule autour de trois grands thèmes :

1) L'étude des récepteurs couplés aux protéines G,
2) Les technologies et les stratégies de l'approche « chemical biology » incluant les interactions avec la biologie systémique et la biologie de synthèse (ou ingénierie biologique)
3) La compréhension des mécanismes de l'inflammation, en particulier des voies aériennes, et de la cancérogénèse abordée par l'étude des cellules souches cancéreuses et leur rôle au sein de la tumeur.

Thème 1 : Récepteurs couplés aux protéines G

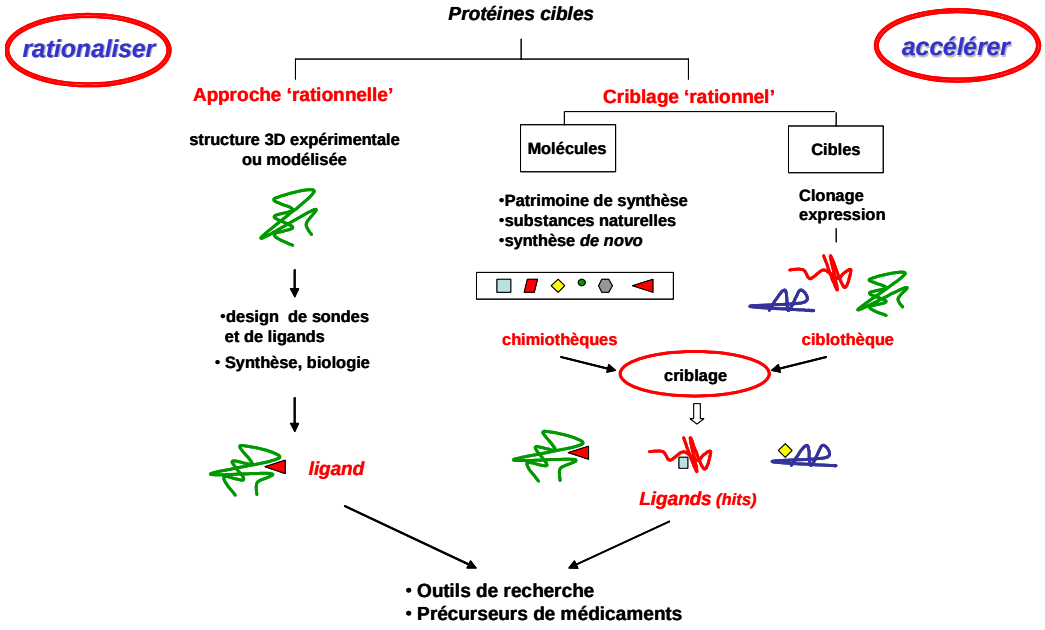
R*esponsable scientifique : M Hibert*
Collaborations internes : J Haiech, N Frossard, D Bonnet, D Rognan, C Vonthron, B Weniger, A Urbain
Collaborations externes : Neurokines, chimiokines : J-L Galzi (ESBS, Illkirch), F Bachelerie (Clamart) ; Vasopressine, ocytocine : B Mouillac et T Durroux (Montpellier) ; apeline : C Llorens-Cortes (Collège de France, Paris) ; Plate-forme PCBIS chimiothèque Criblage (J Haiech puis P Villa, UMS3286) ; Plate-forme TechMed ADMETox (JL Galzi, Illkirch) ; sociétés Domain Therapeutics, Prestwick Chemical, Cisbio.
Financements : ANR Apeline 73 824 € ; ANR Neutraligands: 172 386 € ; ANR WHIM: 141 000 € ; FUI Aramis : 138 000 €

Objectifs scientifiques :

- Concevoir et produire des ligands originaux de RCPG pour étudier leurs mécanismes intimes d'activation et d'inhibition depuis le niveau moléculaire jusqu'à la clinique.
- Développer des candidats précliniques originaux, efficaces, biodisponibles en s'appuyant notamment sur des données d'efficacité *in vivo* (ADMETox ; efficacité sur modèles animaux)

Stratégie mise en jeu :

- Nous combinons différentes approches rationnelles : modélisation des récepteurs, docking des ligands connus, marquage covalent des sites de liaison, design rationnel de ligands potentiels, synthèse et évaluation des molécules conçues *in vitro*, puis *in vivo* après études de solubilité et d'ADMETox ;
- Nous mettons en place des méthodes de criblage déjà décrites ou développées *de novo* (criblage virtuel par analogie aux ligands, criblage virtuel par docking, développement de tests FRET et HTRF à comparer au test par radioactivité, développement d'un test par anisotropie de fluorescence, criblage biologique de notre chimiothèque, de nouvelles chimiothèques biaisées, etc.).
- Les molécules sont ensuite optimisées pour en faire des outils de recherche utiles et maîtrisés ou pour répondre au cahier des charges de candidats précliniques.

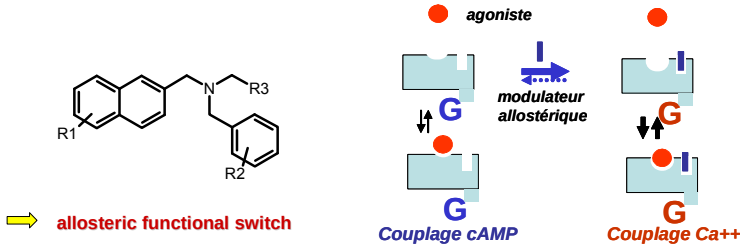


Principaux résultats obtenus :

1- Des concepts originaux et prometteurs

✓ *Des aiguilleurs fonctionnels allostériques (publications ACL35, 50, 57)*

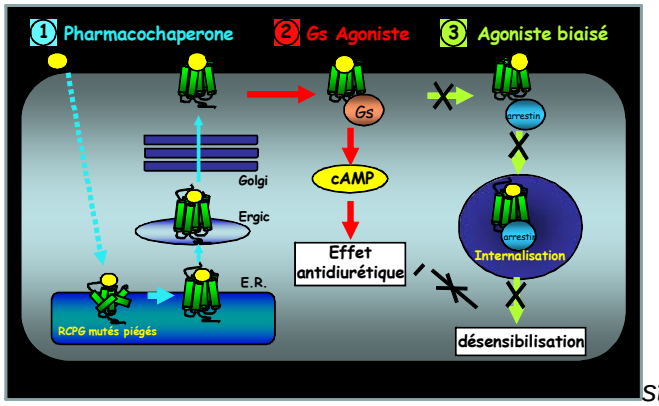
Nous avons découvert un nouveau concept : les aiguilleurs fonctionnels allostériques (allosteric functional switch). Par criblage par fluorescence (FRET), nous avons identifié un ligand du récepteur NK2 de la neurokine qui n'a pas d'effet intrinsèque mais qui fait basculer le signal induit par le ligand endogène, la neurokine NKA, de la voie cAMP à la voie calcique. Ce type de mécanisme donne accès à un niveau supérieur de contrôle de la spécificité, en aval du récepteur mais en restant sous contrôle physiologique. Une étude de relation structure-activité et de modélisation moléculaire a permis d'optimiser cette molécule et de suggérer un mécanisme d'action original (stabilisation d'homodimère).

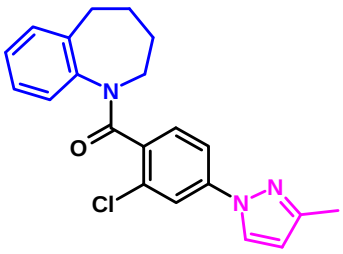


Découverte par criblage sur le récepteur NK2 d'un nouveau type de modulateur allostérique discriminant les différentes voies de couplage associées à un récepteur donné.

✓ *Des pharmacochaperons 'biaisés' (ACL28)*

Des mutations de RCPG peuvent conduire à leur séquestration dans le réticulum endoplasmique et à leur inactivation fonctionnelle. Des maladies s'en suivent telles que certaines formes de diabète insipide de type II. Nous avons mis au point des ligands de récepteurs mutés V2 de la vasopressine responsables de cette pathologie. Ces molécules pénètrent dans la cellule, se fixent au récepteur piégé, induisent un changement conformationnel qui lui permet de remonter à la membrane plasmique. Ce principe de 'pharmacochaperon' était connu pour des antagonistes qui recyclaient le récepteur mais… l'inhibaient une fois à la surface. Nos molécules sont les premiers *agonistes pharmacochaperons*. Ils présentent par ailleurs (et par hasard…) la propriété rare de ne pas provoquer l'internalisation du récepteur après activation. Ils guident donc le récepteur muté à la surface cellulaire, l'activent et le maintiennent activé. Les applications thérapeutiques de ce nouveau concept sont actuellement évaluées *in vivo* sur des modèles animaux de polykystose rénale (Christiane Mendre, Montpellier).

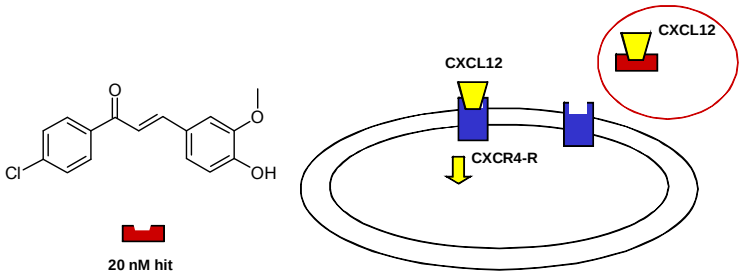




structure d'un des pharmacochaperons

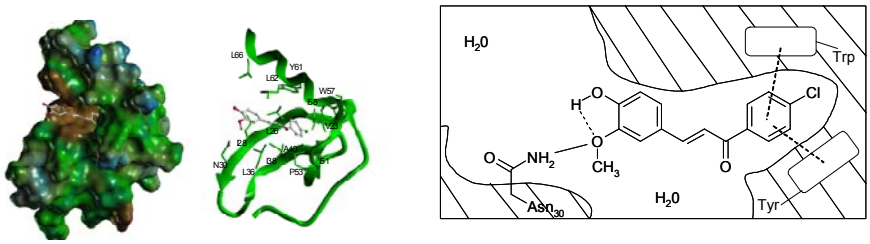
✓ *Des 'neutraligands' d'interaction protéine-protéine (ACL14, 38 ; ACLN1)*

Nous avons mis au point un test de liaison par FRET entre le récepteur CXCR4 fusionné à la GFP et son ligand, la chimiokine CXCL12 rendue fluorescente par couplage au Texas-Red. Notre chimiothèque et celle de l'Institut Curie ont été criblées. Quelques ligands compétitifs ont été découverts mais nous nous sommes prioritairement intéressés à l'un d'entre eux, la Chalcone 4, qui présentait de bonnes caractéristiques : bonne affinité, petite masse moléculaire, drug-like, optimisable. A notre surprise, *cette molécule se fixe sur le ligand et non pas sur le récepteur.* Nous avons ainsi découvert une petite molécule (MM<300) capable d'inhiber une interaction protéine-protéine en se fixant sur la chimiokine et non pas dans le site actif du récepteur. Nous avons nommé ces molécules *'neutraligands'* par analogie avec les anticorps neutralisants.



Découverte par criblage d'un ligand de la chimiokine CXCL12, la Chalcone 4, qui agit selon un nouveau concept baptisé 'neutraligand'

Un programme d'optimisation de cette molécule a été initié. La modélisation moléculaire propose un mécanisme d'action original (voir figure ci-dessous) que nous sommes en train de valider et d'exploiter. Cette découverte devrait pouvoir être étendue à d'autres récepteurs de chimiokines ce qui ouvre des perspectives thérapeutiques importantes par exemple dans les domaines de l'inflammation et du cancer. Les résultats faisant partie intégrante du thème inflammation – cancer sont décrits de manière approfondie dans le Thème 3 ci-dessous.

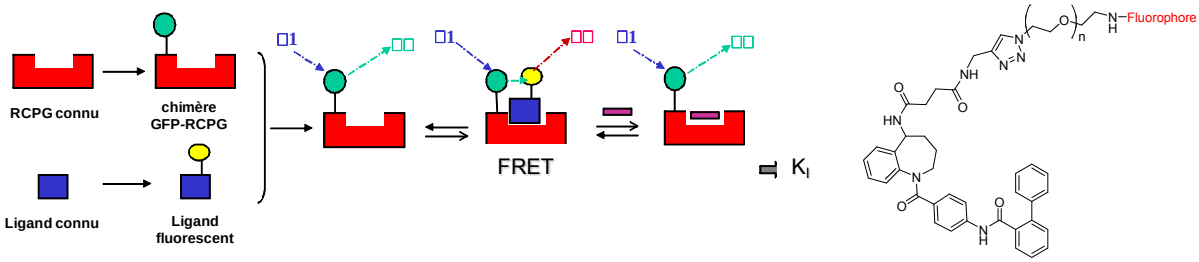


Modèle du site et mode de fixation potentiel du neutraligand à la chimiokine CXCL12 utilisé pour rationaliser l'optimisation. Nous proposons une fixation à l'interface de dimérisation de la chimokine.

2- Des nouvelles technologies

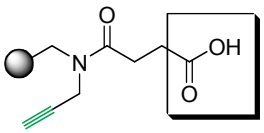
✓ ***Synthèse de sondes fluorescentes pour étude de liaison par FRET (ACL39, 53, 54 ; BRE1, 2)***

Ligands ciblés fluorescents : Nous avons mis au point de telles molécules pour étudier nos récepteurs cibles, en particulier le récepteur V2 de la vasopressine. Elles permettent de suivre la thermodynamique et la cinétique de liaison du ligand au récepteur, de miniaturiser des tests de liaison propres (sans radioactivité) et sensibles, et de suivre le trafic de ces récepteurs, notamment leur homo- ou hétéro-oligomérisation. Nous avons obtenu le premier traceur fluorescent spécifique du récepteur V2 (brevet déposé).

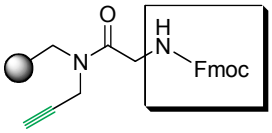


Chimiothèques fluorescentes : Nous avions conçu, mis au point et valorisé la stratégie de criblage de chimiothèques fluorescentes par FRET pour dé-orpheliniser les récepteurs. Nous avons investi beaucoup d'efforts pour optimiser la synthèse et la production de chimiothèques fluorescentes avec une pureté et des rendements satisfaisants. Grâce au développement des résines SPOrT, plusieurs chimiothèques ont été produites (environ

2000 molécules) autour de divers motifs 'frequent hitters'. Ces chimiothèques ont été valorisées et sont criblées dans divers projets (sur RCPG par FRET mais aussi sur cibles solubles par anisotropie), avec succès (Apeline, polymérase, etc.).



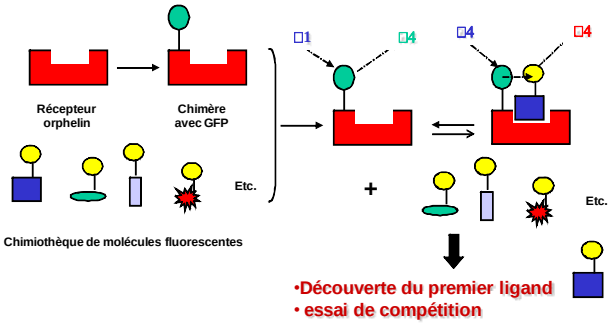
SPOrT-CO_2H

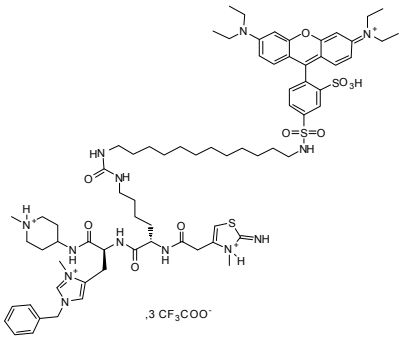


SPOrT-NH_2

✓ ***Criblage par FRET et dé-orphelinisation de RCPG : exemple de l'apeline (ACL10, 12, 14, 22)***

Nous avions conçu, validé, breveté et licencié la méthode de déorphelinisation de RCPG par criblage d'une chimiothèque de molécules fluorescentes pertinemment sélectionnées sur RCPG orphelins fusionnés à la GFP. Nous avons exploité cette stratégie sur le récepteur APJ (APJ-R) qui a été identifié ultérieurement comme récepteur de l'Apeline. En collaboration avec C Llorens-Cortes (Collège de France, Inserm) nous avons criblé notre chimiothèque fluorescente (1500 molécules) sur la protéine de fusion APJR-GFP. Nous avons obtenu une touche active à 10^{-7} M, la molécule E339-3D6, premier ligand de ce récepteur orphelin. Par ailleurs cette molécule s'est révélée capable d'induire l'internalisation du récepteur indiquant par là son caractère agoniste. Cet outil pharmacologique a permis à C Llorens-Cortes d'identifier ce récepteur orphelin à celui de l'Apeline et d'explorer *in vivo* ses diverses fonctions centrales et périphériques. Nous avons étudié les relations structure-activité pour optimiser notre compréhension de l'architecture fonctionnelle du récepteur et développer des molécules plus actives.





Gauche : schéma illustrant la stratégie de dé-orphelinisation de RCPG ;
Droite : structure de la touche E339-3D6, premier ligand du récepteur orphelin APJ (apeline)

3- Des avancées thérapeutiques

- ✓ Le Minozac, découvert à partir du criblage au laboratoire lors du quadriennal précédent, poursuit sa 'carrière' en ***Phase 2*** clinique sur les patients Alzheimer (société Elan Pharmaceuticals).
- ✓ Une déclaration d'invention a été déposée à l'Université pour protéger des dérivés du neutraligand de la chimiokine CXCL12, actifs dans les modèles *in vivo* d'asthme et du syndrome de WHIM, maladie rare associée au récepteur CXCR4 (voir Thème 3 ci-dessous) (ACL14, 38)
- ✓ Les pharmacochaperons agonistes sont actuellement étudiés sur un modèle *in vivo* de polykystose rénale (ACL28)
- ✓ L'agoniste du récepteur apeline découvert se montre actif dans des modèles *in vitro* et *in vivo* d'hypertension artérielle. Son étude et son optimisation sont en cours. (ACL 10, 12, 14, 22)

✓ Nous avons étudié systématiquement les mécanismes d'activation des récepteurs de l'ocytocine et de la vasopressine pour rationaliser la découverte d'agonistes non-peptidiques centraux. Nous avons démontré la complexité de cette cible (ACL13) mais nous possédons actuellement le meilleur agoniste (activité, spécificité, biodisponibilité) qui sera prochainement étudié sur des modèles d'attachement et d'autisme (avec B Chini, Milan, et A Sirigu, Lyon).

Thème 2 : Chemical Biology – Technologies et stratégies

Projet 1 : Criblage par anisotropie en utilisant des bibliothéques de sondes fluorescentes

Responsable scientifique : J Haiech
Collaborations internes : D Bonnet, D Heissler, M Hibert
Collaborations externes : R Ranjeva, C Garido, J-C Guillemot, D.M Watterson
Financements : ANR CAPHE : 56608 €, INCA rôle des HSPs : 111173 € ; ANR Dengue : 109400 €

Objectifs scientifiques :
L'objectif est de déchiffrer les fonctions de protéines cibles et pour cela de développer des essais permettant de cribler par anisotropie soit une chimiothèque de sondes fluorescentes (molécules liées à la lissamine ; voir ci-dessus) soit des ligands peptidiques fusionnés à un fluorophore (TAMRA) et d'utiliser les touches comme outils de recherche.

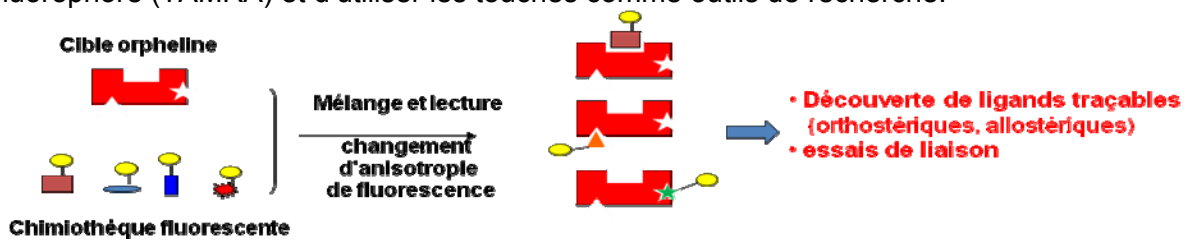


Schéma illustrant la stratégie de dé-orphelinisation de protéines solubles

Stratégie mise en jeu :
Nous avons étudié les cibles suivantes :

1) La calmoduline pour déchiffrer son rôle dans la signalisation calcique,
2) La calmoduline afin d'obtenir des outils de recherche permettant de déchiffrer son rôle dans la cellule normale ou pathologique,
3) Les protéines de choc thermique (HSP27, 70 et 90) dans le but d'obtenir des inhibiteurs de leurs actions comme signaux de danger en cas de tumeurs,
4) Des protéines non structurales de plusieurs virus et en particulier le virus de la dengue

Nous avons mis en œuvre le plan d'action suivant :

1) Criblage de bibliothèques de sondes fluorescentes synthétisées dans l'équipe (voir Thème 1) afin de trouver un ou plusieurs ligands des cibles protéiques étudiées ; mise en place d'un ensemble de modèles mathématiques pour analyser par anisotropie l'interaction entre un ligand et une protéine soluble ;
2) Caractérisation et développement d'un essai de criblage utilisant les sondes trouvées. Pour cela, les modèles de liaison d'une protéine avec plusieurs ligands ont été reformulés ainsi que les tests statistiques permettant d'analyser les résultats ;
3) Utilisation de l'essai développé pour cribler une bibliothèque de molécules ayant été utilisées dans une phase clinique (chimiothèque Prestwick) et la chimiothèque patrimoine de Strasbourg (molécules synthétisées dans les laboratoires de pharmacochimie de Strasbourg) ;
4) Validation et caractérisation des touches obtenues ; cette validation utilise des techniques biophysiques complémentaires, en particulier la microcalorimétrie et la spectrométrie de masse supramoléculaire ;

5) Utilisation des touches obtenues comme outils de recherche pour déchiffrer le rôle physiologique des cibles étudiées (en particulier la calmoduline et son rôle dans la signalisation calcique).

Principaux résultats obtenus :

- Nous avons développé plusieurs *tests de criblage* pour la calmoduline, les protéines de choc thermique et les protéines virales.
- Le test de criblage calmoduline a été utilisé pour cribler deux chimiothèques et nous avons caractérisé plus de *50 nouveaux antagonistes de la calmoduline* répartis dans 5 classes structurales
- Nous avons étudié le mécanisme d'interaction des domaines de liaison de la calmoduline en utilisant l'anisotropie de fluorescence en fonction du nombre d'ions calcium liés à la calmoduline. Nous avons pu ainsi montrer que l'interaction de la calmoduline avec ses différentes cibles dépendait du nombre d'ions calcium liés et non pas simplement d'une interaction stéréospécifique entre la calmoduline et sa cible. Cela ouvre la possibilité *d'un nouveau type de codage du signal calcium* dans la cellule.
- Nous avons pu montrer que les molécules se liant à la calmoduline inhibaient différentiellement l'interaction calmoduline-protéines cibles de la calmoduline. Nous avons pu caractériser la spécificité d'interaction de ces nouvelles molécules anticalmoduline pour plus de *30 domaines protéiques différents* interagissant avec la calmoduline.
- Comme la calmoduline module l'entrée et la sortie du calcium intracellulaire, permettant ainsi de stabiliser l'homéostasie intracellulaire calcique, nos résultats précédents impliquaient une modification de l'homéostasie calcique intracellulaire au moins transitoire par certains anticalmodulines agissant différentiellement sur l'entrée et la sortie du calcium via la calmoduline. Nous avons validé cette prédiction sur des cellules normales et tumorales. Par ailleurs, l'action d'un ensemble d'inhibiteurs de la calmoduline sur l'homéostase calcique constitue un biomarqueur des mécanismes moléculaires régissant le signal calcium dans une cellule donnée dans un état physiologique donné.
- Nous avons montré sur le cœur catalytique de la kinase DAPK que les sondes fluorescentes pouvaient être utilisées comme *sondes conformationnelles*. Nous avons pu suivre la *dimérisation* de cette protéine en fonction des conditions expérimentales.

Projet 2 : Développement de la microfluidique pour le criblage

Responsable scientifique : J Haiech
Collaborations internes : D Bonnet, M Hibert
Collaborations externes : A Griffiths, P Villa
Financements : CNRS IE valorisation 180 000 €, CPER : 90 168 €

Objectifs scientifiques :

L'objectif est d'accélérer et d'améliorer significativement le criblage pour accéder à des matrices chemogénomiques de haute qualité en utilisant la microfluidique en nanogouttes.

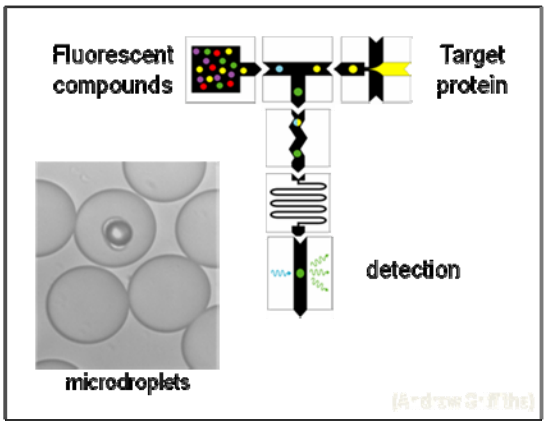
Stratégie mise en jeu :

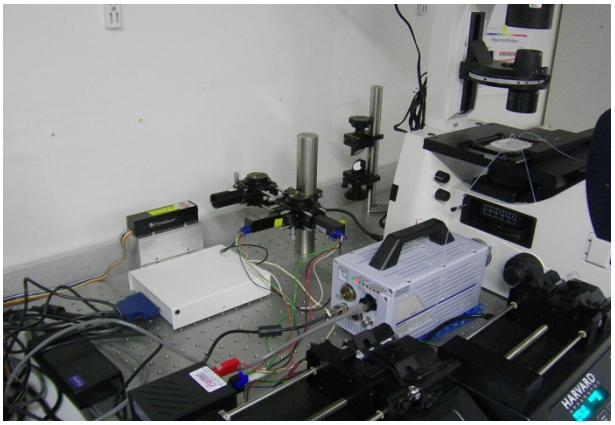
Nous avons mis en œuvre le plan d'action suivant :

1) Collaboration avec l'équipe d'Andrew Griffiths à ISIS (Strasbourg) pour transférer les compétences et les technologies sur la plateforme de criblage PCBIS, plateforme que nous avons créée et qui est devenue une Unité Mixte de Service en 2009 sous la direction de Pascal Villa (UMS3286) ;
2) Construction d'un prototype de microscope permettant de créer des nanogouttes et de mesurer le taux de polarisation de fluorescence ;

3) Comparaison des résultats d'anisotropie de fluorescence obtenus sur ce prototype et sur un lecteur de fluorescence en plaque 96 puits.

Principaux résultats obtenus :
Nous avons mis en place et optimisé un appareil de fabrication de nanogouttes et de détection d'anisotropie de fluorescence dans les nanogouttes. Nous avons validé l'appareillage en comparant les résultats obtenus sur le test de criblage calmoduline/sondes fluorescentes soit par la méthode microfluidique soit par la méthode classique utilisant un lecteur à fluorescence 96 puits. Nous avons formé un ingénieur sur cette technologie.





Grace à la compétence acquise, nous avons mis en place un partenariat avec l'entreprise Burkert pour développer dans le cadre d'un projet OSEO-ANVAR un système de détection des contaminants de l'eau (contrat de plus de 600 000 € pour les UMR 7200 et 7242 - JL Galzi - partenaires de ce projet).

Thème 3 : Cancer – Inflammation

Projet 1 : Neutraligands de chimiokines et inflammation (ACL14, ACL38)

Responsables scientifiques : N. Frossard, M. Hibert
Collaborations internes : D. Bonnet, V. Gasparik, F. Daubeuf, E. Kellenberger, B. Didier, J. Haiech
Collaborations externes : J-L Galzi, M Hachet-Haas, P Gizzi, K Balabanian, S Lecat, F Arenzana-Seisdedos, M. Parmentier
Financements : ANR PCV – Neutraligands : 126 500 €

Objectifs scientifiques :
L'objectif est de comprendre le mode d'action des neutraligands, petites molécules chimiques neutralisant un ligand de RCPG, et de les utiliser pour comprendre les voies de signalisation physiologiques et physiopathologiques impliquant les chimiokines ; leur potentiel thérapeutique sera étudié et exploité.

Stratégie mise en jeu :
- Identification par criblage de molécules présentant *un mode d'action original par liaison à la chimiokine* CXCL12, et non pas au récepteur (voir Thème 1);
- Etude du mode d'action et des activités biologiques sur des modèles *in vitro* et *in vivo* impliquant CXCL12.

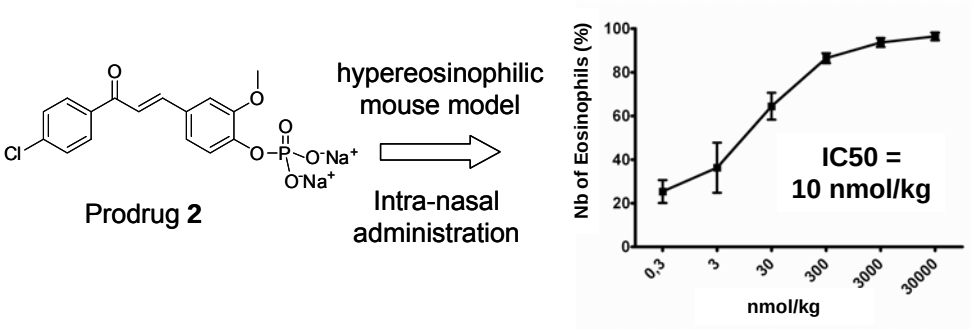
Principaux résultats obtenus :
Nous avons démontré qu'il existe un site de très haute affinité (Ks=20nM) et deux sites de très faible affinité pour la liaison de la molécule active par molécule de chimiokine, tandis qu'un dérivé inactif se lie aux deux sites de basse affinité seulement. La liaison des neutraligands à ces sites se fait lentement en raison de leur faible solubilité dans les milieux biologiques (micromolaire). Par ce processus d'interaction, les chimiokines augmentent la

concentration de neutraligand dissout de manière spectaculaire (mM). Cette découverte peut avoir des conséquences importantes en pharmacologie.

Une de ces molécules, la Chalcone 4, fait preuve d'activité biologique i) sur les lymphocytes CD4 humains *ex vivo* en inhibant le chimiotactisme et ii) dans un modèle murin d'asthme allergique *in vivo* en réduisant l'inflammation éosinophile (*ACL38*).

Les compétences en modélisation moléculaire, conception rationnelle de molécules et synthèse organique (*collaboration D. Rognan, E. Kellenberger*) ont permis de i) préparer des analogues de la Chalcone 4 (validation des modèles chimiques) ; ii) proposer des neutraligands reposant sur des nouveaux chemotypes rigides et iii) optimiser les propriétés physicochimiques des composés pour une utilisation optimale *in vivo*.

Ainsi pour la Chalcone 4, la modélisation moléculaire a été réalisée et publiée (*ACL38*). Des « prodrogues » solubles (phosphate, serine, sulfate) ont été synthétisées ; elles sont métabolisées en redonnant la molécule active dans le poumon et possèdent une activité *in vivo* 1000 à 10000 fois plus forte que la Chalcone 4 administrée directement (*Gasparik et al, soumis pour publication*).



La molécule Chalcone 4-phosphate (gauche) administrée in vivo par voie intranasale dans un modèle murin d'hyperéosinophilie des voies aériennes induit une inhibition dose-dépendante de l'infiltrat éosinophile à des doses faibles (IC50 = 10 nmol/kg).

L'étude de relation structure-activité est en cours de réalisation, incluant les neutraligands initiaux et leurs dérivés rigides (*Gasparik et al, en préparation*). Des molécules rigides « antedrugs » ont été développées, actives localement dans un modèle d'asthme allergique et sans effet systémique du fait d'une dégradation rapide (*Daubeuf et al, en préparation*). Une fenêtre étroite d'optimisation devrait permettre une exploitation thérapeutique.

Projet 2 : Inhibiteurs de MSK1 pour lutter contre la bronchiolite oblitérante (ACL31)

Responsable scientifique : N. Frossard
Intervenants internes : S. Nemska, F. Daubeuf, J Haiech, R Kessler
Collaborations externes : N Santelmo, G Massard
Financements : Vaincre la Mucoviscidose (175000 € : doctorante et projet), COLT-VLM (20000 €), Région Alsace (43650 € Bourse doctorale)

Objectif scientifique :

L'objectif est de valider la cible MSK1 dans les réactions inflammatoires et fibroprolifératives mises en jeu dans la bronchiolite oblitérante et d'apporter les éléments pour en faire une cible thérapeutique.

Stratégie mise en jeu :

La bronchiolite oblitérante (BO) est la manifestation du rejet chronique après transplantation pulmonaire. Il s'agit d'une obstruction de la lumière des bronchioles par un tissu fibroprolifératif et inflammatoire. C'est la principale cause de mauvais pronostic de la greffe. La forte prévalence ainsi que la faible réponse aux traitements actuellement disponibles pour

lutter contre la BO nous incitent à rechercher de nouvelles stratégies thérapeutiques. La kinase nucléaire MSK1 (*Mitogen and stress-activated kinase 1*) est une sérine/thréonine kinase activée par la voie des MAP kinases dans l'inflammation ; elle phosphoryle la sous-unité p65 de NF-κB sur la Ser276, permettant sa fixation aux promoteurs des gènes pro-inflammatoires cibles et leur surexpression. La stratégie a impliqué :

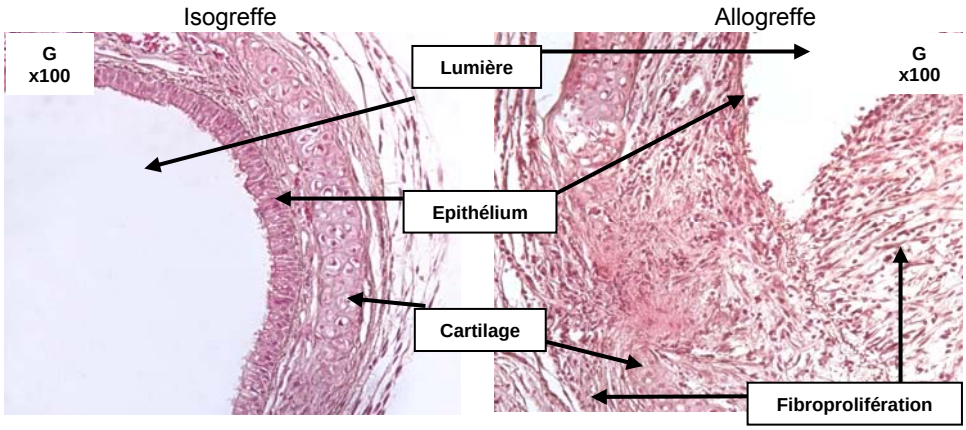
- la validation de la cible MSK1 dans des modèles cellulaires humains en culture primaire en conditions inflammatoires, par techniques pharmacologique (H89, fasudil) et moléculaire (transfection de Kinase dead ou p65S276A) ;
- la mise au point d'un modèle murin de bronchiolite oblitérante (BO), sans pronostic vital, par allogreffe hétérotopique de trachée au niveau sous-cutané ;
- la validation d'une stratégie pharmacologique (H89, fasudil) démontrant le rôle de MSK1 *in vivo ;*
- la mise au point d'un test de criblage permettant de découvrir de nouveaux inhibiteurs de MSK1.

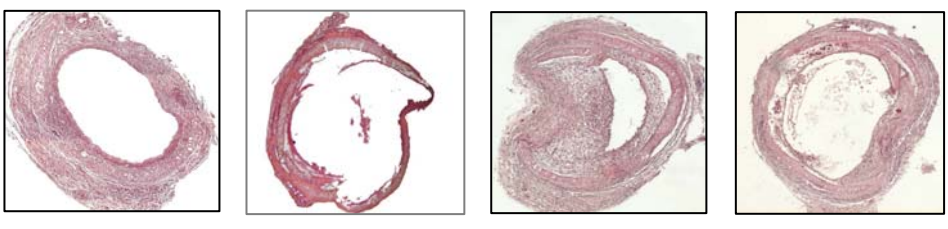
Principaux résultats obtenus :

i) En conditions inflammatoires, MSK1 régit l'expression du facteur de croissance des mastocytes, le SCF (*stem cell factor*), par phosphorylation de la sous-unité p65 de NF-kB (*ACL31*). Nos travaux plus récents confirment le rôle de MSK1 dans l'expression d'une cytokine pro-inflammatoire, l'IL-6 (*Nemska et al, non publié*). Ceci valide l'étape cellulaire.

ii) Un modèle murin de transplantation hétérotopique de trachée a été mis en place. Une obstruction de la lumière trachéale apparaît progressivement, débutant par une desquamation épithéliale (84% à J3), suivie d'un afflux inflammatoire (CD3, cellules dendritiques, polynucléaires neutrophiles) et fibroprolifératif dans l'allogreffe : l'obstruction est totale en 28 jours. Aucune obstruction ne se manifeste lors d'isogreffe.

iii) Nous validons la surexpression progressive et significative de MSK1 en fonction du temps de J7 (37%) à J21 (84%) post-allogreffe, alors que l'expression de MSK1 reste inchangée dans l'isogreffe. L'inhibition pharmacologique de MSK1 (H89, fasudil) s'accompagne d'une inhibition de la desquamation épithéliale précoce, de l'obstruction fibroprolifératives et de l'infiltrat lymphocytaire (75% pour H89 et 34% fasudil à J21). Par contre, H89 n'a aucun effet sur le recrutement de cellules dendritiques trachéales au cours du temps.





Isogreffe solvant | Isogreffe H89 | Allogreffe solvant | Allogreffe H89

Photographies représentatives d'une trachée après transplantation hétérotopique chez la souris. <u>Haut :</u> isogreffe et allogreffe 21 jours après transplantation. <u>Bas :</u> effet du composé H89, inhibiteur de MSK1, après 21 jours de traitement après transplantation (à droite) vs *solvant (à gauche).*

iv) Pour découvrir de nouveaux inhibiteurs plus sélectifs et puissants, nous avons développé une méthode de criblage par HTRF, que nous avons transférée sur la plateforme de l'UMS3286 (*P Villa, J. Haiech*). Le choix de la stratégie s'est porté sur l'activité MSK1 phosphorylant un peptide mimétique de Ser276-p65 par HTRF (CisBio®). Cette technique donne de bons résultats avec une faible consommation de protéine MSK1 totale : nous avons validé les inhibiteurs de MSK1 (H89, fasudil), les constantes d'inhibition correspondent à la littérature (*Ross et al, Biochem J 2002*). Le criblage des chimiothèques — substances naturelles (*A Lobstein*), Prestwick (*CG Wermuth*) — est en cours, celui de la chimiothèque patrimoine de pharmacochimie de Strasbourg (*M. Hibert*) et la chimiothèque nationale essentielle (CNE) sera réalisé prochainement. Les touches validées seront étudiées *in vitro* sur cellules humaines en culture puis *in vivo* dans le modèle murin de BO.

Projet 3 : Biomarqueurs RCPG de l'asthme et de la BPCO

Responsables scientifiques : N. Frossard, J. Haiech
Collaborations internes : C. Lehalle, R. Kessler
Collaborations externes : A. Magnan, K. Botturi-Cavailles, P. Chanez, D. Gras, J-L Galzi
Financements : AIR-CPGs : 171982 €

Objectifs scientifiques :

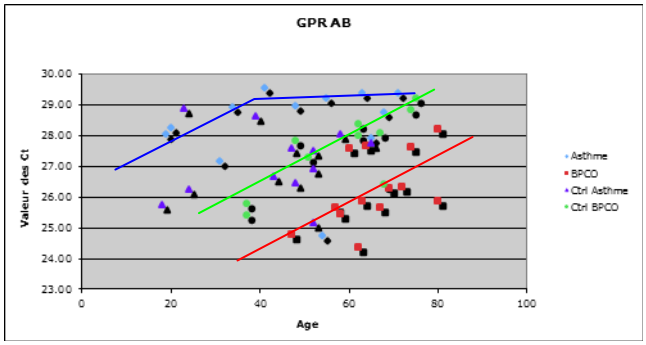
L'asthme et la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) sont deux maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes dont le diagnostic et le pronostic sont évalués cliniquement par des méthodes lourdes d'épreuves de provocation bronchique à la métacholine (bronchoconstricteur) et mesure de la réactivité bronchique. Ces deux maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes sont caractérisées par un profil inflammatoire totalement opposé (lymphocytes de type Th2, polynucléaires éosinophiles et mastocytes dans l'asthme ; lymphocytes de type CD8 et Th1, polynucléaires neutrophiles et macrophages dans la BPCO). L'objectif de notre étude était d'identifier un/des biomarqueurs qui permettraient de suivre l'état pathologique des patients atteints d'asthme ou de BPCO et l'effet des traitements à partir d'une prise de sang.

Stratégie mise en jeu :

Nous avons évalué le profil exhaustif d'expression du transcriptome RCPG (récepteurs couplés aux protéines G) (384 puits, carte TLDA, Applied biosystem) sur les cellules circulantes (leucocytes) de patients bien caractérisés atteints d'asthme ou de BPCO par rapport à leurs sujets contrôles : apparentés dans le cas de l'asthme ou vivant dans un même environnement dans le cas de la BPCO. Les cellules circulantes sont obtenues des patients, les leucocytes séparés (Leukolock®), l'ARN extrait. La qualité de l'ARN est évaluée et validée avant transcription inverse en ADNc et amplification par qPCR. L'expression protéique sur les leucocytes circulants est à l'étude.

Principaux résultats obtenus :

Nous avons mis au point tout d'abord une technique de validation de la qualité des ARN par utilisation d'un ARN « Alien » n'ayant aucune séquence homologue à l'ARN de mammifère ; Cet ARN de qualité parfaitement validée a été analysé par RT-qPCR. Nous avons identifié l'expression différentielle dans l'asthme et la BPCO du gène d'un récepteur orphelin couplé aux protéines G (appelé GPR AB pour Asthme-BPCO). L'expression est fonction de l'âge chez les sujets contrôles ainsi que chez les patients. Cependant, l'expression est surélevée dans la BPCO alors qu'elle est réduite dans l'asthme. Une prolongation de l'étude va être lancée prochainement en augmentant le nombre de patients à 100 au moins par maladie et contrôles. Cette expression pourra potentiellement être utilisée comme biomarqueur de ces maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes pour le pronostic, le diagnostic et le suivi thérapeutique à partir d'une prise de sang.



Les résultats d'expression de l'ARNm de GPRAB sont exprimés en nombre de cycle d'amplification (Ct). Les résultats des contrôles asthme et des contrôles BPCO ont tout d'abord été comparés puis fusionnés du fait qu'aucune différence n'était démontrée : « contrôle » (droite verte). La droite rouge correspond à l'expression de l'ARNm de GPRAB chez le patient BPCO, les droites bleues aux patients Asthme.
Dépôt de brevet en cours

Projet 4 : Des effecteurs phénotypiques actifs sur cellules souches cancéreuses (BRE5)

Responsables scientifiques : M-C Kilhoffer, J Haiech
Collaborations internes : M Zeniou, S Mameri, M Hibert
Collaborations externes : M Peschanski, H Chneiweiss,
Financements : HD-stem : 224514 € ; Ligue contre le Cancer : 20000 € ; BQR UdS : 20000 €

Objectifs scientifiques :

L'objectif est d'élucider et d'exploiter à des fins thérapeutiques de nouveaux mécanismes d'apoptose de cellules nerveuses dans le cadre de la maladie de Huntington ou de cellules souches cancéreuses qui constituent le réservoir de cellules à partir desquelles se reconstitue la tumeur.

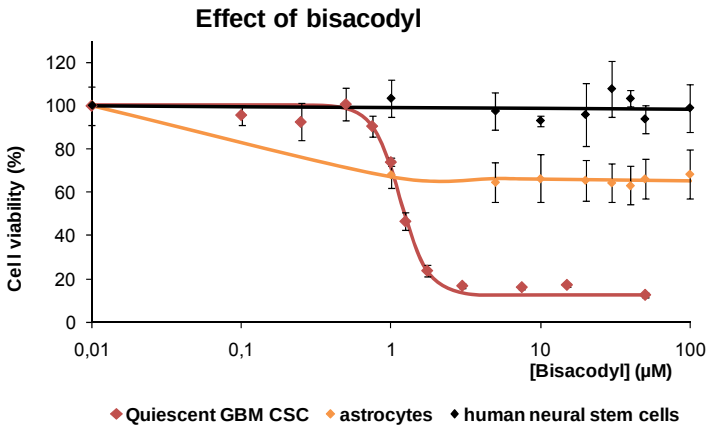
Stratégie mise en jeu :

Cette étude nécessite la découverte de molécules-outils originaux par criblage phénotypique. Nous avons mis en œuvre le plan d'action suivant :

1) Dans le cadre de la maladie de Huntington, mise en place d'un essai permettant de suivre l'activité du facteur de transcription REST. La dérégulation de l'activité de transcription de ce facteur dans les cellules neuronales aurait pour conséquence la mort d'une population de cellules nerveuses et les symptômes de la maladie.
2) Pour les glioblastomes, mise en place des cultures de cellules cancéreuses et d'un test de mort cellulaire en mesurant la quantité d'ATP intracellulaire et utilisation de ce test pour effectuer un criblage différentiel de 3 lignées de cellules souches cancéreuses isolées de glioblastomes de différents patients. La librairie Prestwick a été criblée afin de travailler avec des molécules ayant déjà un statut de médicament.

Principaux résultats obtenus :

- Dans le cadre de l'activation de REST, nous avons validé l'essai et criblé la chimiothéque Prestwick. Nous avons montré que *les glucocorticoïdes inhibent l'activation de REST* en inhibant sa translocation dans le noyau de la cellule ;
- Dans le cadre des glioblastomes, ***nous avons identifié une molécule capable d'induire la mort cellulaire dans les cellules souches cancéreuses en quiescence,*** sans effet sur ces mêmes cellules lorsqu'elles sont dans des conditions permettant leur prolifération, sans effet sur des progéniteurs neuronaux, et avec un effet modéré sur des astrocytes ou des cellules cancéreuses en prolifération. Nous avons breveté l'effet de cette molécule (qui sera montrée lors de la visite) qui s'avère être un outil de recherche intéressant dans le domaine de la pathologie cancéreuse et qui ouvre des perspectives thérapeutiques très prometteuses.



Effet du bisacodyl sur le taux de survie des cellules souches cancéreuses de glioblastomes (GBM CSCs) en quiescence, des astrocytes humains et des cellules souches neurales fœtales humaines. La survie cellulaire est mesurée par le taux d'ATP dans les cellules en présence du composé, par rapport au taux d'ATP dans les cellules en absence de composé.

.

Autres activités de l'équipe

Enseignement et formation par la recherche :

Notre équipe est composée pour 70% d'enseignants-chercheurs très fortement impliqués dans les réflexions et les réformes pédagogiques du site :

- **Marcel Hibert** a assuré jusqu'en 2011 sa pleine charge d'enseignement de chimie organique en premier et second cycle de la faculté de pharmacie de strasbourg. Il est responsable de l'UE Chimie Thérapeutique du Master Chimie-Biologie et participe activement à la mise en place des enseignements de chimie dans le nouveau cadre des Etudes Communes de Santé rassemblant Pharmacie-Médecine-Odontologie-Maïeutique ainsi qu'à la conception de nouvelles spécialités dans le Master Sciences du Médicament. Il a également été membre élu du Conseil de l'Ecole Doctorale Chimie et du Conseil d'UFR de la Faculté de Pharmacie. Il est invité à examiner une douzaine de thèses d'Université et 2 à 4 HDR en moyenne chaque année, partout en France.
- **Jacques Haiech** a assuré une charge d'enseignement entre 2007 et 2010 variant entre 244 h et 340 h d'équivalent TD.
  Il a créé et il est responsable dans le cadre du master Mention Sciences du Médicament porté par la faculté de Pharmacie, du parcours Ingénierie des protéines d'intérêt économique (2005-2009) qui s'est transformé en spécialité en 2009 sous le nom Biotechnologie et Innovations Thérapeutiques.
  Il a créé en 2008 l'option Biologie synthétique en troisième année de l'Ecole Supérieure de Biotechnologie (ESBS) dont il est responsable. Il avait créé dans le précédent quadriennal l'option Bioproduction en 2003 dont il a été responsable jusqu'en 2009.
  Il est co-fondateur de l'option Médicaments Innovants du nouveau diplôme de l'Ecole Supérieure de Physique de Strasbourg.
  Il a mis en place dans cette période plus de 10 UE dont une UE de création d'entreprise dans le cadre de l'ESBS, maintenant reprise dans d'autres formations et dans le programme pédagogique du LABEX.
  Depuis 2010, il est membre de la commission formation de l'Alliance pour la recherche et l'innovation des industries de santé (ARIIS).
  Il a été auditionné pour le rapport Tunon de Lara des métiers de santé. Il anime un groupe de réflexion dans le cadre du pôle MEDICEN sur la formation des ingénieurs dans le domaine médical en biologie systémique et Biologie de synthèse (Ingénierie biologique).

Il est directeur de la partie formation du nouvel Institut Meary de l'institut de l'hôpital St-Louis à Paris ayant pour objectif de former des ingénieurs dans le domaine de l'hémato-oncologie en Biologie des systèmes et Biologie de Synthèse.

- **Marie-Claude Kilhoffer** a assuré une charge d'enseignement comprise entre 237h et 285h équivalent TD entre 2007 et 2011 dans les domaines de la biologie moléculaire, biotechnologie, biochimie. Elle dirige l'équipe pédagogique Biologie Moléculaire / Génie Génétique et a progressivement mis en place les enseignements dans ces domaines.
  Dans le cursus des études **pharmaceutiques**, elle est responsable :
  - des enseignements de Biologie Moléculaire (2eA), Biochimie des Interactions (2eA), Génie Génétique (3eA), Biochimie Métabolique (3eA).
  - de deux unités d'enseignement (UE) en 2e et 3e Années

  Elle est responsable du Collège de 3e Année des études pharmaceutiques et assure la présidence de jurys (3e Année de Pharmacie jusqu'en 2009) ; 2e Année de Pharmacie (en 2010).
  Elle assure la direction de stagiaires de l'option Industrie « Initiation à la recherche » (stages de 5,5 mois).
  Dans le Master Sciences du Médicament, spécialité Biotechnologie et Innovations Thérapeutiques, elle est responsable de l'enseignement de Génie Génétique (M1S1).
  En 2011, elle a participé à la mise en place d'une nouvelle spécialité dans le renouvellement de la demande d'habilitation du Master Sciences du Médicament.
  Elle assure des responsabilités administratives en tant que Membre élu au Conseil de la Faculté de Pharmacie (depuis 2005), membre élu au Conseil de l'UMR 7200 depuis 2009, membre élu au Conseil de la Vie Universitaire (CEVU) de l'Université de Strasbourg et Représentante collège A à la Commission Qualité (2006 – 2008).
  Elle est impliquée dans des responsabilités et mandats nationaux, ou régionaux :
  - Membre élu au Comité d'experts scientifiques des 85-86-87e sections CNU depuis 2009, responsable du Comité d'experts scientifiques (depuis 2010), membre de la commission de spécialistes mixte regroupant les 85e, 86e et 87e sections du CNU (2005-2008)
  - Membre du jury du concours des allocations recherche de l'école doctorale Vie et Santé, ED414, Strasbourg (2008 et 2009)
  - Présidente du Comité de sélection pour le recrutement d'un MCU en Pharmacognosie (poste 86MCF0170) en 2010 et Membre du Comité de sélection pour le recrutement d'un MCU en Pharmacie Galénique (poste 85MCF0118) en 2011.
- **Maria Zeniou** a été recrutée comme Maître de conférences à l'Université de Strasbourg en 2007. Elle assure ses enseignements dans le cadre des études de Pharmacie et du Master Sciences du Médicament, spécialité Biotechnologie et Innovations Thérapeutiques.
  Dans ce cadre, elle est responsable ou coresponsable de plusieurs UE: Travaux Pratiques de Biotechnologie, Génétique Humaine Pratique.
  Depuis 2009, elle est également responsable d'une action de formation continue dispensée par l'Université de Strasbourg : "Identification de cibles d'intérêt thérapeutique dans l'ère post-génomique". Cet enseignement fait partie des modules obligatoires du Master Sciences du Médicament, parcours Recherche et Développement.
  Entre 2008 et 2010, elle a assuré une charge d'enseignement variant entre 200 h et 238 h équivalent TD.
- **Nelly Frossard** est Directeur de Recherche à l'Inserm et dispense des enseignements ciblés sur sa spécialité, le médicament et la pharmacologie.
  Elle est coresponsable de l'UE de pharmacologie pulmonaire au Master « Physiopathologie des systèmes cardiovasculaire et respiratoire et de l'hémostase » des universités Paris 5, 7, 11 et 12 (depuis 2008).
  Elle est responsable de l'UE « Conception du médicament » au Master Biotechnologie et à l'école supérieure de biotechnologie (2010).

Elle donne des cours de pharmacologie pulmonaire à l'université de Strasbourg et de Nancy (Master2 Pro ISSM) ainsi que sur les biomarqueurs à l'université Paris 7 (M2 Produits de santé).
Elle est responsable d'UE à l'école doctorale Vie et Santé « Le médicament dans l'industrie pharmaceutique » (2010), et d'un cours sur asthme et allergie dans l'UE « Maladies inflammatoires » (2011).
Elle accueille et encadre les étudiants de pharmacie option industrie « initiation à la recherche », des stagiaires des IUT et BTS (Jean Rostand), en licence et Master 1 de physiopathologie de Strasbourg, de pharmacologie et de biotechnologie, ainsi que du Master « physiopathologie respiratoire » de l'université de Paris 5, 7, 11 et 12.
Elle est membre des jurys de ces Masters (4 par an) et de thèses de doctorat (4 par an en moyenne) et d'HDR (1 par an).
Elle est impliquée dans des responsabilités et mandats nationaux ou régionaux :

- membre élue au Comité d'experts scientifiques des 85-86-87e sections CNU depuis 2009 et a été membre de la commission de spécialistes mixte regroupant les 39e, 40e et 41e sections du CNU (2005-2008)
- membre du conseil pédagogique à l'école doctorale vie et santé
- membre du jury du concours des allocations recherche de l'école doctorale Vie et Santé, ED414, Strasbourg (2007)
- membre du comité de sélection pour le recrutement d'un Professeur de Pharmacologie à l'université de Rennes 1 en 2011
- membre du comité « des sages » pour les allocations de recherche à la Région Alsace depuis 1999 (40-60 dossiers/an)

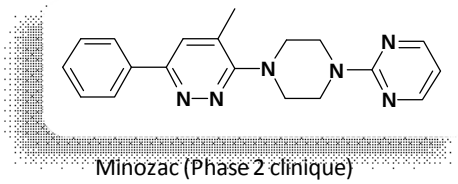
- **Denis Heissler** est Directeur de l'Ecole Doctorale des sciences chimiques – ED 222 – de l'Université de Strasbourg depuis 2005 (240 doctorants, 150 HDR, 65 thèses soutenues par an). Il a été chargé de mission "Ecoles doctorales" jusqu'en 2008 (université Louis Pasteur) et est coordinateur du Collège des Ecoles Doctorales de l'Université de Strasbourg depuis 2009. Il est invité permanent au Conseil Scientifique de l'Université. De 2007 à 2009, il a été membre du Groupe de travail sur l'insertion des docteurs (Maison de la Chimie - Paris) qui est à l'origine du Réseau des Ecoles Doctorales de Chimie Redoχ (2009) et de son site web docteurs-chimie.org. Enfin, il est responsable de l'UE "Construction et aménagement des molécules organiques" et enseignant au Master Chimie depuis 2005.

Au cours de la période 2007-2011, nous avons par ailleurs formé 13 doctorants, accueilli 26 stagiaires de master et de Pharmacie, des stagiaires de licence, IUT ou BTS.

Valorisation :

Notre équipe ne fixe pas la valorisation comme un objectif mais plutôt comme une opportunité qu'elle a le devoir de saisir chaque fois qu'elle se présente.
Parmi les éléments les plus marquants, nous rappellerons ici :

- *La poursuite du développement clinique (Phase 2) du Minozac* : nous avons contribué (J Haiech, M Hibert) à la conception et au développement d'une molécule, le Minozac, dont le brevet a été licencié à NeuroMedix, puis transféré à Transition Therapeutics et maintenant à **Elan Pharmaceuticals**. La licence vient d'être renouvelée (Mai 2011) pour poursuivre les études cliniques en fin de Phase II pour traiter la maladie d'Alzheimer.



Minozac (Phase 2 clinique)

- *La renégociation de licences à Domain Therapeutics :* M Hibert a été le co-créateur de la société Euroclide en transférant les licences de 3 brevets technologiques issus des recherches de l'équipe. Ces licences ont été transférées à Faust Pharmaceuticals puis à Domain Therapeutics au gré des restructurations industrielles. Les contrats de licence entre l'Université, le CNRS et **Domain Therapeutics** viennent d'être renégociés par FIST. La signature de deux importants accords de partenariats entre Domain Therapeutics et Takeda d'une part, Merck Serono d'autre part devrait prochainement rapporter des dividendes significatifs.

- *La protection de sondes fluorescentes sous licence Cisbio :* nous avons breveté (M Hibert, D Bonnet) des sondes fluorescentes spécifiques du récepteur V2 de la vasopressine qui seront licenciées à la société **CisBio** qui commercialise des kits de criblage.

- *Les premiers inhibiteurs de cellules souches cancéreuses :* nous avons récemment déposé un brevet (BRE5) pour une molécule avec un mécanisme d'action très original et un potentiel thérapeutique anticancéreux très important (MC Kihoffer, J Haiech, M Zeniou, M Hibert, S Mameri). Nous procèderons aussi loin que possible en interne à l'équipe au développement de cette molécule afin de valoriser au maximum son potentiel. Plusieurs sociétés ont déjà déclaré leur intérêt pour un partenariat.
- *Les premiers biomarqueurs de pathologies pulmonaires :* nous venons d'entreprendre (N Frossard, J Haiech) une démarche de valorisation de biomarqueurs de maladies inflammatoires chroniques des voies aériennes pour le pronostic, le diagnostic et le suivi thérapeutique à partir d'une prise de sang.

Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique :

Nous nous impliquons fortement dans la diffusion de la culture scientifique au niveau local et national. Nous citerons à titre d'exemples :

- Interventions télévisées (MH : France 2 Magazine, 2010 ; Alsace 20, juin 2011) ;
- Intervention radiophonique (MH : 'La tête au carré', France Inter 2011) ;
- Séminaires grand-public (MH : 'Jardin des sciences', Strasbourg 2009; 'Amphis du Savoir', Poitiers 2011; 'Université de tous les Savoirs', Paris 2011),
- Colloques Sciences et Sociétés (MH : 'Science et Société, Strasbourg 2007; Rencontres CNRS Jeunes, Science et Citoyens', Poitiers 2009 et 2010 ;
- CNRS (MH : '1000 chercheurs vous parlent d'avenir', Paris Panthéon 2010 ; 'mardi du CNRS' Strasbourg ; Accueil national des entrants de l'INC, 2009)
- Rencontres interdisciplinaires (MH : club Philoctetes, Paris 2008 ; revue de l'Université 'Savoirs', Strasbourg 2010 ; Musée d'Art Contemporain du Val de Marne, Vitry 2010)
- Année de la Chimie (MH : 'La Chimie Partout', Paris 2011 ; La chimie dans tous les sens', Strasbourg 2011)
- Membre du comité éditorial de Médecine&Science après avoir été membre du comité éditorial de Biofutur (JH)
- Membre du comité scientifique des opérations Innovation santé 2015 en 2007 et Innovation santé 2025 en 2009-2010 avec le LEEM (JH)
- Forum des jeunes chercheurs à Dijon « Professionnalisation des diplômes » (JH)
- Séminaires grand public au Jardin des sciences, Strasbourg 2010 : « biologie synthétique », Forum des jeunes chercheurs 2010 Strasbourg (JH)

- Forum grand public « Air et pollution » organisé par l'Inserm dans le cadre des semaines de la science (NF)
- "La formation doctorale en France (DH). Exemple de l'université de Strasbourg". Quinzaine française d'Anvers 2008 organisée par l'Ambassade de France en Belgique ; Université d'Anvers ; 22 octobre 2008.
- Rédaction de rubriques du site web "docteurs-chimie.org" du Réseau des écoles doctorales de chimie Redox (site ouvert en novembre 2009)- (DH)
- Conférence "Après un master : un doctorat?" – Rencontres Master; Université de Strasbourg ; 23 mars 2010 et 23 mars 2011 (DH).
- Opération CNRS - Le Vaisseau - UIC Est "Questions pour un chimiste" destiné aux élèves du second degré ; Strasbourg ; 16 février 2011 (DH)

Responsabilités collectives :

Depuis 14 ans, nous nous investissons sans relâche pour fédérer et structurer les infrastructures et les équipes de recherche à l'interface entre chimie et biologie, aux niveaux local, national et européen. Une part très significative de notre temps et de notre énergie est investie dans ce type d'action, au bénéfice de la collectivité. Nous citerons ici quelques exemples :

- ✓ **M Hibert** a créé la Chimiothèque Nationale qu'il a stabilisée en 2008 sous forme de Groupement d'Intérêt Scientifique (30 universités et le CNRS). Il a également créé une Très Grande Infrastructure de Recherche 'Chemical Biology – FR-OPENSCREEN' inscrite à la Roadmap Stratégique française qui fédère toutes les plates-formes de criblage et de chemoinformatique de service en France. Il porte ce projet au niveau européen dans le cadre du programme FP7 ESFRI 'EU-OPENSCREEN.

  Il a été nommé au Conseil Scientifique d'ARIIS (Alliance pour la Recherche et l'Innovation des Industries de Santé, ex LEEM Recherche). Il a aussi coordonné le Programme Interdisciplinaire 'Innovation Thérapeutique' pour le compte du CNRS. Il membre du Conseil Scientifique de l'AFM.
- ✓ **J Haiech** a créé la première plateforme de criblage nationale et européenne en 1998 qui est devenue une UMS dirigée par Pascal Villa en 2007 et s'est intégrée dans un réseau de plateformes nationales. Depuis 2005, il est membre du conseil d'administration puis du conseil scientifique du LEEM-Recherche. En 2008, il est vice-président du conseil scientifique du LEEM-recherche et avec la création de l'alliance en recherche et innovation des industries de santé (ARIIS) en 2010, il devient vice-président du conseil scientifique de l'ARIIS. Il est membre du comité d'experts sur les cellules embryonnaires de l'agence de la Biomédecine. Il est délégué national au programme européen COST. Il est membre depuis 2011 du comité scientifique permanent de l'AFM. Il a été membre du conseil d'administration de l'European Calcium Society jusqu'en 2010, société dont il est un co-fondateur. Il est co-fondateur et co-responsable du GDR européen CNRS « Calcium signaling and therapeutic targets ». Il est coorganisateur des congrès calcium de l'ECS (chaque année paire) et des workshops de l'ECS (chaque année impaire). Il est délégué scientifique de l'AERES pour la section 2 depuis 2010.
- ✓ **N Frossard** dispense ses activités collectives vers la pneumologie et la pharmacologie. Elle est coordinatrice du comité scientifique des Journées de recherche respiratoire J2R de la société de pneumologie de langue française (SPLF) qui organise les journées annuelles de recherche respiratoire J2R. Elle coordonne à ce titre également les sessions des J2R au congrès annuel de la SPLF (CPLF) et celles proposées sous l'égide de la SPLF (World congress of inflammation 2011 à Paris par exemple).

Elle est élue au CA et CS de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique et organise à ce titre une session de pharmacologie moléculaire et cellulaire au congrès national annuel de physiologie, pharmacologie et thérapeutique P2T.
Elle est membre du comité d'évaluation des protocoles de recherche clinique observationnelle (CEPRO) mis en place par la SPLF (30 dossiers par an).
Elle est membre du jury des allocations et contrats de recherche de la SPLF « Fonds de dotation en santé respiratoire » (FRSR) ;
Elle est membre du « comité des sages » mis en place par la Région Alsace pour l'évaluation des demandes de bourses régionales (40-60 dossiers par an).
Elle est membre du comité de pilotage et du comité scientifique du centre d'investigation clinique.
Elle est coordinatrice de la plate-forme respiratoire de la clinique de la souris : projet européen « Eumorphia » (P Chambon) puis « Eumodic » (J Auwerx), puis projet Infrastructure de Recherche Technologique « Phenomin » (Y Hérault).

Prix et distinctions :

- ✓ M Hibert a obtenu en 2006 la Médaille d'Argent du CNRS

Auto-évaluation

Positionnement national et international

Les indicateurs quantitatifs donnés dans le § ci-dessous et en Annexe 5, § III.5. semblent nous positionner dans le top 5% ou top 10% des équipes françaises de notre domaine selon les critères considérés. Cette analyse comparative reste difficile à réaliser et peut être subjective.

Au niveau national, notre Equipe nous semble très bien placée en termes de recherche pour ses compétences en chimie thérapeutique et son expérience de l'interface modélisation-chimie-biologie. Notre longue expérience de pharmacochimistes dans le domaine des Récepteurs couplés aux protéines G (GDR RCPG en cours de création ; R. Jockers) et de biologistes dans la modélisation des voies de signalisation complexes et dans le domaine respiratoire nous semble également reconnue. Notre bilan en termes de valorisation est quant à lui également incontestable. C'est l'ensemble de ces qualités qui ont sans doute permis d'initier le ***Laboratoire d'Excellence 'Centre de Recherche du Médicament – MEDALIS'*** (coordinatrice : Sylviane Muller) et d'être parmi les deux LabEx élus dans ce domaine dans le cadre de l'Initiative d'Excellence.
En terme de structuration de la recherche en Chemical Biology et chimie thérapeutique, il nous semble là aussi que nous occupons une position de leader en France avec la structuration des collections de molécules (GIS Chimiothèque Nationale), des plates-formes de criblage (GDR Réseau National de criblage dirigé par L Lafanechère) et des services de Chemoinformatique (GDR Chemoinformatique dirigé par A Varnek) par le biais de la Très Grande Infrastructure de recherche 'Chemical Biology – FR Openscreen' que dirige M Hibert. Depuis 2009, nous coordonnons le comité scientifique des journées de recherche respiratoire J2R qui réunissent chaque année 200 chercheurs dans le domaine pulmonaire.

Au niveau international, notre leadership en termes d'infrastructures de criblage et de leur valorisation scientifique et thérapeutique est également reconnu par tous les partenaires du programme ESFRI EU-Openscreen qui se sont inspirés de nos 12 ans d'expérience dans le domaine et nous ont confié la coordination d'un 'workpackage' clé. Dans le domaine respiratoire, nous sommes leaders en phénotypage respiratoire dans les programmes européens des cliniques de la souris.
En termes de recherche, nous devons cependant reconnaître que notre visibilité et notre reconnaissance ne sont pas à la hauteur de notre créativité. Nous avons accepté de

participer à des comités d'évaluation nationaux étrangers (Hollandais notamment) pour comprendre les causes de ce différentiel. Au-delà des différences intrinsèques aux chercheurs, nous avons pu constater une plus grande stabilité des institutions, une plus grande simplicité des circuits décisionnels, une plus grande souplesse pour la constitution et la gestion d'équipes pluridisciplinaires et une meilleure 'technique' de valorisation de leurs résultats scientifiques. Les efforts que nous avons entrepris depuis 4 ans ont déjà porté leurs fruits en permettant d'améliorer très significativement le facteur d'impact moyen de nos publications (de 3,33 à 4,53). Cet effort devra être poursuivi en espérant bénéficier d'un environnement national optimisé.

Choix des thèmes de recherche :

En terme de projet scientifique d'équipe, notre objectif était de découvrir rapidement des petites molécules permettant de comprendre le Vivant et de le 'manipuler' dans une perspective cognitive ou/et thérapeutique. Nous avons abordé ces problèmes selon trois angles correspondant à trois thématiques principales:

- Thème 1 : L'étude de cibles choisies pour leur originalité et leur intérêt fonctionnel et thérapeutique. Il s'agit principalement de ***récepteurs couplés aux protéines G*** (RCPG ; neurokines, vasopressine/ocytocine, chimiokines, apeline) et les kinases. Nous souhaitions étudier leur architecture fonctionnelle dynamique en produisant des sondes et des ligands actifs originaux.
- Thème 2 : Les technologies et les stratégies de l'approche « **chemical biology** » et la mise au point de techniques permettant d'aborder de manière efficace les questions d'interactomique complexe.
- Thème 3 : La mise en place d'un portfolio original de cibles pour l'étude et le traitement de ***cancers et d'inflammations*** des voies aériennes.

Globalement les objectifs annoncés ont été dépassés avec la découverte de mécanismes biomoléculaires très originaux, la levée de verrous technologiques importants et la découverte d'agents thérapeutiques très prometteurs.

Evolutions et leur motivation :

RCPG : Nous sommes historiquement impliqués dans l'étude des RCPG, notamment depuis nos travaux de modélisation en 1991 qui ont conduit aux premiers modèles tridimensionnels détaillés de ces récepteurs. Nous avons ensuite beaucoup travaillé à la validation expérimentale de ces modèles et à leur utilisation pour le design d'agonistes et d'antagonistes. Au cours du quadriennal écoulé, nous nous sommes impliqués dans d'autres problèmes à la pointe de la recherche : l'étude de mécanismes atypiques de ces RCPG (l'allostérie, le couplage différencié, la dimérisation, le trafic chaperonné) et la 'déorphelinisation' de RCPG issus du génome. Sur tous ces points, notre contribution a été originale (voir Résultats). Nous continuerons cette thématique qui est un des points forts de l'unité mais en l'organisant différemment : les études mécanistiques s'intégreront dans la problématique plus large de la Chemical Biology alors que les aspects thérapeutiques seront étudiés dans le cadre de projets intégrés prioritaires (Cancer/Inflammation ; Amour/douleur ; voir partie Projet).

Chemical Biology – technologies et stratégies : l'étude à grande échelle de mécanismes biologiques complexes et intégrés représente actuellement un défi important. Nous avons voulu y apporter notre contribution en donnant accès à des sondes pharmacologiques originales telles que des senseurs conformationnels ou des traceurs de sites allostériques. Nous avons pour cela conçu et synthétisé des chimiothèques fluorescentes et validé des techniques de liaison par FRET ou anisotropie qui ont donné accès à ces sondes qui éclairent d'un jour nouveau la complexité des mécanismes d'activation et de régulation (par exemple publications ACL5, 24, 27, 39). Cette thématique sera conservée et renforcée au cours du prochain contrat (voir Projet)

Cancer-inflammation : nous avons choisi de développer des projets intégrés avec les biologistes internes à l'équipe autour de deux thèmes de pointe : l'inhibition des cellules souches cancéreuses et l'inhibition de l'inflammation pulmonaire sur des cibles innovantes. Ici encore, les résultats obtenus valident notre choix stratégique et ce projet est maintenant mûr pour devenir un axe essentiel du futur projet d'UMR.

Indicateurs

➢ Bilan Quantitatif :

	2003-2006	2007-2011
Nombre de publications	44	64
Publications en auteur principal	31	29
Nombre de publications par ETPR	7,33	9,85
Facteur d'impact moyen	3,33	4,53
Brevets	7	5
Brevets licenciés	4	4 renouvelés
Conférences invitées à congrès	9	40
Séminaires invités	18	39
ANR financées	6	9
Autres AAP	4	12
Projets européens	3	4
Contrats industriels (2007-2010)	82 400 €	251030 €
Contrats institutionnels (2007-2010)	603 069 €	2199313 €

Voir également Annexe 5, § III.5.

➢ Analyse SWOT :

Points forts :

Compétences

- Compétences internes en chimie et biologie, intégrées autour de projets d'interface
- Expertise reconnue dans les domaines de la pharmacochimie des RCPG (MH), de la signalisation calcique (JH), de la pharmacologie des voies aériennes (NF).
- Projets intégrés dans les domaines du cancer, de l'inflammation, du système nerveux central
- Expérience dans le domaine de la découverte et du développement de médicaments reconnue par la labellisation LABEX-MEDALIS

Dynamisme

- Obtention de contrats de recherche (Projets européens, ANR, FRM, CPER, VLM: 25 contrats en 4 ans ; 2,2 M€) ;
- Facteur d'impact moyen de publication de 4,53 pour le dernier quadriennal en forte augmentation par rapport au précédent (3,33) ;
- Les descripteurs ISI web of Science (nombre de publications, nombre de citations, nombre moyen de citations par publication, point h) situent notre équipe dans le top 5% des équipes de chimie et pharmacochimie de la section 16 du CNRS ;
- Transfert technologique, valorisation (brevets, licences, création de start-up, partenariat)
- Partenaire proactif des projets d'excellence : IFR, Génopole de Strasbourg, RTRA Chimie, Pôle de Compétitivité, LABEX, TGIR, projet ESFRI 7ème PCRD, Phenomin.
- Rôles très actifs dans la réforme pédagogique et l'enseignement (masters, doctorat, réforme des études de santé)

Rayonnement

- Représentation dans des instances nationales: ARIIS, AERES, expertises ANR, …

- Structuration de la recherche et des infrastructures aux niveaux local, national et européen : Direction du PIR Innovation Thérapeutique, du GIS Chimiothèque Nationale, du TGI 'Chemical Biology', du programme européen ESFRI 'EU-Openscreen, …
- Invitation et organisation de sessions dans des congrès nationaux et internationaux,
- Distinctions (Médaille d'Argent CNRS ; Académie des Sciences Pharmaceutiques),
- Communications très nombreuses vers la société (Année de la chimie ; Colloques science et société ; télévision ; radio ; etc.).

Attractivité

- Rattachement d'un DR Inserm, d'un PU-PH, d'un DR CNRS, d'un Maître de Conférences,
- Excellentes candidatures extérieures à Strasbourg pour stages, thèses, post-doc, etc.

Points faibles

- Tendance à la dispersion pour les chimistes et les biologistes ;
- Inertie à la publication du fait des contraintes de la valorisation et de nombreuses implications péri-recherche ;
- Masse sous-critique en biologie intégrative en interne et en analyse des données ;
- Synchronisation des financements (et donc des activités) des chimistes et des biologistes associés à un même projet ;
- Départ à la retraite de plusieurs cadres ;
- Une présence internationale pouvant être améliorée.

Opportunités

- Le Labex Medalis qui viendra renforcer la dynamique de projets à l'interface chimie-biologie autour de notre axe prioritaire cancer - inflammation mais aussi nos projets technologiques (criblage par microfluidique avec A Griffiths)
- Les autres labellisations d'excellence : RTRA, Pôle de Compétitivité, Conectus, CPER, IRT Phenomin…
- Le réseau national et européen de criblage (EU-Openscreen) qui élargit notre potentiel d'innovation et nous donne un avantage compétitif ;
- Les partenariats avec Sanofi, Transgène, CisBio, Domain Therapeutics, Prestwick Chemical, etc.

Risques

- Difficulté du travail à l'interface chimie-biologie (relations avec les tutelles ; les Ecoles doctorales ; l'UFR ; …) ;
- Difficultés de recrutement de biologistes et de chimistes dans le contexte de notre UFR (Faculté de Pharmacie) en particulier pour avoir un vivier de futurs cadres;
- Coté aléatoire des financements ;
- Charges d'enseignement et charges collectives (réseaux nationaux et européens, ARIIS, etc.) excessives sans contrepartie de la part des tutelles.

Pour le projet 2013-2017 :

Nous poursuivrons globalement nos objectifs selon une même stratégie prenant en compte l'analyse SWOT. Nos actions prioritaires seront les suivantes :

- Nous renforcerons l'équipe en intégrant celle de JJ Bourguignon (1 DR, 2 CR CNRS et 1 TCN CNRS, tous chimistes) du fait de son départ en retraite en cours de quinquennat et en renouvelant nos efforts pour intégrer deux enseignants-chercheurs en biologie et des cliniciens. Nous atteindrons ainsi ce que nous pensons être la configuration idéale.

- Nous recadrerons nos activités sur trois thèmes prioritaires (Chemical Biology ; cancer-inflammation ; amour/douleur) en élargissant le partenariat aux autres équipes du Labex MEDALIS ;
- Nous accroîtrons notre visibilité et notre attractivité internationale par une politique encore plus agressive de publication et de communication. Le projet européen EU-Opencreen multipliera nos possibilités de partenariats scientifiques à moyen et long termes.

Analyse des moyens de l'équipe

Caractérisation des personnels

En fin de quadriennal, la situation est la suivante :

- Actifs en recherche : 3 Professeurs, 2 Directeurs de recherche (CNRS et Inserm), 1 Chargé de Recherche, 1 PU-PH, 3 Maîtres de Conférences, 1 Technicien CNRS.
- Enseignants associés : Yveline Rival et Karine Alarcon (voir ci-dessous).
- Détachée longue durée : Elisa Bombarda (voir ci-dessous).

A l'exception de M Hibert qui bénéficie d'une décharge de 40 heures d'enseignement depuis 2011, tous les autres enseignants-chercheurs sont impliqués bien au-delà de leur charge.
Par ailleurs nous noterons que M Hibert a des activités nombreuses de structuration de la recherche (UMR, GIS, TGIR, ESFRI) ; J Haiech est détaché à 1/3 temps auprès de la société Transgène et il est Délégué Scientifique auprès de l'AERES détaché pour 2/3 de son temps enseignement. Il est expert à l'agence de biomédecine et délégué national pour le programme européen COST ; Denis Heissler est directeur de la très importante Ecole doctorale des sciences chimiques de Strasbourg jusqu'en 2012 (environ 240 doctorants dans 10 unités sur 3 campus ; 65 thèses soutenues par an).

Globalement nous estimons notre potentiel théorique de recherche à ***6,5 ETPR.***

Ressources humaines

La gestion des ressources humaines n'a pas posé de difficultés particulières au cours du quadriennal, excepté les difficultés à obtenir des postes permanents de chercheurs et enseignants-chercheurs en Biologie ainsi qu'un soutien technique.
Arrivées : En début de quadriennal, l'équipe comportait 3 Professeurs, 2 Maîtres de Conférences, un Chargé de Recherche, un IE en biologie et une Technicienne en chimie. Nelly Frossard, DR Inserm, Romain Kessler (PU-PH) et Gabrielle Pauli (PU-PH) nous ont rejoints en début de quadriennal, ainsi que Denis Heissler (DR2 CNRS ; Directeur de l'Ecole doctorale des Sciences Chimiques). En septembre 2009, le Dr Samir Mameri, Maître de Conférences à l'IUT, a rejoint notre équipe.
Départs : Gabrielle Pauli est partie en retraite en 2010. Claude Philippe, IE CNRS, a obtenu sa mutation à l'Université de Nice en 2009. Une NOEMI a été attribuée par l'INC en 2010 pour le remplacer mais le poste n'a pas pu être pourvu faute de candidat de qualité.
Statuts particuliers : E Bombarda est en détachement depuis plus de 5 ans. Y Rival, Maître de Conférences, est associée à l'équipe depuis plusieurs années. Elle fait partie de notre groupe pédagogique (chimie organique) et assure des responsabilités de Directrice-Adjointe Enseignement auprès de notre UFR. Elle publie par ailleurs des ouvrages pédagogiques très appréciés.
Recrutements : Nos enseignants-chercheurs en Chimie, biologie moléculaire et biotechnologies pharmaceutiques sont en sous-nombre par rapport aux charges nécessaires. Malgré nos demandes nous n'avons pas réussi à obtenir de poste d'enseignants-chercheurs dans les disciplines biologiques du fait du contexte local.

Crédits

	2007	2008	2009	2010
Crédits récurrents				
CNRS	18 764	19 600	25 200	29 348
Université de Strasbourg	29143	31 385	47 134	45 248
TOTAL RECURRENT	**47907**	**50985**	**72334**	**74596**
Contrats industriels	63 000	51 434	72 659	63 937
Contrats institutionnels	341 040	630 311	636 740	591 222
TOTAL CONTRATS	**404 040**	**681 745**	**709 399**	**655 159**
% récurrent/Contrat	10,60	6,95	9,25	10,22

Une part très significative des crédits de l'équipe provient de contrats sur appels à projets, avec un très fort taux de réussite en 2008-2009. On constate une légère chute en 2010 qui correspond plutôt à un retour à la normale… Cette chute a été en partie compensée en 2011 par un important contrat ANR Fonds Uniques Interministériels (Cell2Lead : 453000 €). Une politique ANR agressive en 2011-2012 et les crédits du Labex Médicament MEDALIS (1,2M€/an pour 8 projets) viendront maintenir notre potentiel financier.

Le détail des contrats est donné ci-dessous.

- Contrats européens / réseaux d'excellence :

M. Hibert

- *Projet iNEF (CEE) (2009 – 2011)* *82180 €*
  "Inhibiting iNEF : a novel drug target for HIV host-interactions"
- *EU-OPENSCREEN ESFRI GRANT (2010 – 2013)* *7372 €*
- *Projet ARAMIS (2007-2009)* *138000 €*
  "Conception et synthèse de chimiothèques marquées" (labellisé Pôle de Compétitivité)

J. Haiech

- *CEE STREP STEM-HD (2006 – 2009)* 224514 €
  "Embryonic stem cells for therapy and exploration of mechanisms in Huntington Disease"

N. Frossard

- *Phenomin (2011-) "WP Respiratory platform"* *194000 €*

- ANR et autres appels à projets publics :

M. Hibert

- *ANR PCV (2005-2008) commune avec J.J. Bourguignon* *15000 €*
  « Apeline, programme « cardiovasculaire, obésité et diabète »
- *ANR (2006 - 2008)* *12000 €*
  « Ataxie de Friedreich et stress oxydant : étude du rôle de la frataxine et recherche de nouveaux agents thérapeutiques »
- *ANR (2007 - 2010)* *298288 €*
  "Neutraligands de Chimiokines "
- *ANR (2007 - 2010)* *109400 €*
  "Dengue"
- *ANR (2007 - 2010)* *141000 €*
  "Pathogénèse du syndrome Whim et characterisation de cibles thérapeutiques"
- *ANR (2009 - 2012) commune avec J.J. Bourguignon* *73824 €*
  « Développement d'agonistes et d'antagonistes du récepteur de l'apéline »

- *Crédits CPER (2008 – 2011)* *121748 €*
- *OSEO – Projet Cell2Lead (2010 – 2013)* *453000 €*
  « Développement de nouvelles technologies et produits pour le criblage et le profilage de candidats médicaments sur cellules vivantes »
- *FRM (2011 - 2014)* *337230 €*
  Grands Equipements pour la Recherche Médicale : LC/MS/NMR
  J. Haiech
- *ANR (2006 – 2008)* *56608 €*
  "Cell calcium signatures regulate plant phenylpropanoid metabolic phenotype"
- *ANR (2006 – 2008)* *45000 €*
  "Approches thérapeutiques du syndrome de Rett"
- *INCA (2007 – 2009)* *45000 €*
  « Physiopathologie des cellules souches tumorales dans les gliomes de l'enfant et nouvelles stratégies anti-EGFR »
- *INCA (2007 - 2011)* *94533 €*
  « Rôle immunologique des HSPs extracellulaires lors de la transplantation des cellules souches hématopoïétiques »
- *DDCE (2009)* *50000 €*
  « Actions structurantes et actions spécifiques du Conseil Scientifique UdS »
  N. Frossard
- *ANR (2007 - 2010)* *127566 €*
  "Neutraligand : Small neutralizing molecules to inhibit actions of chemokines"
- *ANR (2006 - 2010)* *245688 €*
  "AIR-CPGS – Asthme, inflammation et récepteurs couplés aux protéines G"
- *Vaincre la Mucoviscidose (2009 – 2011)* *175000 €*
  "MSK1 inhibitors to combat obliterative bronchiolitis"
- *Vaincre la Mucoviscidose (2009-2011)* *20000 €*
  "Cohort in Lung Transplantation (COLT)"
- *Comité contre les Maladies Respiratoires (CNMR) (2010 – 2011)* *20000 €*

▪ Contrats industriels :

J. Haiech

- *L'OREAL (2006-2007)* *52400 €*
  "Caractérisation moléculaire du mécanisme d'action de la vitamine C
  N Frossard
- *GIE CERBM – Institut Clinique de la souris (2010 – 2011)* *26238 €*
  « Détermination de l'efficacité de composés pharmacologiques sur l'hyperréactivité bronchique dans un modèle d'asthme »
- *AB Science (2007 - 2010)* *135000 €*
  « Etude de l'effet de composés dont AB Science est propriétaire dans des modèles animaux d'inflammation »

▪ Autres contrats

Prestations de service

N. Frossard

- *Polyphor (2009 - 2011)* *66942 €*
  "Effect of compounds in a model of airway eosinophilia"
- *4SC (2009 – 2010)* *26494 €*
  "Assessment of anti-inflammatory activity of 4SCcompound"
- *NewThera (2010)* *16410 €*
  « Evaluation de l'activité de composés dans un modèle d'hyperéosinophilie des voies aériennes »
- *UCB Pharma (2008)* *25500 €*

▪ Subventions

MC Kilhoffer

- *La Ligue (subvention) (2010)* *20000 €*

“ RCPG et cellules souches cancéreuses”
M. Zeniou

- *Aide du Conseil Scientifique de l’UdS (2010)* *20000 €*
  “ Approche de Chimie Biologie Intégrative pour la recherche de nouvelles molécules actives sur la prolifération et la différenciation des cellules initiatrices de glioblastomes ”
- *Soutien au transfert Drug Discovery Center (2008 – 2009)* *180000 €*
- *Bourse Dr-Ingénieur Région/CNRS (2008 - 2010)* *58146 €*
- *Bourse Cifre Région/Transgene (2010 - 2013)* *105000 €*
- *Bourse Région/VLM (2009 - 2011)* *43650 €*
- *Bourse Région (2011 – 2014)* *43650 €*

II.1.2. Organigramme fonctionnel détaillé

En accord avec notre projet, nous avons souhaité une codirection de l’équipe associant un chimiste (MH) et un biologiste (JH).
Les compétences se distribuent entre chimistes (MH, DH, DB, SM ; jaune), biophysique et biologie *in vitro* (JH, MCK, MZ ; orange) et pharmacologie *in vivo* (NF, RK ; rouge).
Nous sommes organisés par projets transversaux, avec des partenaires internes et externes à l’UMR. Chaque projet a un coordinateur ou un binôme de coordinateurs (*). La répartition est la suivante :

	MH	DB	DH	SM	JH	MCK	MZ	Ext.	NF	RK	Ext.
RCPG	*										
Chem. Biol.		*			*						
Cancer						*					
Inflammation		*							*		

II.1.3. Liste des publications et productions (Voir liste de l’Unité)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 64
  Les articles ALC16, ACL35, ACL38, ACL50, ACL57, ACL58, ACL60 sont des publications inter-équipes.
- ACLN Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées dans des bases de données internationales : 2
- Brevets : 5 enregistrés
- Conférences données à l’invitation du comité d’organisation dans un congrès national ou international : 40
- Articles dans des revues sans comité de lecture : 12
- Communications avec actes dans un congrès international : 21
- Communications avec actes dans un congrès national : 9
- Communications orales sans actes dans un congrès international ou national : 12
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 22
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 3
- Directions d’ouvrages ou de revues : 9
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 39
- Organisation de colloques nationaux et internationaux: 7

II.2. EQUIPE N°2

Nom de l'Equipe : AMIDINES ENDOGENES ET SYNTHETIQUES

Responsable de l'Equipe :

- Jean-Jacques BOURGUIGNON – DR

Composition de l'Equipe :

- Permanents :
  Martine SCHMITT (CR)
  Frédéric BIHEL (CR)
  Séverine SCHNEIDER (TCN)

- Non-permanents :
  Malik HELLAL (doctorant), Ricardo de MOURA ((doctorant), Arthur KUMMERLE (doctorant), Hassan HAMMOUD (doctorant), Christelle DOEBELIN (doctorant), Patrick WAGNER (CDD Ingénieur), Jacques BRICARD (CDD Ingénieur), Ronan GEALAGEAS (CDD Ingénieur), Emilie VOIRIN (CDD Ingénieur), Alexandra BASILIO LOPES (CDD ingénieur), Claude SZALATA (Post-doc), Cedric GENET (Post-doc), Christophe SALOME (doctorant + post-doc), Thiago MENDOCA (Post-doc).

FICHE RESUME

1- Problèmes scientifiques abordés

La thématique principale de l'équipe s'inscrit dans le cadre général de la conception, la synthèse et l'optimisation structurale d'outils pharmacologiques et thérapeutiques. De manière plus précise, nous avons focalisé nos travaux sur l'étude d'une sous-famille de récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) ayant comme ligands endogènes des neuropeptides présentant à leur extrémité C-terminale la séquence Arg-Phe-NH_2. Un autre RCPG, le récepteur de l'apéline, a fait également l'objet de recherches, du fait de l'importante contribution des résidus arginines dans la liaison spécifique du ligand apéline à son récepteur. D'un point de vue chimique, nous avons continué nos travaux visant à concevoir de nouveaux azahétérocycles, et développer des méthodologies permettant d'introduire des substituants en diverses positions.

2 – Stratégie adoptée

Du point de vue de la stratégie générale de l'équipe, nous avons focalisé nos efforts sur la mise en place pour chaque projet d'un réseau collaboratif complémentaire et scientifiquement pertinent (public et privé), permettant d'aller de la conception des molécules jusqu'à la preuve de concept in vivo de leur efficacité.
Du point de vue plus spécifique de notre stratégie pharmacochimique, nous avons notamment initié le projet « RCPG à RFamide » par une approche rationnelle basée sur le développement de petits peptides issus des séquences des ligands endogènes. Les analyses RSA résultant de ces travaux nous ont permis d'établir un profil pharmacophorique des interactions ligands/récepteurs. En s'appuyant sur notre savoir-faire en chimie hétérocyclique, une chimiothèque focalisée d'hétérocycliques a été synthétisée sur la base du modèle de pharmacophore approprié. Après criblage, les hits les plus puissants ont été optimisés, avant d'être testés in vivo pour établir la preuve de concept de leur efficacité.
Une stratégie similaire a été employée pour le projet ciblant le récepteur de l'apéline.

3 – Principaux résultats obtenus

- Cinq antagonistes sélectifs de NPFF1, dont 4 composés hétérocycliques, ont été identifiés avec des affinités nanomolaires. Testés *in vivo* à une dose unique de 0.5 mg/kg i.p., ces composés sont capables de bloquer efficacement l'hyperalgésie (OIH) induite par l'administration répétée d'analgésiques opiacés (fentanyl). Le composé RF313 est également le premier antagoniste NPFF1 efficace par voie orale sur l'OIH – 2 brevets sont en cours de dépôt, 3 autres suivront d'ici fin 2011.
- Plusieurs hits sont en cours d'optimisation pour les récepteurs NPFF2, GPR10, 54 et 103.
- Un premier composé hétérocyclique de faible poids moléculaire a été identifié comme ligand du récepteur de l'apéline, avec un Ki micromolaire. Par ailleurs, des dérivés d'arginine ont été optimisés pour conduire à des agonistes présentant un Ki de 0.2 µM.
- Notre exploration des réactions métallo-catalysées (Pd, Cu) appliquées aux systèmes cycliques azotés (imidazole, pyrrazole, pyridazine, etc) nous a permis d'accéder à des châssis moléculaires (bicycles ou tricycles) innovants tant dans leur structure que dans leurs fonctionnalisations. Ce travail de fond a permis de générer une chimiothèque focalisée d'hétérocycliques de haute valeur ajoutée dans le contexte de nos projets pharmacochimiques.

II.2.1. Rapport scientifique de l'équipe

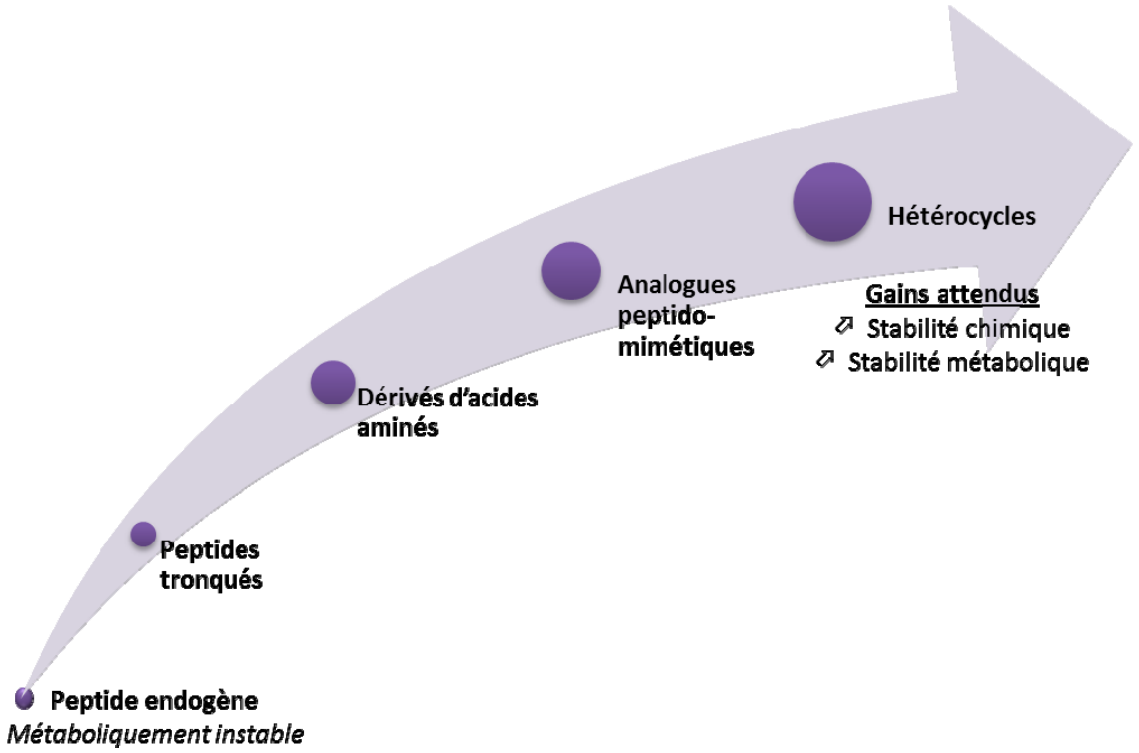
Activités scientifiques de l'équipe

Contexte scientifique et stratégique du quadriennal

D'un point de vue pharmacochimique, la thématique principale de notre équipe s'inscrit typiquement dans le cadre général de la conception et l'optimisation structurale d'outils pharmacologiques et/ou thérapeutiques. Au cours de ce quadriennal, nous avons fait le choix stratégique de focaliser nos travaux sur des projets innovants, structurés autour de réseaux collaboratifs (partenaires privés ou publics) permettant d'aller de la synthèse des ligands jusqu'à la preuve de concept *in vi*vo.
Cette orientation stratégique nous a conduits à focaliser nos efforts sur un projet ambitieux visant l'étude en parallèle de cinq RCPG de neuropeptide (NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103), qui présentent le point commun de reconnaitre des neuropeptides endogènes présentant en partie C-terminale la même signature Arg-Phe-NH_2. Ce projet a fait l'objet d'une avancée déterminante, avec notamment des perspectives thérapeutiques dans le domaine de la douleur. Cette ambition a été supportée par un réseau collaboratif complémentaire et de haute qualité scientifique, ainsi que par de nombreux financements d'origine publics et privés. Etant à l'initiative de ce projet, nous avons investi la majorité des forces vives de l'équipe autour de cette thématique. Plus particulièrement, ce projet implique deux doctorants ainsi que plusieurs post-docs, ingénieurs et techniciens recrutés sur des contrats ANR. Une chimiothèque focalisée, au départ sur des dérivés d'arginine, puis plus généralement sur des dérivés hétérocycliques cationiques, a été synthétisée et comprend à ce jour plus de 1300 composés.
Depuis 2007, nous avons rejoint l'équipe de Marcel Hibert dans un projet collaboratif portant sur la recherche de ligands du récepteur de l'apéline. L'apeline est un neuropeptide présentant dans sa séquence plusieurs résidus arginine jouant un rôle primordial pour la liaison du ligand avec son récepteur. Compte tenu de notre savoir faire autour de la chimie et la pharmacochimie de l'arginine, nous avons apporté notre contribution à l'identification et l'optimisation de dérivés peptidiques, d'α-amino acides ou d'hétérocycles comme ligands du récepteur APJ. Ce projet s'appuie également sur un fort socle collaboratif allant de la synthèse de composés jusqu'à la validation in vivo et sur organe isolé.
En 2007, nous avions annoncé la continuation du projet GHB, avec l'ambition de sélectionner un candidat préclinique, dans le cadre d'une collaboration avec la start-up franco-américaine Cdm (Chicago, USA). Cette dernière n'ayant pas réussi à se financer de manière appropriée, le projet a été abandonné.
Parmi les autres projets pharmacochimiques, il faut citer le développement d'anticancéreux en collaboration avec la société Anavex (Athènes, Grèce). Malgré des résultats préliminaires intéressants, le projet a été arrêté suite aux problèmes financiers de notre partenaire industriel.
Nous avons également activement participé à enrichir la chimiothèque nationale, avec notamment l'apport d'une chimiothèque focalisée d'inhibiteurs de phosphodiestérases de type 4 (PDE4). Criblée pour la recherche de hits anti-TNFα par la plateforme PCBIS, plusieurs résultats intéressants en ont résulté dans le domaine des anti-inflammatoires.
D'un point de vue synthèse organique, nous avons continué nos travaux visant à concevoir de nouveaux azahétérocycles, et développer des méthodologies permettant d'introduire des substituants en diverses positions. Nous avons plus particulièrement exploré les réactions de couplage impliquant des catalyseurs du type cuivre ou palladium. Par ailleurs, nous avons mis en place au sein de l'équipe une thématique de synthèse sur phase solide, afin de nous donner accès rapidement à des peptides de petites tailles, vecteurs d'informations en pharmacochimie, mais également à des chimiothèques d'acides aminés non naturels.

Thème : Pharmacochimie des RCPG de peptides

Le neuropeptide FF est un octapeptide présentant en partie C-terminale la séquence Arg-Phe-NH2. L'arginine joue un rôle clé dans la liaison spécifique du ligand au récepteur. D'autres neuropeptides (kisspeptin, prolactine releasing peptide, 26Rfa et l'apéline) possèdent dans leur séquence une arginine essentielle à leur affinité pour leurs récepteurs respectifs. En se focalisant sur le motif guanidine de l'arginine, nous avons entrepris la conception rationnelle de ligands de ces différents RCPG en s'éloignant progressivement des séquences peptidiques pour aller vers des composés hétérocycliques cationiques.



Projet 1 : Conception, synthèse et optimisation structurale de ligands peptidiques et non peptidiques de RCPG de neuropeptides à RFamide (NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103)

Responsable scientifique : Jean-Jacques Bourguignon

Collaborations externes : F. Simonin (UMR7242, Illkirch), G. Simonnet (UMR5287, Bordeaux), C. Mollereau-Manaute (UMR 5089, Toulouse), I. Smolders (Vrije Universiteit Brussel), Phenopro (Illkirch), ANS Biotech (Clermont Ferrand)

Financements (accordés à l'équipe):

ANR Neurosciences – Pain & RFAmides – 86 213 € - 2006/2009
ANR EmergenceBio – NPNA – 121 131 € - 2009/2010
Fond de maturation Conectus Alsace – NPFF – 130 000 € - 2008/2009
FRC Projet Innovant – 87 000 € - 2009/2011
Fond Unique Interministériel (FUI) - Pharmadol – 240 000 € - 2009/2011

Objectifs scientifiques :
L'objectif est la conception, la synthèse et l'optimisation structurale de ligands peptidiques, peptidomimétiques ou hétérocycliques, sélectifs pour chacun des récepteurs de neuropeptides à RFamide (NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103). Dans un premier temps, les outils pharmacologiques ainsi obtenus permettront de préciser le rôle physiologique de ces récepteurs, en particulier leurs effets modulateurs sur la réponse analgésique induite par des opiacés endogènes (endorphines) ou exogènes (morphine, fentanyl). L'éventuel intérêt thérapeutique de ces nouveaux outils pharmacologiques sera ensuite investigué au sein d'un consortium public/privé.

Stratégies mises en jeu :
Nous avons mis en œuvre le plan d'action suivant :

- *Effets de troncature des peptides endogènes*

Via une stratégie de synthèse peptidique sur support solide, nous avons entrepris de manière systématique la troncature N-terminale des neuropeptides NPVF, NPFF, Kisspeptide, PrRP et 26RFa, qui sont les ligands endogènes correspondants des RCPG à RFamide (Tableau 1). 42 peptides, systématiquement N-benzoylés en partie N-terminale, ont ainsi été synthétisés avec des séquences allant de 2 à 13 acides aminés. Chaque peptide tronqué ainsi obtenu a été testé en termes d'affinité et de fonction sur son récepteur-cible, mais également sur les 4 autres récepteurs. Ceci nous a permis d'effectuer une étude croisée sur l'ensemble des récepteurs, générant une quantité importante d'information en termes d'analyse des relations structure-affinité.

Ligands	Séquence	Récepteurs cibles
NPFF	FLFQPQ**RF**-NH_2	NPFF2
NPVF	VPNLPQ**RF**-NH_2	NPFF1
PrRP20	TPDINPAWYASRGIRPVG**RF**-NH_2	GPR10
Kisspeptin	GTSLSPPPESSGSPQQPGLSAPHSRQIPAPQGAVLVQREKDLPNYNWNSFGL**RF**-NH_2	GPR54
26RFa	VGTALGSLAEELNGYNRKKGGFSF**RF**-NH_2	GPR103

Tableau 1 : Ligands endogènes des différents récepteurs à RFamide.

- *Optimisation du dipeptide RF9, antagoniste de référence des récepteurs NPFF1 & 2*

En 2006, nous avons publié dans PNAS la découverte et les effets pharmacologiques du dipeptide RF9 comme antagoniste non sélectif des récepteurs NPFF1 & 2 (Figure 1). Nous avons donc entrepris une optimisation structurale rationnelle de ce composé : La configuration L/D des carbones-α a tout d'abord été explorée, ainsi que la N-méthylation des fonctions amides. Puis nous avons synthétisé une série de 80 dérivés diversement substitués à l'extrémité N-terminale. La troncature de l'amide à l'extrémité C-terminale a conduit à des dérivés d'arginine. Une série de plus de 100 dérivés d'arginine, de configuration L ou D, a ainsi été synthétisée, introduisant de la diversité aux extrémités N- et C-terminales, mais également sur le motif guanidine. Nous avons également appliqué divers concepts d'isostérie (rigidification, homologie, bioisostérie, etc.) autour de ce motif arginine, générant 50 composés supplémentaires.

- *Conception rationnelle de ligands non peptidiques des récepteurs NPFF1 & 2*

Dans notre stratégie à s'éloigner de la nature peptidique du ligand initial RF9, nous avons supprimé le dernier centre chiral des dérivés d'arginine, en tronquant la fonction carboxamide en position C-terminale de l'acide aminé. Nous avons ainsi généré des composés présentant un motif guanidine, séparé de la partie N-acyle par un espaceur. Les résultats encourageants obtenus avec cette série non chirale nous ont conduits à considérer

le motif guanidine de l'arginine comme le fragment le plus critique pour établir une interaction avec les récepteurs du NPFF. Une chimiothèque focalisée autour du motif guanidine a ainsi été construite (40 composés), avec l'introduction d'une large diversité de substituants en position N, N' et N'' de la guanidine.

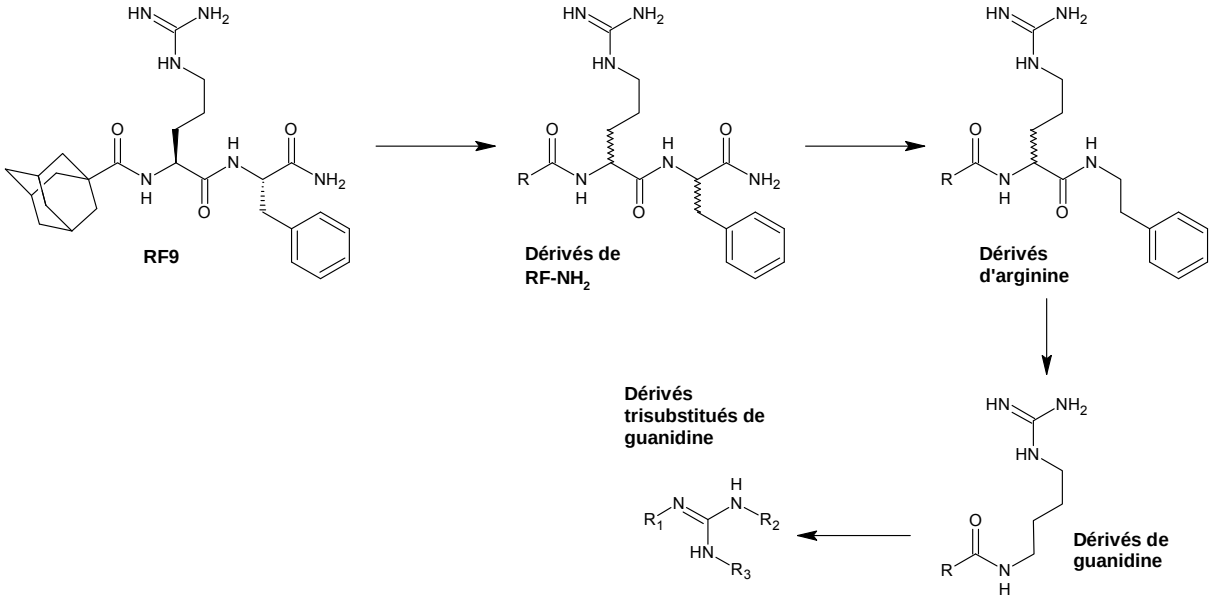
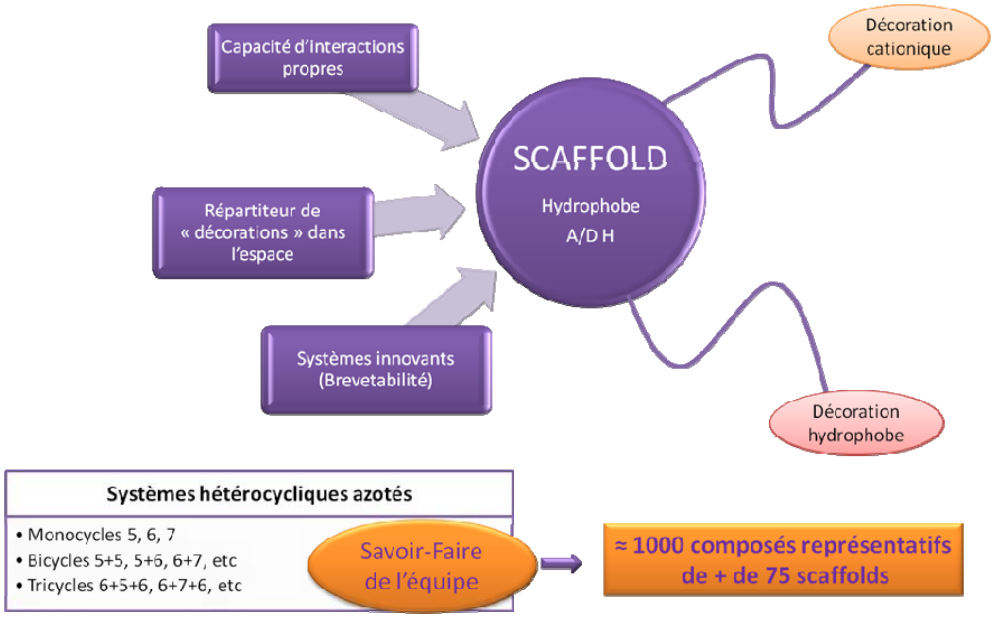


Figure 1

- *Construction d'une chimiothèque focalisée d'hétérocycles comme ligands des récepteurs NPFF1 & 2*

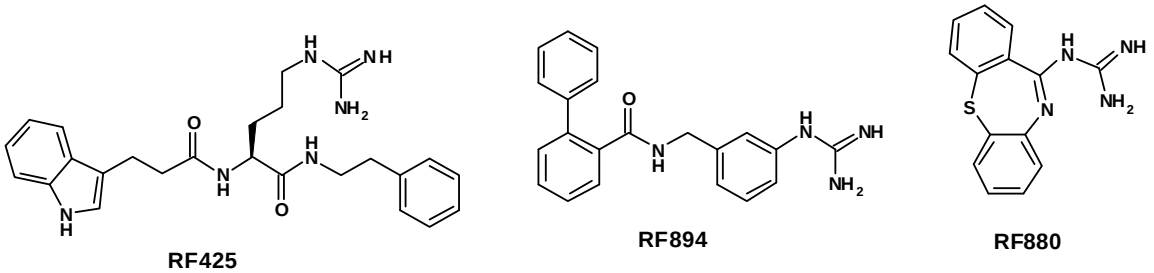
L'objectif initial de développer des outils thérapeutiques comme ligands des récepteurs NPFF1 & 2 nous a conduits à développer des ligands hétérocycliques, qui présentent un meilleur profil « drug-like » que les dérivés peptidiques.

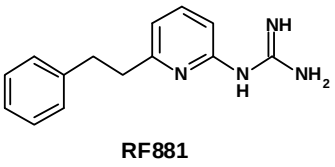


Les études RSA menées précédemment nous ont conduites à déterminer le profil pharmacophorique d'un ligand des récepteurs NPFF1 & 2, essentiellement basé sur un résidu cationique associé à un motif hydrophobe. Sur cette base, nous avons constitué une chimiothèque focalisée de près de 1000 composés hétérocycliques (monocycles, bicycles ou

tricycles), représentatifs de plus de 75 châssis moléculaires différents, et présentant tous une signature cationique (azote protoné au pH physiologique).
Cette chimiothèque d'hétérocycles a ensuite été criblée sur les récepteurs NPFF1 & 2, avec un taux de réussite important puisque près de 30 familles chimiques ont été identifiées avec des hits présentant des affinités allant du micromolaire au nanomolaire.

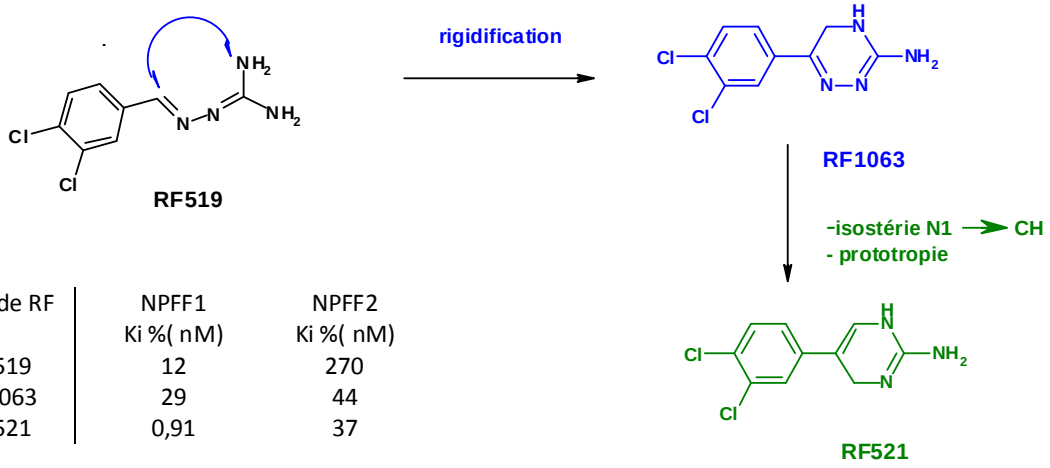
Quelques exemples de ligands dérivés de guanidine sont donnés dans les Figures 2 et 3.





Code RF	NPFF1 Ki %(nM)	NPFF2 Ki %(nM)
425	15	96
894	7,6	>1µM
881	1,8	>1µM
880	51	26

Figure 2 : Diversité des ligands des récepteurs du NPFF



Code RF	NPFF1 Ki %(nM)	NPFF2 Ki %(nM)
519	12	270
1063	29	44
521	0,91	37

Figure 3 : Dérivés semi-rigides d'aminoguanidine hydrazones.

- <u>*Sélection des hits : Preuve de concept chez l'animal*</u>

Afin d'évaluer le potentiel de développement pharmacologique des hits les plus puissants (Ki < 50 nM), ceux-ci ont été testés in vivo (test de Randall – Selitto) sur un modèle d'hyperalgésie induite par l'administration répétée d'agonistes opiacés (fentanyl). Les meilleurs composés ont montré une

efficacité quasi-totale à réverser cette hyperalgésie à une dose faible de 0,5 mg/Kg (Tests réalisés par G. Simonnet (UMR5287) et ANS Biotech).

- *Evaluation du potentiel thérapeutique des hits*

Le test d'hyperalgésie nous a ainsi permis de recruter 5 leads, représentatifs de cinq familles chimiques différentes. Dans notre stratégie de développement thérapeutique, plusieurs études sont en cours sur chacun de ces composés : 1) Sélectivité (réceptogramme sur plus de 40 cibles biologiques) ; 2) Toxicité in vivo (Test d'Irwin) ; 3) Profil pharmacologique (Etude comportementale chez la souris) ; 4) Effet sur différents modèles d'analgésie aigüe ; 5) Effet sur des modèles chroniques de douleur.

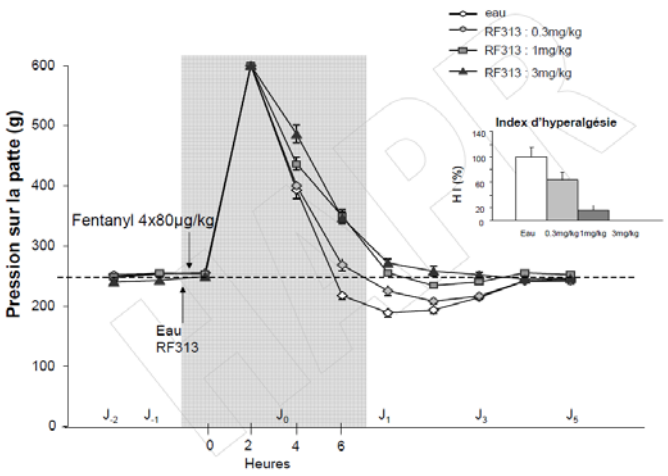
- *Criblage des chimiothèques sur les autres récepteurs de neuropeptides à RFamide*

L'ensemble de nos travaux sur les récepteurs NPFF1 & 2 sont issus à la base de la séquence RFAmide localisée à l'extrémité C-terminale du ligand endogène NPFF. Or cette séquence C-terminale est commune aux 3 autres RCPG à RFamide (GPR10, GPR54 et GPR103). Par conséquent, l'ensemble des molécules synthétisées (~ 1300) a été criblé sur les autres récepteurs.

Principaux résultats obtenus :

En 2006, nous publiions RF9, premier antagoniste non sélectif des récepteurs NPFF1 & 2 (Ki = 20 et 40 nM). Depuis lors, les différentes stratégies présentées précédemment ont conduit aux résultats suivants :

- Composé RF313 : Issu de l'optimisation rationnelle de RF9, ce composé a une structure d'acide aminé non naturel, et se comporte comme un antagoniste sélectif du récepteur NPFF1 (Ki FF1 = 64 nM ; Inactif sur FF2). Actif in vivo par voie orale à une dose de 1 mg/kg chez le rat, il permet de réverser l'OIH (hyperalgésie induite par l'administration répétée d'analgésiques opiacés) (rédaction de brevet en cours).



- Composés LPI3044, RF882, RF941 et RF1000 : Issus de notre chimiothèque focalisée d'hétérocycles, ces 4 composés, représentatifs d'autant de familles chimiques différentes, présentent des affinités nanomolaires pour le récepteur NPFF1, avec un bon profil de sélectivité vis-à-vis de NPFF2 (affinités micromolaires). Actifs in vivo sur l'OIH, ces composés sont en cours d'évaluation pharmacologique (rédaction des brevets en cours). Ces molécules pourraient présenter un fort intérêt thérapeutique pour le traitement des douleurs chroniques.

- Dans la littérature scientifique, et en absence d'outils pharmacochimiques sélectifs, l'effet anti-OIH était jusqu'à présent plutôt associé au récepteur NPFF2. L'efficacité in vivo de composés sélectifs tels que RF313 ou LPI3044 permet aujourd'hui de montrer que cet effet est clairement médié par le récepteur NPFF1 au niveau central.

❖ Les travaux d'analyse RSA entrepris jusque là ont permis assez rapidement de développer des ligands sélectifs du récepteur NPFF1. Le développement de ligands sélectifs du récepteur NPFF2 s'est révélé plus difficile. Toutefois, l'optimisation de 3 familles de molécules est en cours de finalisation et les premières études pharmacologiques in vivo seront entreprises durant l'été 2011.

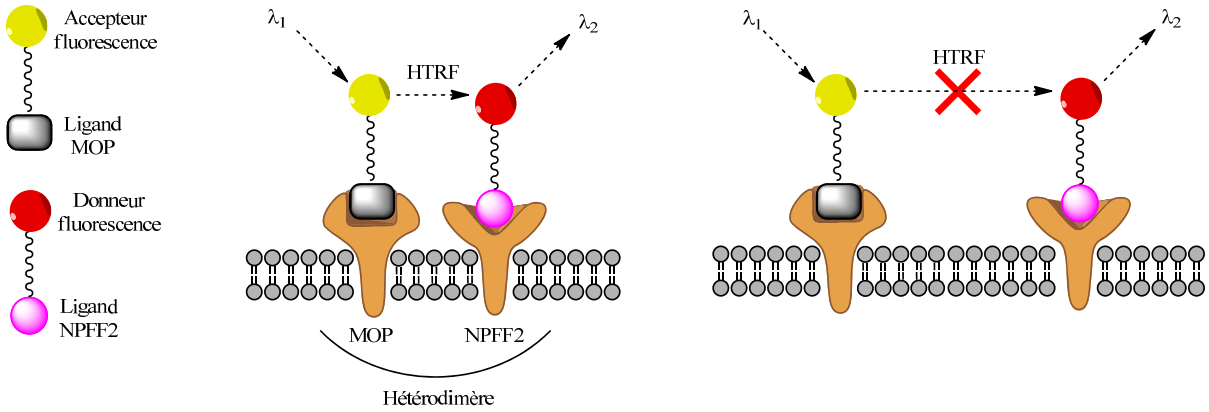
❖ Pour les récepteurs GPR10, 54 et 103, la chimiothèque focalisée que nous avons constituée, soit près de 1000 composés hétérocycliques et 300 dérivés peptidiques, a été testée. Plusieurs hits ont été identifiés avec des Ki micromolaires, qui sont actuellement en cours d'optimisation. Les travaux visant la troncature systématique des ligands endogènes ont notamment permis d'identifier certains amino acides critiques pour l'affinité vis-à-vis des cinq différents RCPG de neuropeptides à RFamide.

Projet 2 : Développement de ligands fluorescents des récepteurs μ et NPFF2.

Responsable scientifique : Jean-Jacques Bourguignon
Collaborations internes : Didier Rognan
Collaborations externes : C. Mollereau-Manaute (UMR 5089, Toulouse), L. Salome (UMR 5089, Toulouse), N. Destainville (UMR5152, Toulouse).
Financements : ANR Piribio – GPCR D-I-F – 126 122 € - 2010/2012

Objectifs scientifiques :

L'objectif est la conception de ligands fluorescents des récepteurs μ et NPFF2, afin d'étudier les mécanismes d'hétérodimérisation entre ces deux types de RCPG. Ce projet est fortement lié au précédent, mais aborde la thématique du récepteur NPFF2 sous un angle plus mécanistique que thérapeutique. En associant des techniques d'imagerie non invasive (FRAP) avec la conception de ligands fluorescents, nous avons pour objectif ambitieux de visualiser des RCPG natifs, et d'en explorer la dynamique au sein d'un environnement naturel, à savoir des cellules vivantes.



Stratégie mise en jeu :

Nous avons introduit au niveau de plusieurs régions topologiques d'un ligand μ (fentanyl) et de ligands NPFF2 (dipeptides ou dérivés de guanidine développé dans le projet 1) un espaceur de taille variable portant un fluorophore (NBD : Nitrobenzodioxazole)

Principaux résultats obtenus :

- Un premier ligand fluorescent de μ (**FL003**) a été développé avec un Ki de 15 nM.

Projet 3 : Développement de ligands du récepteur APJ de l'apeline.

Responsable scientifique : Jean-Jacques Bourguignon
Collaborations internes : Marcel Hibert

Collaborations externes : C. Llorens-Cortes (U691, Collège de France, Paris)
Financements : ANR PCV – Apelin – 164 056 € - 2009/2011

Objectifs scientifiques :
L'objectif est le développement de ligands du récepteur APJ, notamment impliqué dans la sphère cardio-vasculaire et la modulation du volume hydrique. Avec comme point de départ le fort caractère cationique de l'apeline, notre chimiothèque focalisée de cations (1300 composés développés dans le projet 1) a été utilisée pour identifier un hit de structure simple et drug-like.

Stratégie mise en jeu :
Parmi les stratégies mises en jeu, un criblage in-silico de notre chimiothèque de cations a permis d'identifier plusieurs dérivés d'arginine spécifiquement substitués, ainsi que quelques dérivés cycliques de la guanidine. Les travaux d'optimisation sont en cours.

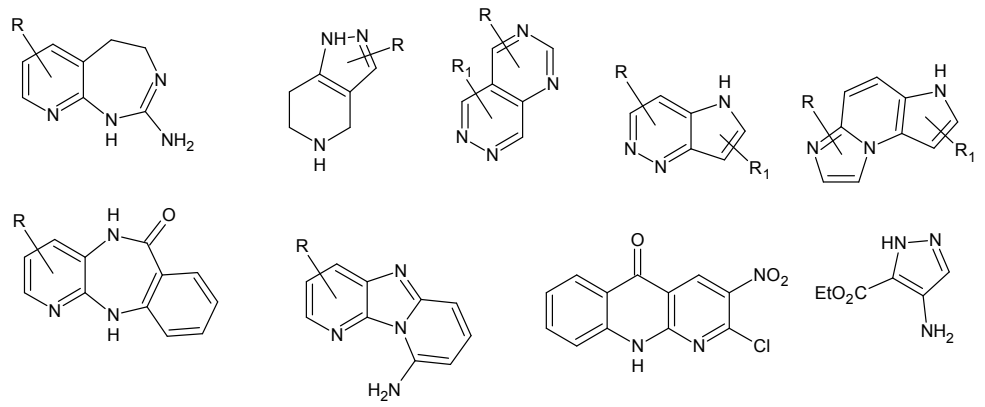
Principaux résultats obtenus :
Une première optimisation des hits identifiés par criblage in silico nous a permis d'obtenir des composés avec une affinité micromolaire, notamment le **RF851**, qui est un composé non chiral de faible poids moléculaire (< 200 Da). Avec un Ki de 9 µM, le potentiel d'optimisation est très intéressant, avec de nombreuses possibilités de substitutions afin d'obtenir des interactions supplémentaires. L'optimisation des dérivés d'arginine a conduit au **RF467** qui présente un Ki de 200 nM et des propriétés d'agoniste.

Projet 4 : Construction et fonctionnalisation de nouveaux châssis azahétérocycliques.
Responsable scientifique : Jean-Jacques Bourguignon

Objectifs scientifiques :
Sur la base du savoir-faire de l'équipe en chimie hétérocyclique (azines, azoles et azépines), l'objectif de ce projet interne vise à développer ou adapter des approches méthodologiques permettant l'accès à de nouveaux châssis hétérocycliques (monocycles, bicycles ou tricycles), et leur fonctionnalisation, permettant d'introduire de la diversité moléculaire. Ces travaux trouvent leur aboutissement dans la découverte de nouvelles propriétés fonctionnelles de systèmes modèles (pyridazines, pyrimidines, pyrrazoles, benzodiazepines, etc.) mais aussi, dans les différents projets de pharmacochimie de l'équipe, apportant des scaffolds au caractère innovant.

Stratégie mise en jeu :
Dans le cadre de la fonctionnalisation des scaffolds, nous avons porté un intérêt tout particulier dans la transposition à des systèmes polyazotés, des réactions métallo-catalysées (Pd, Cu) permettant la formation de liaisons C-C et C-N (Suzuki, Buchwald, Sonogashira, Stille, etc).

Principaux résultats obtenus :
Nous avons réuni dans la figure ci-après des exemples de constructions hétérocycliques réalisées dans l'équipe, et illustrant la diversité structurale des systèmes obtenus.



Dans le cadre de notre projet pharmacochimique principal, nous étions particulièrement intéressés par les voies d'accès aux aryl et hétéroaryl guanidines. Ainsi une méthode originale et généralisable aux systèmes aromatiques et hétéroaromatiques a été récemment mise au point. Après optimisation des paramètres réactionnels (catalyseurs, chélatants, solvant et base), la méthode évite la double N-arylation (ou N-hétéroarylation) de la guanidine, lorsqu'on utilise comme agent de guanidinylation une guanidine N-para-méthoxy-benzylée (schéma 1).

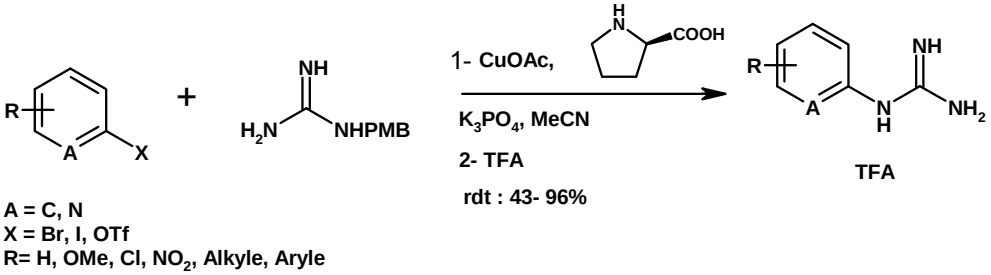


Schéma 1 : Réaction de guanidinylation à partir de la méthode d'Ullmann modifiée

Conclusion générale

Un certain nombre de projets ont été abandonnés ou suspendus du fait, soit d'une absence d'un environnement scientifique pertinent pour le développement d'un projet à l'interface chimie-biologie, avec notamment la recherche de preuve de concept in vivo, soit d'une absence de financement. Ces choix stratégiques nous ont permis de nous focaliser sur un nombre restreint de projets, avec notamment un projet principal visant les RCPG de neuropeptides à séquence RFamide (NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103). Nous avons densifié le réseau collaboratif initial avec de nouveaux partenaires publics (C. Mollereau, UMR 5089, pour l'étude de l'hétérodimérisation des récepteurs NPFF2 et μ), et privés (ANS Biotech, en charge de l'étude de nos hits sur la pharmacologie animale de la douleur ; Phénopro : en charge de générer et phénotyper les souris KO des récepteurs NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103). Cependant, un vice de forme dans les tests de criblage a obligé les biologistes à reconstruire et revalider entièrement les tests sur les récepteurs NPFF1 & 2, puis à recribler à nouveau plus de 750 composés synthétisés jusque là dans le projet. Ceci a entrainé au moins 18 mois de retard dans nos travaux.

Ayant validé par une preuve de concept in vivo le potentiel thérapeutique des séries chimiques identifiées, nous avons fait le choix de breveter ces molécules (2 brevets en cours de dépôt, et 3 autres prévus d'ici la fin 2011). Ce choix stratégique explique que très peu de nos résultats ont été publiés ou fait l'objet de communications lors de congrès. Cette situation transitoire de déficience en termes de publications sera remédiée au cours du deuxième semestre 2011, après les dépôts des brevets.

Autres activités de l'équipe

Enseignement et formation par la recherche :

Malgré l'absence de personnel enseignant-chercheur au sein de l'équipe, des enseignements ont été donnés par M. Schmitt (Master de chimie-biologie, Chimie hétérocyclique, 12 h/an), ainsi que par F. Bihel (DECM2, 3 & 4, les anxiolytiques, 1h/an). Par ailleurs, notre équipe a accueilli 16 stagiaires (Masters, pharmaciens, L3, IUT) pendant la période 2007 – 2010. De plus, des liens privilégiés établis depuis plusieurs années avec plusieurs universités brésiliennes et une université égyptienne se sont traduits par l'accueil régulier de professeurs invités et de jeunes chercheurs en formation.

Valorisation :

Notre équipe de chimie médicinale a pu fédérer autour du projet « Ligands des RCPG du NPFF et systèmes apparentés » un consortium de partenaires publics ou privés permettant de développer un candidat préclinique pour une meilleure prise en charge de la douleur. Un portfolio de brevet est en cours de constitution avec 5 brevets déposés avant la fin 2011. Cette PI représente un argument déterminant pour la création en 2012 d'une start-up chargée de trouver les financements nécessaires à la poursuite du projet (essais précliniques et cliniques).

Nous avons participé activement à la mise au point de méthodologies de synthèse permettant la production de dérivés pyridaziniques, dont le chef de file Minozac est actuellement en phase 2 clinique (brevet licencié à Elan Pharmaceuticals).

Auto-évaluation

Positionnement national et international

De manière générale, notre équipe est depuis longtemps reconnue au niveau national et international dans le domaine de la chimie thérapeutique des systèmes azahétérocycliques. Notre savoir-faire en pharmacochimie appliqué aux RCPG est également bien reconnu (GDR RCPG en cours de création, R Jockers). Au bilan, l'ensemble de ces compétences pharmacochimiques, appliquées à des programmes tant de valorisation que de recherches fondamentales, nous a permis d'intégrer le laboratoire d'excellence « Centre de recherche du médicament – Médalis' (coord. S. Muller), l'un des deux seuls labex retenus dans le domaine du médicament.

Dans le domaine de la chimie organique, notre expertise est reconnue dans la synthèse de systèmes hétérocycles azotés, diversement fonctionnalisés. Profitant de l'explosion des réactions métallo-catalysées (Pd, Cu, Fe, etc.), nous avons adapté ces méthodologies à la conception de plusieurs dizaines de châssis moléculaires azahétérocycliques de type bicycle (5+6, 5+7, 6+6, 6+7) ou tricycle (6+5+6, 6+7+5, etc.). Nous avons observé par le passé qu'il était souvent difficile de valoriser la synthèse de nouveaux châssis moléculaires par des publications à haut facteur d'impact. Nous avons donc fait le choix de publier ces travaux dans le cadre de projets pharmacochimiques, plus valorisables en termes de facteur d'impact.

Dans le domaine de la pharmacochimie, nous avons focalisé nos efforts sur un thème central, à savoir la pharmacochimie de RCPG de neuropeptides à séquence RFamide (NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103). Reposant sur un consortium public-privé permettant d'aller de la conception de ligands jusqu'à la preuve de concept in vivo, ce projet ambitieux a été largement reconnu par l'ANR (ANR Neuroscience, ANR EmergenceBio) et par le pôle de compétitivité Alsace-Biovalley (FUI « Pharmadol »). A ce jour, aucun laboratoire national ou international ne possède au plan qualitatif (sélectivité et affinité des antagonistes, efficacité per os sur l'OIH, etc.) ou quantitatif (plusieurs familles chimiques présentant des affinités nanomolaires, plusieurs pistes pour des molécules à dualités d'action, etc.), un niveau de connaissance comparable au nôtre dans ce domaine. Notre

objectif à court terme est clairement de faire connaître et reconnaître notre leadership international dans cette famille de RCPG au cours des deux prochaines années (publications, congrès). En effet, pour des raisons de confidentialité dans une stratégie déclarée de prise de brevet, aucun résultat n'a été publié par notre équipe au cours de ces dernières années.

Choix des thèmes de recherche :

Durant ce quadriennal, nous avons focalisé nos efforts sur le thème « Pharmacochimie des RCPG de neuropeptides à séquence RFamide». La pertinence du regroupement de ces récepteurs (NPFF1 & 2, GPR10, GPR54 et GPR103), outre des arguments de biologie bien fondés, réside dans la présence et le rôle critique joué par un résidu arginine en partie C-terminale des ligands peptidiques endogènes respectifs de ces cinq récepteurs.

Ce projet pharmacochimique ciblant cinq RCPG est particulièrement ambitieux, et repose sur un solide réseau collaboratif permettant d'aller de la conception de ligands à la preuve de concept *in vivo* :

- F. Simonin, biologie moléculaire (étude de binding et fonction sur les 5 RCPG)
- C. Mollereau-Manaute, biologie moléculaire (étude mécanistique des récepteurs du NPFF)
- G. Simonnet, pharmacologie in vivo (expertise en hyperalgésie induite par les opiacés)
- ANS Biotech, pharmacologie in vivo (expertise en analgésie et hyperalgésie chronique).
- Phénopro, pharmacologie in vivo (expertise en phénotypage et souris KO)
- Prestataires de service :
    - CEREP (profiling de sélectivité)
    - PCBIS (étude d'ADME)

Malgré l'identification du rôle critique de l'arginine pour cette famille de RCPG, il était inconcevable de construire des ligands sélectifs de chaque récepteur en utilisant un seul et même châssis moléculaire. Nous avons donc opté pour une approche originale consistant à construire une chimiothèque de scaffolds azahétérocycles à décoration cationique, incluant environ 1000 composés représentatifs de plus de 75 scaffolds différents. L'originalité de cette approche repose dans le fait que nous avons privilégié la diversité des scaffolds au détriment de celle des décorations. Cette stratégie nous a permis d'identifier des scaffolds spécifiques à chaque RCPG. Dans un 2e temps, un travail d'optimisation des décorations peut être initié. Par ailleurs, le caractère généraliste de cette chimiothèque permet de la cribler sur d'autres cibles biologiques reconnaissant un motif cationique, et nous ouvrent ainsi un certain nombre de perspectives intéressantes (Ligands du récepteur de l'apeline, etc).

La synthèse de cette chimiothèque originale s'est appuyée sur une solide expertise en chimie hétérocyclique, renforcée par l'efficacité des réactions métallo-catalysées (Pd, Cu, Fe). Ces travaux nous ont par ailleurs permis d'étudier un certain nombre d'aspects mécanistiques et méthodologiques relatifs à la construction d'hétérocycles non décrits dans la littérature.

Evolutions et leur motivation :

La thématique « pharmacochimie des RCPG de neuropeptides à séquence RFamide » sera encore bien présente dans le prochain quinquennat, car si les antagonistes du récepteurs NPFF1 sont maintenant bien caractérisés (brevet et publications en cours), il n'en est pas de même avec les 4 autres RCPG étudiés. Les hits sont identifiés, à la fois en série peptidiques et hétérocycliques, mais les phases d'optimisation structurale et d'études pharmacologiques in vitro et in vivo (notamment dans le champ de la douleur) nécessiteront encore plusieurs années.

Par ailleurs, notre intégration dans le labex « Médalis » dédié préférentiellement au développement de médicaments dans les domaines de l'inflammation et du cancer, nous motive à explorer d'autres cibles thérapeutiques pour lesquels notre savoir-faire ou le criblage de notre chimiothèque d'hétérocycles pourrait s'avérer point de départ intéressant.

Indicateurs

- **Bilan Quantitatif :**

	2003-2006	2007-2010
Nombre de publications	23	16
Facteur d'impact moyen	3.07	5,36
Brevets	6	0
Conférences	41	17
Thèses	6	4
HDR	0	3
ANR financées	1	7
Autres AAP	1	6
Projet européens	0	0

- **Analyse SWOT :**

Points forts :

- Compétences très complémentaires au sein de l'équipe en pharmacochimie (conception, optimisation structurale) et chimie hétérocyclique
- Forte cohérence thématique (pharmacochimie des RCPG de neuropeptides à séquence RFAmide)
- Focalisation sur un projet ambitieux, à l'interface chimie-biologie
- Mise en place d'un réseau public-privé de partenaires scientifiques permettant d'aller de la conception de nouveaux agents pharmacologiques jusqu'à la validation in vivo.
- Acquisition de nombreux résultats innovants faisant actuellement l'objet de prise de brevets.
- Reconnaissance de notre savoir-faire dans le domaine du médicament à travers notre intégration au labex Medalis.

Dynamisme :

- Obtention de nombreux contrats de recherche (ANR, FUI, fondations (FRC, ARC))
- Facteur d'impact moyen de publication en net progression (> 5) malgré un nombre plus faible de publications dû aux dépôts préliminaires de brevets.
- Projet principal ciblé vers la valorisation avec création d'une start-up prévue pour 2012.
- Dynamique d'équipe efficace, s'appuyant sur 4 titulaires (1 DR, 2 CR et 1 TCN) et une équipe jeune, motivée et très solidaire.
- Partenariat avec les réseaux d'excellence locaux : Pôle de compétitivité Alsace BioValley, Labex Medalis, Fondation FRC

Rayonnement :

- Collaborations privilégiées avec deux pays émergents, le Brésil et l'Egypte (Conférences, séminaires, projets collaboratifs, accueil de doctorants, post-doctorant et masters).

Attractivité :

- Accueil de doctorants fortement motivés par les projets d'équipe, certains joignant l'équipe avec leur bourse MRT nominale.
- Réputation de la qualité de la formation à la recherche dans les domaines pharmacochimiques et synthèse hétérocyclique reconnue dans plusieurs universités brésiliennes, et nous valant régulièrement l'envoi de chercheurs très motivés.

Points faibles :

- Important retard dans les publications, particulièrement en pharmacochimie du fait de prises de brevets retardées. Ce retard devrait être comblé d'ici fin 2012.
- La conception et l'étude des propriétés chimiques et physico-chimiques de nouveaux systèmes hétérocycliques sont difficiles à publier dans les journaux à haut impact facteur de méthodologie en chimie organique.
- Niveau très faible de communication et participation aux congrès (pour cause de prise de brevet)
- Difficultés pour développer un projet à haut risque, surtout dans la phase de maturation (manque de sources de financements spécifiques).

Opportunités :

- Notre intégration au label Médalis nous ouvre des opportunités de collaboration nouvelles à l'interface chimie-biologie dans le domaine prioritaire de l'inflammation et du cancer.
- La collaboration avec Cisbio au sein du FUI « Cell2Lead » nous permet de participer activement au développement de nombreux kits de liaison spécifiques à diverses protéines (RCPG, récepteurs canaux, etc.) via une technologie HTRF. L'accord de consortium nous permettra de transférer à court terme cette technologie sur la plateforme de criblage (P. Villa), pour un développement plus accéléré de nos projets pharmacochimiques.

Risques :

- Dynamique de l'équipe pourrait être ralentie par le prochain départ à la retraite de JJ Bourguignon.
- Accès aléatoire aux financements

Pour nos projets 2013 – 2017 :
Nous poursuivrons notre thématique principale autour de la pharmacochimie des RCPG de neuropeptides à séquence RFamide. Du fait du prochain départ de JJ Bourguignon à la retraite, l'équipe fusionnera avec celle de M Hibert avec qui nous partageons le même intérêt pour ce thème RCPG, et les technologies utilisant des ligands fluorescents. Pour plus de lisibilité, notre thème des RCPG de neuropeptides à séquence RFamide, fortement centré autour de la douleur, sera regroupé avec les projets ciblant les RCPG de l'ocytocine et de la vasopressine, sous l'intitulé commun « plaisir – douleur ».
Nous apporterons aussi nos compétences en collaborant activement dans le cadre du labex Medalis autour du thème inflammation – cancer.
Nous chercherons à mieux exploiter nos savoir-faire en chimie hétérocyclique et gagner en qualité dans les futures publications.

Analyse des moyens de l'équipe

Moyens humains et personnels et évolution au cours du quadriennal

Caractérisation des personnels
En fin de quadriennal, l'équipe se compose de 4 titulaires CNRS : 1 DR2, 1 CR1, 1 CR2, 1TCN

- Jean-Jacques Bourguignon, DR2 : Directeur d'équipe, il est l'initiateur et le coordinateur de l'ensemble des projets et de leur financement. Approchant de l'âge de la retraite, il ne peut prétendre à une reconduction à la tête de son équipe, étant donné son départ prochain.

- Martine Schmitt, CR1 : Elle apporte son concours à travers ses travaux dans le domaine de la chimie hétérocyclique appliquée à nos divers projets. Elle mène aussi en parallèle des projets collaboratifs prometteurs avec des équipes brésiliennes (anticancéreux dérivés de guanidines).
- Frédéric Bihel, CR2 : Il apporte son savoir-faire en pharmacochimie et en chimie peptidique. Fort de son expérience en biologie, il a en charge la gestion et l'analyse des bases de données dans le cadre des différents criblages de molécules. Il est par ailleurs pleinement impliqué dans les demandes de financement.
- Séverine Schneider, TCN : Recrutée fin 2010, elle apporte son savoir-faire en synthèse peptidique. Elle a en charge la gestion des commandes et le respect des normes d'hygiène & sécurité.

Ressources humaines

En fin de quadriennal précédent, Frédéric Bihel a intégré le CNRS comme CR2 et a rejoint notre équipe. Il a co-encadré une thèse et plusieurs stagiaires. Totalement impliqué dans le thème principal de l'équipe, il a soutenu son HDR en 2010. Par ailleurs, fin 2010, nous avons recruté Séverine Schneider comme technicienne CNRS, ce qui constitue un apport capital pour notre équipe, fortement impliquée dans la valorisation. Nous avons actuellement deux doctorants, et un troisième commencera ses travaux en octobre 2011.

Le responsable d'équipe JJ Bourguignon approche de l'âge de la retraite, et ne peut prétendre à une reconduction à la tête de son équipe, étant donné son départ prochain. Compte-tenu des thèmes actuels de l'équipe autour des RCPG, l'architecture des projets visant les étapes de la conception de molécules jusqu'à la preuve de concept *in vivo*, et les collaborations internes déjà existantes avec l'équipe de Marcel Hibert, nous proposons de fusionner nos deux équipes dans le cadre du prochain quinquennat. Cette période de transition pourrait aider à l'émergence de prochaines créations d'équipes autonomes dans les années à venir.

Crédits

	2007	2008	2009	2010
Crédits récurrents				
CNRS	11258	11760	9800	10618
Université de Strasbourg	10929	10534	10857	10838
TOTAL DOTATIONS	**22187**	**22294**	**20657**	**21456**
Contrats industriels	11308 €	68706 €		
Contrats institutionnels	61350 €	62817 €	321575 €	449004 €
TOTAL CONTRATS	**72658 €**	**131523 €**	**321575 €**	**449004 €**
% Dotations/Contrats	23,39%	16,95%	6,03%	4,56%

Une part très significative des crédits de l'équipe provient de contrats sur appels à projets, avec un très fort taux de réussite en 2009-2010. Un important contrat FUI (« Cell2Lead », 453 000 €) et deux ANR blanches (78 308 € et 74 294 €) nous permettront d'assurer un maintien financier jusqu'en 2012. Une politique ANR agressive en 2011-2012 viendra maintenir notre potentiel financier pour les années suivantes. *Enfin 3 de nos projets sont éligibles au financement du Laboratoire d'Excellence MEDALIS (1,2 M€ par an sur 8 projets pendant 10 ans) ce qui nous assure une excellente faisabilité financière.*

Le détail des contrats est donné ci-dessous.

- ANR et autres appels à projets publics :

- *ANR PCV (2005 - 2008) commune avec M. Hibert* *15000 €*
- *ANR « Douleur et RFamide (2006 – 2008)* *86215 €*
- *ANR PCV (2009 - 2012) Commune avec M. Hibert* *73824 €*
  « Développement d'agonistes et d'antagonistes du récepteur de l'apeline »
- *ANR EmergenceBio (2009 – 2010)* *128169 €*
  « Développement d'antagonistes non peptidiques des récepteurs du NPFF pour le traitement des douleurs aiguës et chroniques. »
- *ANR Piribio (2010 – 2012)* *126122 €*
  « Régulation du fonctionnement des RCPG : hétéro-oligomérisation et organisation dynamique des récepteurs dans la membrane »
- *ANR Blanc (2011 – 2013)* *74294 €*
  « Nouvelles voies de synthèse des lignines et des composés phénoliques végétaux : la piste des cytochromes P450. »
- *ANR Blanc (2011 – 2014) Commune avec D. Rognan* *68700 €*
  « Modulation pharmacologique de la voie BDNF-TRKB dans les modèles de dépression et de douleur chronique »
- *Fond de maturation Conectus Alsace (2008 – 2009)* *33673 €*
  « Synthèse et développement d'antagonistes des récepteurs du NPFF pour une nouvelle approche du traitement de la douleur »
- *FUI « Cell2Lead » (2010 – 2013) Commune avec M. Hibert* *453000 €*
  « Développement de nouvelles technologies et produits pour le criblage et le profilage de candidats médicaments sur cellules vivantes »
- *FUI « Pharmadol » (2009 – 2011)* *240000 €*
  « Développement et caractérisation phéno-pharmacologique d'antagonistes des récepteurs des neuropeptides à RFamides pour le traitement de la douleur »
- *FRC projet innovant (2009 – 2011)* *87000 €*
  « Développement et caractérisation phéno-pharmacologique d'antagonistes des récepteurs des neuropeptides à RFamides pour le traitement de la douleur »

- Contrats industriels ou en partenariat avec l'industrie :

- *Anavex Life Science (2005 – 2008)* *320000 €*
  « The synthesis of derivatives of LPI3203, 3204, 3016, LPI/PDZS132 (drug optimization)"

- Subventions

- *Bourse ARC (2009 – 2010)* *15000 €*
- *INSERM – Complément Projet MALZ* *23340 €*
- *Bourse Doctorale Régionale (2009 – 2011)* *87300 €*
- *Bourse Doctorale Régionale (2005 – 2007)* *87300 €*

II.2.2. Organigramme fonctionnel détaillé

La gestion de chacun des programmes de recherche est optimisée sur la base des compétences respectives des trois titulaires de l'équipe : JJ Bourguignon (JJB), M. Schmitt (MS) et F. Bihel (FB).

	JJB	MS	FB
Réponses aux AAP			
Direction de projet			
Synthèse hétérocyclique			
Synthèse peptidique et peptidomimétique			
Etudes RSA			
Gestion des bases de données			
Gestion des budgets			
Encadrement des personnels			

II.2.3. Liste des publications et productions (Voir liste de l'Unité)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 16
  Les articles ACL67, ACL72 et ACL73 sont des publications inter-équipes
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 1
- Communications orales sans actes dans un congrès international ou national : 3
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 13
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 7

II.3. EQUIPE N°3

Nom de l'Equipe : SYNTHESE DE BIOMOLECULES

Responsable de l'Equipe :

- Jean SUFFERT, directeur de recherche CNRS

Composition de l'Equipe :

- Permanents :
  Jean SUFFERT (DR2)
  André MANN (DR2)
  Nicolas GIRARD (MC)
  Gaëlle BLOND (CR1)
  Laurent DESAUBRY (CR1)
  Angèle SCHOENFELDER (AI).

- Non-permanents :
  Aïcha BOUDHAR (doctorante), Acétou SIBY (doctorante), Mélanie CHARPENAY (doctorante), Nicolas ZILL (doctorant), Fabien TOULGOAT (Post-doc), Nigel RIBEIRO (Post–doc), Christophe SALOME(Post-doc), Yohann BERNARD (Post-doc), Carmen MAIEREANU (Post-doc), Julien PETRIGNET (Post-doc),

FICHE RESUME

1- Problèmes scientifiques abordés

L'économie d'étape est sans conteste aujourd'hui l'un des défis majeurs de la chimie organique contemporaine. La possibilité d'accéder à des molécules complexes par le principe d'économie d'étape est donc déterminée et limitée par le panel des réactions de chimie organique mis à notre disposition. Dans cette perspective, nous nous sommes proposé de développer différents thèmes donnant accès à des molécules complexes en appliquant ce principe d'économie d'étape. Par ailleurs, nous nous attachons également à rechercher d'éventuelles activités biologiques pour ces édifices complètement originaux. Nous développons aussi deux thèmes plus axés sur une approche pharmacologique pour accéder à des molécules dans le domaine des anticancéreux et des composés utilisables en médecine cardiovasculaire. Les thèmes qui ont été développés durant ce dernier quadriennal sont :

- *Thème 1* : Recherche et développement de nouvelles méthodologies innovantes en chimie de synthèse, en particulier dans le domaine des réactions en cascade ou domino catalysées par des complexes du palladium.
- *Thème 2* : Synthèse d'hétérocycles azotés par économie d'étapes et d'atomes en réaction domino avec la réaction d'hydroformylation.
- *Thème 3* : Recherche et Synthèse de ligands originaux de la voie hedgehog par le design.
- *Thème 4* : Synthèse de dérivés et d'analogues des flavaglines afin d'établir les requis structuraux nécessaires à leur activité cardioprotectrice et anticancéreuse.

2 – Stratégie adoptée

- Réactions en cascade avec à l'origine une réaction de cyclocarbopalladation 4-exo-dig.
- Réactions domino initiées par hydroformylation permettant d'accéder à des hétérocycles substitués
- Synthèse multiétape pour la préparation de flavaglines non-naturelles

3 – Principaux résultats obtenus

- Préparation de cyclooctatriènes, fenestranes et fenestradiènes par de nouvelles séquences en cascade – nouveaux édifices moléculaires.
- Mise en évidence d'activités pro-apoptotiques pour les composés issus de ces réactions en cascade.
- Synthèse de systèmes polycycliques de la famille des taxanes
- Synthèse de nombreux hétérocycles polysubstitués avec contrôle de la stéréosélectivité.
- Synthèse d'analogues des flavaglines.
- Détermination des requis structuraux des flavaglines pour leurs activités anticancéreuses, cardio- et neuroprotectrices.

II.3.1. Rapport scientifique de l'équipe

Activité scientifiques de l'équipe

Contexte scientifique et stratégique du quadriennal

La composition de l'équipe et sa restructuration telle qu'elle a été établie dans le quadriennal passé sera reconduite sous la même forme. D'ici la fin de l'année 2011 sa composition va évoluer au niveau de son personnel, puisque l'un des directeurs de thèse, le Dr André Mann (DR2) va faire valoir ses droits à la retraite.
L'équipe synthèse de biomolécules est constituée par trois sous-groupes développant des thématiques différentes mais toutes reliées soit par l'utilisation et la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse (cascade séquentielle, réactions multicomposés), soit par des objectifs communs dans la synthèse de chef de file de composés biologiquement actifs, en particulier dans les domaines du cancer et du système nerveux central. Ces composés cibles sont synthétisés en utilisant les méthodologies développées au sein de chaque groupe.

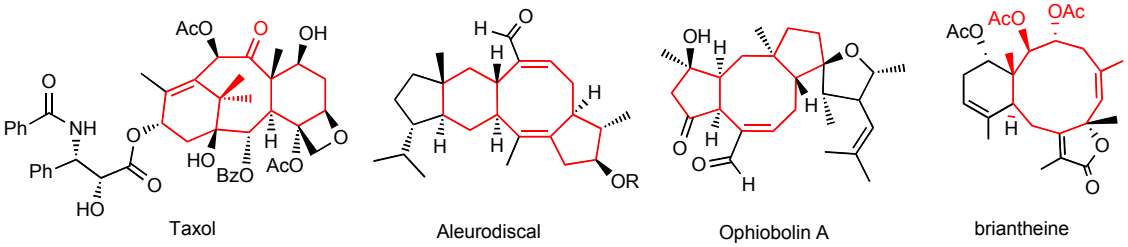
Thème 1 : La réaction de cyclisation 4-exo-dig

Responsable scientifique : Jean Suffert
Collaborations internes : Christian. Muller
Collaborations externes : Peter Schreiner, Université de Giessen (Allemagne)
Financements : ANR Blanc DigEcoMol 2009-2011, 427 000 €

A- Application à la synthèse de produits naturels et à leurs analogues

Objectifs scientifiques :

- Comment accéder en un minimum d'étapes (économie d'atomes, de temps, d'étapes, de consommables etc.) à des structures contenant un cycle à 7 ou 8 chaînons ou plus, aussi complexes que celles contenues dans les produits naturels comme le taxol, l'aleurodiscal, les ophiobolines, et la briantheïne. Est-il possible de réaliser ce type de structures par des réactions en cascade?



- L'élaboration de synthèses rapides et efficaces de molécules organiques complexes à partir de substrats de départ simples et utilisant un minimum d'étapes constitue un véritable enjeu de la chimie organique contemporaine. Celle-ci nécessite le développement de nouvelles méthodologies. Compte tenu des progrès considérables apportés par l'utilisation de métaux de transition, la chimie organométallique apparaît comme un outil de choix. Des stratégies élégantes répondant aux contraintes « d'économie d'étapes et d'atomes » et de stéréosélectivité ont ainsi été développées. Elles permettent notamment la formation de plusieurs liaisons C-C, dans des conditions douces et généralement catalytiques, en une seule étape "one-pot", offrant un accès simple et rapide à des composés fonctionnalisés.

Stratégie mise en jeu :

- La réaction clé est une cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig palladocatalysée suivie d'une réaction de Stille ou de Sonogashira permettant l'électrocyclisation à 6 ou à 8 électrons π selon le substrat utilisé.
- Cette stratégie constitue une première approche expéditive permettant l'accès à des structures comportant des cycles à 8 chaînons stabilisés. Même si les rendements sont modestes, ils sont compensés par la complexité structurale des produits finaux obtenus et par le nombre réduit d'étapes nécessaire à leur préparation.

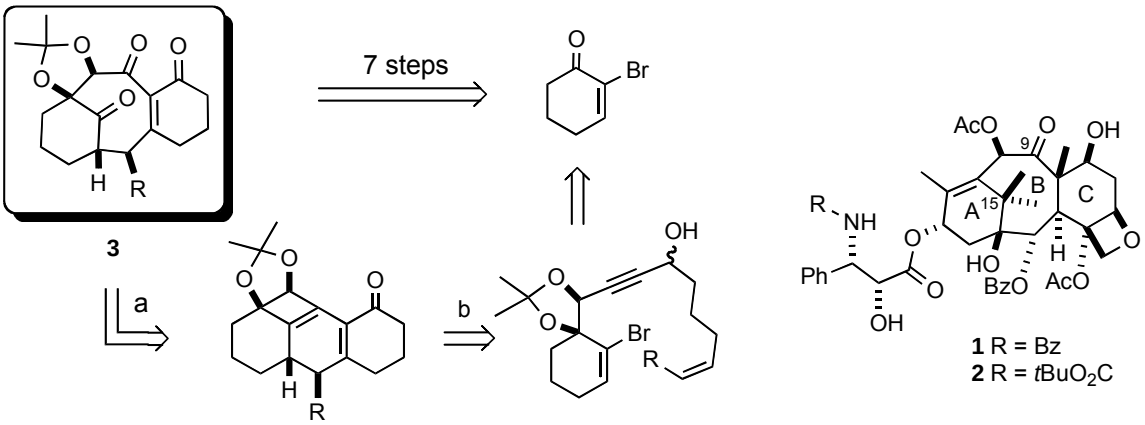
Principaux résultats obtenus :

Le projet développé est totalement novateur et les cascades découvertes sont parmi les plus longues et sophistiquées publiées dans la littérature à ce jour. Notre équipe est reconnue au niveau mondial pour son expertise dans ce domaine. Il n'y a pour l'instant pas d'application industrielle mais des contacts prometteurs ont été déjà engagés.

Cette réaction nous a permis de découvrir une manière élégante de synthèse d'analogues des structures présentes dans les ophiobolines (produits naturels cytotoxiques) et dans le taxol (anti cancéreux majeur sur le marché mondial). Ces composés présentent un grand intérêt au niveau de leur structure proprement dite et feront l'objet d'études particulières de réactivité et d'évaluation de leur activité biologique. Les résultats obtenus à ce jour ont fait l'objet de plusieurs publications au plus haut niveau (JACS, Angewandte Chemie). Nous avons pu, par exemple, mettre au point une synthèse de la structure carbonée **3** du taxol **1** en seulement 7 étapes à partir de produits de départ très simples (*Angew. Chem*. **2011**, *50*, 3285). Dans le cadre de ce travail, notre objectif n'a pas été la synthèse du taxol qui ne présente pas d'intérêt en elle-même, compte tenu du fait que son activité est très bien connue. Nous poursuivons nos travaux afin de proposer un accès efficace à des structures qui au final, en fonction de la nature des substituants qu'elles portent, pourraient conduire à de nouveaux composés bioactifs ayant des activités similaires ou supérieures au produit naturel ou leurs dérivés issus du produit naturel.

La synthèse de la structure de l'aleurodiscal est dans une phase critique puisqu'il ne reste plus qu'une étape pour accéder au motif carboné complet (étape clé de la cascade et électrocyclisation).

Une structure polycyclique apparentée à la brianthéïne (ci-dessus) a été obtenue suite à une cascade réactionnelle catalysée par le palladium.

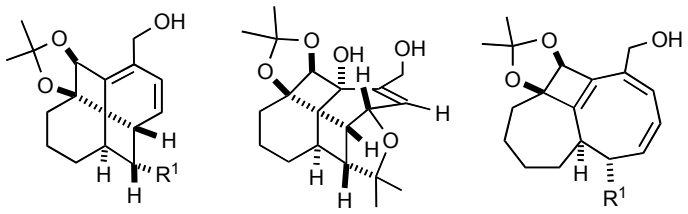


B- Méthodologie de synthèse autour de la réaction de cyclocarbopallation 4-exo-dig pour la synthèse de molécules polycycliques de structures complexes non-naturelles : les fenestradiènes, fenestrènes, cyclooctatriènes et leur dérivés (Jean Suffert)

Objectifs scientifiques :

L'utilisation de la réaction de cyclocarbopalladation peut-elle donner lieu à la création de nouvelles liaisons C-C pour la synthèse de différentes structures polycycliques complexes? La faisabilité de la réaction de cyclisation 4-*exo*-dig est contraire aux règles éditées par Baldwin et donc ne devrait pas pouvoir se faire dans le cas de l'utilisation d'une « chimie classique ».

Pour détourner ce type d'interdiction, nous nous intéressons à la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse autour de processus catalytiques de chimie organométallique pouvant permettre un accès à des systèmes cycliques présents dans un certain nombre de molécules naturelles. Nous développons ainsi des réactions de cyclisation basées sur la réaction de cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig (le palladium est ici le métal qui permet de transgresser cette règle) pour élaborer des molécules complexes en une seule étape comme le montre le schéma ci-dessous.



Ces différents polycycles de structures complexes sont préparés dans des conditions dites « one pot », et sont impossibles à synthétiser par des voies de synthèse classiques n'utilisant pas de métaux de transition. C'est ainsi que nous avons synthétisé pour la première fois des édifices moléculaires très rigides de la famille des fenestranes : les [6.4.6.4] fenestradiènes, comportant un carbone central doublement ponté spirannique (Schéma ci-dessus).

Au-delà d'une approche initiale purement fondamentale, nous nous focalisons sur la recherche d'activités biologiques potentielles des composés synthétisés et également sur des études théoriques sur la stabilité de molécules comportant un tel carbone tétraédrique déformé et d'une grande rigidité.

Stratégie mise en jeu :

Utilisation de métaux de transition pour mettre au point des réactions en cascade : Réaction cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, électrocyclisation, réaction de Sonogashira, réaction de type Heck, réaction de Suzuki.

Combiner ces types de réactions pour obtenir des molécules complexes en un minimum d'étape à partir de substrats simples d'accès.

Principaux résultats obtenus :

Mise au point d'une cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, semi-hydrogénation, électrocyclisation à 8 électrons π, puis à 6 électrons π, pour la synthèse de fenstradiènes, fénestrènes et cyclooctatriènes.

Mise au point d'une cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, réaction de Sonogashira ou Suzuki pour la synthèse de triéneyne.

Mise au point d'une seconde approche d'une cascade cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, réaction de Sonogashira, alcynylation, électrocyclisation à 8 électrons π, puis à 6 électrons π,

pour la synthèse one pot de fenestradiènes, fenestrène et cyclooctatriènes fonctionnalisés. Compréhension des états de transition de ces réactions et des mécanismes réactionnels.
Six composés présentent un potentiel pro-apoptotique sur deux lignées cellulaires cancéreuses humaines dont une résistante.

Thème 2 : Hydroformylation : Utilisation de la réaction d'hydroformylation pour la synthèse d'hétérocycles. Synthèse d'hétérocycles azotés par économie d'étapes et d'atomes en réaction domino (André Mann).

Responsable scientifique : André Mann
Collaborations internes : aucune
Collaborations externes : Maurizio Taddei (*Sienne, Italie*)
Financement : Prestwick Chemical : 28800 €

Objectifs scientifiques :
Nous souhaitions ici développer l'utilisation de la réaction d'hydroformylation pour la synthèse d'hétérocycles. En nous appuyant sur les résultats préliminaires obtenus lors du dernier quadriennal nous avons mis au point des synthèses d'hétérocycles azotés utilisant les concepts économie d'étapes et d'atomes *via* des réactions domino.
1. Les conditions réactionnelles propres à l'hydroformylation (CO, H_2, additifs, ligands, métal) sont-elles applicables à des substrats polyfonctionnels et permettent-elles des réactions domino ?
2. Construire des substrats destinés à subir l'hydroformylation et des séquences domino permettant l'accès à des molécules naturelles ou à des biomolécules.

Stratégie mise en jeu :
Au niveau industriel, l'hydroformylation est la réaction majeure en catalyse homogène, mais très peu utilisée au niveau académique malgré un potentiel énorme. Notre objectif est l'élaboration de séquence synthétique où l'étape clé est une hydroformylation: création à partir d'un alcène d'une fonction aldéhyde qui enclencherait les réactions domino. Actuellement l'hydroformylation est en plein renouveau : recherche de nouveaux ligands, de nouveaux métaux, de la chiralité… Le domaine est compétitif, notre projet se situe pour le moment en pointe dans le domaine. Un des avantages : nos séquences pourraient être utilisées directement à l'échelle industrielle.

1. Nos premiers résultats ont montré que l'hydroformylation est une réaction robuste tolérant des conditions réactionnelles acides ou basiques avec des substrats polyfonctionnels. Elle est parfaitement adaptée à des séquences domino. Ainsi la séquence suivante (Schéma 1) hydroformylation-aza-Sakurai-hydroformylation a été réalisée.

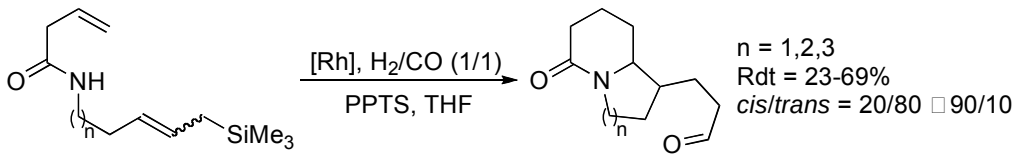


Schéma 1

2. Avec l'aide des micro-ondes nous avons réussi à ramener le temps de réaction de quelques heures à quelques minutes.
Les séquences domino avec des substrats contenant un allylsilane ont permis l'accès à des quinolizidinones en trois étapes.
3. La chiralité est apportée dans les composés par le phenylglycinol.

Il s'agit, avec une chimie assez simple, de construire des substrats possédant une double liaison et des fonctions nucléophiles capables soit de réagir directement avec l'aldéhyde formé soit avec un intermédiaire iminium (Schéma 2).
Nous avons également réalisé des réactions multi composantes en utilisant les deux gaz CO et H_2 comme réactifs à part entière. C'est ainsi que nous avons préparé des collections d'oxazolopiperidones et oxazolopiperidines. Ces composés disposant d'une fonction aminal ont été soumis à une série d'attaques nucléophiles pour obtenir des produits naturels ou des biomolécules (Schéma 3).

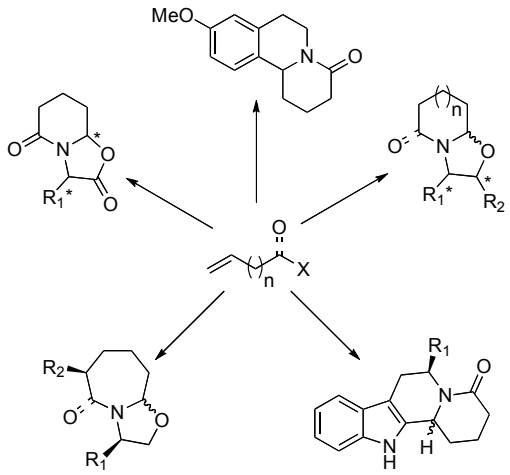


Schéma 2

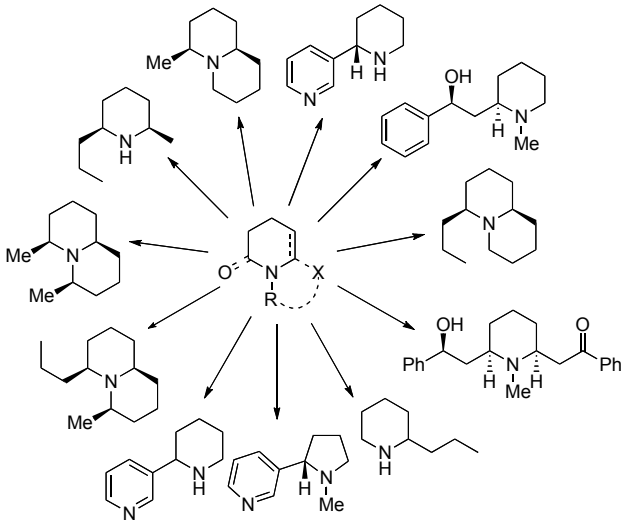
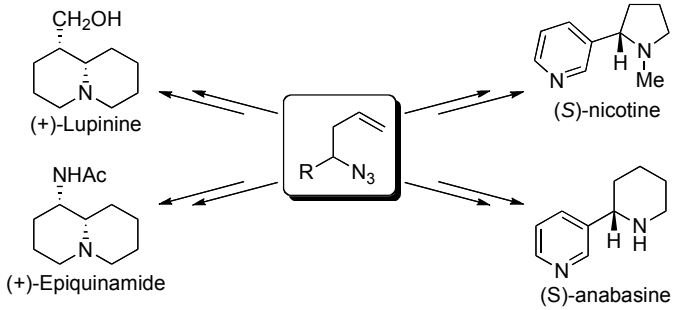
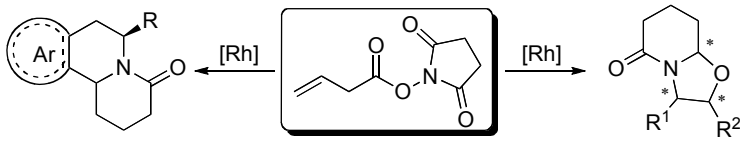


Schéma 3

Principaux résultats obtenus :
La mise en évidence de la tolérance de l'hydroformylation vis-à-vis de la fonction azide (*Org. Lett.* 2009, *11*, 261-264) nous a permis de réaliser les synthèses non-racémiques efficaces d'alcaloïdes pyrrolidiniques, pipéridiniques et quinolizidiniques. De plus, lors de ces synthèses une double cyclo-hydrocarbonylation a pu être développée (*Org. Lett*. 2010, *12*, 528-531).



La conception d'une réaction domino déclenchée par l'hydroformylation permettant l'accès à des plateformes moléculaires complexes (*Chem. Eur. J*. **2008**, *14*, 10938-10948) nous a conduits à envisager une réaction quatre-composants (oléfine/dihydrogène/ monoxyde de carbone/bis-nucléophile) permettant en une étape la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée (*Org. Lett*. **2009**, *11*, 5314-5317).



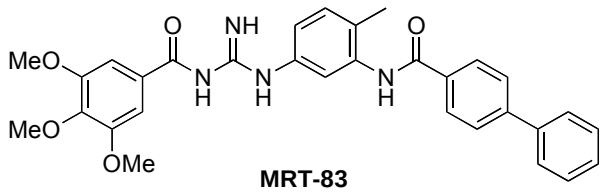
Thème 3 : Recherche de ligands pour la voie hedgehog (André Mann)

Responsable scientifique : André Mann, Nicolas Girard
Collaborations internes : aucune
Collaborations externes : Martial Ruat (*CNRS, Gif*), Maurizio Taddei (*Sienne, Italie*)
Financement : crédits récurents de l'UMR

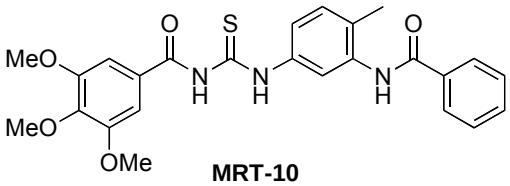
Objectifs scientifiques :
Il s'agit de trouver des ligands originaux de la voie hedgehog par le design, complété par la synthèse. Les outils chimiques pour intervenir sur les différentes étapes de la signalisation font encore défaut. Après avoir préparé des composés de référence nécessaires à l'identification de nouveaux ligands nous souhaitions synthétiser des analogues plus actifs. Pour l'instant, il existe quelques molécules agonistes ou antagonistes de la voie, mais beaucoup reste à faire pour comprendre le fonctionnement de ce système responsable de la croissance et du développement des tissus chez l'embryon. Les grandes sociétés pharmaceutiques sont des compétiteurs, caractériser la voie et trouver de ligands originaux seraient une avancée de premier ordre.

Stratégie mise en jeu :
Nous réalisons la synthèse de composés à partir de touche obtenue par criblage virtuel. La biologie est réalisée par le meilleur groupe français dans le domaine (Dr M. Ruat, Gif)
La création d'un pharmacophore nous a permis de faire un criblage in silico, puis de choisir une série de composés qui ont un grand potentiel chimique.

Principaux résultats obtenus :
Nous avons identifié un composé micromolaire, le MRT-10 une acylthiourée (Schéma 4) par criblage et sélection rationnelle, et l'optimisation par synthèse nous a conduit à une molécule antagoniste d'affinité nanomolaire MRT-83 une acylguanidine. De la même façon, nous avons identifié un agoniste l'AT 10 (une quinolone) de structure originale.



MRT-83



MRT-10

Schéma 4

Thème 4 : Pharmacochimie de produits naturels anticancéreux, les flavaglines (Laurent Desaubry).

Responsable scientifique : Laurent Désaubry
Collaborations externes : Dr Canan Nebigil (ESBS, Illkirch), Dr Catherine Tomasetto (IGBMC, Illkirch), Dr Christian Gaiddon (INSERM, Strasbourg), Dr Thierry Cresteil (ICSN, Gif-sur-Yvette), Pr Eric Raymond (Hôpital Beaujon, Clichy), Dr Etienne Hirsch (CRICM, Paris), Dr Min Li-Weber (DKFZ, Heidelberg, Allemagne), Pr Nahum Sonenberg (Université Mc Gill, Montréal, Canada), Pr Thomas Force (Université Thomas Jefferson, Phildadelphie, USA).
Financements : ARC, Oseo, Région Alsace.

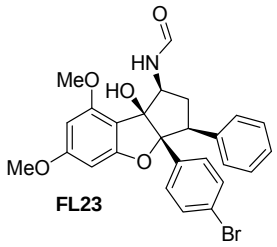
Objectifs scientifiques :
Les flavaglines sont des molécules d'origine végétale qui présentent une forte activité cytostatique par un mécanisme inconnu. Cet effet est spécifique des cellules tumorales.

Les anthracyclines sont des médicaments anticancéreux qui présentent une très forte cardiotoxicité cardiaque irréversible. Nous avons montré que les flavaglines diminuent les effets cardiotoxiques des anthracyclines tout en augmentant leurs effets cytotoxiques sur les cellules cancéreuses.

Notre premier objectif était de synthétiser des dérivés et analogues des flavaglines pour établir les requis structuraux nécessaires à l'activité cardioprotectrice et anticancéreuse des flavaglines et identifier des molécules qui présentent des propriétés pharmacologiques in *vivo* supérieures à celles des produits naturels. Un autre objectif était de synthétiser des outils chimiques pour déterminer la cible moléculaire et le mécanisme d'action de ces composés.

Stratégie mise en jeu :
Comme précédemment, la conception de chaque nouvelle génération de molécules sera basée sur les résultats pharmacologiques observés avec la génération précédente, selon une démarche classique en pharmacochimie.

Principaux résultats obtenus :
Nous avons caractérisé les requis structuraux des flavaglines pour leurs activités anticancéreuses et cardioprotectrices. Nous avons montré que ces composés protègent également les neurones des effets neuurotoxiques d'un autre médicament très utilisé en chimiothérapie anticancéreuse : le cisplatine. Ces travaux ont permis d'identifier de nouvelles molécules qui présentent des effets pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* qui sont supérieurs à ceux des flavaglines naturelles. Ce travail a fait l'objet de 2 brevets.



FL23

Exemple de flavagline originale présentant une activité anticancéreuse *in vivo* supérieure à celle des flavaglines naturelles.

Nous avons conçu et synthétisé un ligand de chromatographie qui a permis à l'équipe du Dr Li-Weber au centre Allemand de Recherche sur le Cancer (DKFZ) d'identifier la cible moléculaire des flavaglines. Il s'agit d'une protéine qui est impliquée dans le contrôle de la régulation de la transcription ainsi que de l'apoptose et du métabolisme. Un contrat de confidentialité avec le DKFZ nous empêche de communiquer l'identité de cette protéine. Différentes équipes avec lesquelles nous collaborons sont en train d'examiner comment la liaison des flavaglines à cette cible induit conduit aux effets pharmacologiques observés, ce qui a déjà permis de découvrir de nouvelles voies de signalisation cellulaire impliquées dans le contrôle de la survie et de la mort cellulaire.

Conclusion générale
Dans le domaine de la cyclocarbopalladation 4-*exo* dig des résultats significatifs ont été obtenus pour la préparation de nouveaux châssis moléculaires possédant des structures sans précédent. Ces composés sont également accessibles par une cascade cyclocarbo-palladation 4-*exo*-dig/ Sonogashira /alcylination /électrocyclisation à 8e π/ électrocyclisation à 6e π, qui est encore plus efficace que la réaction originale. Cette méthodologie a aussi permis d'accéder en un minimum de 8 étapes à des analogues de la famille des taxanes par une suite réactionnelle en cascade totalement nouvelle.
L'utilisation innovante de l'hydroformylation comme réaction clé dans la synthèse de composés naturels ou de châssis moléculaires s'est révélée particulièrement efficace. En effet, nous avons pu mettre en évidence sa robustesse face à des conditions réactionnelles drastiques. Employée comme réaction déclenchant un processus domino, elle nous a permis l'accès à des structures chimiques originales hautement fonctionnalisées.

Le criblage *in silico* basé sur le choix d'un pharmacophore obtenu par analogie structurale d'antagonistes connus de la voie *Sonic Hedgehog*, nous a conduits à la mise en évidence d'une nouvelle famille de molécules possédant un squelette original. Une optimisation *via* la synthèse chimique a permis d'améliorer l'activité des molécules *lead* précédemment obtenues.
Par ailleurs, la cardiotoxicité des anthracyclines et la neurotoxicité du cisplatine représentent des problèmes majeurs en chimiothérapie anticancéreuse. La recherche de médicaments susceptibles de limiter ces effets secondaires constitue un important domaine d'investigation au niveau international et nos travaux apportent des solutions originales prometteuses à ces problèmes de santé publique. Non seulement nous avons identifié des candidats précliniques pour prévenir les effets secondaires des chimiothérapies, mais nos travaux ont permis de découvrir des nouvelles voies de signalisation cellulaire impliquées dans le contrôle de l'apoptose et de la résistance aux stress.

Autres activités de l'équipe

Enseignement et formation par la recherche :
Notre équipe était composée durant le dernier quadriennal d'un enseignant-chercheur (Nicolas Girard) effectuant une charge statutaire d'enseignement à l'IUT de chimie de Strasbourg et de quatre chercheurs CNRS. Depuis plusieurs années Jean Suffert (DR2) dispense des cours au niveau M1 dans le Master Chimie Moléculaire et Supramoléculaire de l'Université de Strasbourg (Métaux en synthèse organique, 8 h de 2007 à 2009, 24 h de 2010-2011). Le Dr Laurent Désaubry (CR1, HDR) effectue un enseignement en Master M2 (cours de Synthèse totale des produits naturels 10h/an). Le Dr Nicolas Girard (MdC) effectue son enseignement à l'IUT Robert Schuman d'Illkirch en TP, TD, et cours de chimie organique (192 heures + ~90 heures supplémentaires/an). Il participe aussi Master 1 Chimie à un enseignement de cours de chimie hétérocyclique, 6h/an)
Nous avons accueilli 13 stagiaires (3 Master 2, 3 Master 1, 1L3, 4 IUT, 2 pharmaciens, 1 stage 1ère année thèse étudiant japonais) et formé 6 doctorants pour la période 2007-2011.

Valorisation :
Notre équipe est à l'origine de 6 brevets depuis 2008 mais ne se fixe pas comme priorité de valoriser obligatoirement les résultats de nos recherches. Cela reste une opportunité que nous saisissons dès que nous pressentons que nos travaux peuvent avoir des retombées industrielles.

Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique :
Le Dr Laurent Desaubry a participé à la Fête de la Science Edition 2011.

Responsabilités collectives :
Notre équipe organise depuis plusieurs années des événements de portée Internationale et Nationale qui ont toujours été particulièrement appréciés par tous les intervenants et participants. Ainsi Jean Suffert été Président du Comité d'Organisation de plusieurs manifestations en chimie organique :

- **Chairman** du 5th Asian-European Symposium on Efficient Metal Mediated Organic Synthesis (2008)
- **Co-Chairman** du French American Chemical Society FACS 12 (2008)
- **Président** du Comité d'Organisation du GECO 50 (2009)
- **Co-Chairman** du French American Chemical Society Symposium FACS 13

Il a également été membre organisateur de plusieurs manifestations nationales et internationales :

- Membre Organisateur du GECO 48 (2007)
- Membre Organisateur du GECO 49 (2008)
- Membre Organisateur du GECO 51 (2010)
- **Vice-chairman de la Gordon Research Conference**, Organic reactions and Processes (Boston 2011)

Jean Suffert a également participé à l'évaluation des enseignants-chercheurs ou de structures en tant qu'élu au CNU 32ème section ou comme expert.

- Membre élu de la Commission Nationale Universitaire (CNU) 32ème section (élu en 2008).
- Président du Comité d'Audit AERES pour l'École Doctorale de Rouen 2007
- Membre du Comité d'Audit AERES, UMR 8182, (ICMMO) 2008
- Membre du Comité d'Audit AERES, CEA Saclay, 2010
- Membre du Comité d'Audit AERES, UMR6014, Rouen, (COBRA), 2010
- Membre du Comité d'Audit AERES, UMR-6502 et EA-4253, Caen, 2010
- Membre du Comité d'Audit AERES, UMR 6001, Nice, 2010

Le Dr Gaelle Blond a été **coorganisatrice** de toutes les manifestations organisées par l'équipe (Asie-Europe, FACS et GECO 50) et a également été en charge de la mise en place des sites Web de ces manifestations. Elle est actuellement **trésorière** du GECO (Groupe d'Etude de Chimie Organique) depuis 2010. Elle a participé en tant que coorganisatrice aux Journées Campus d'Illkirch depuis 2008. Elle est administrateur du parc informatique de l'équipe depuis son arrivée au laboratoire en 2006.
Le Dr Laurent Desaubry a été coorganisateur du 2ème Mini Symposium international intitulé « GPCR signaling and cardiovascular function » tenu les 13 et 14 Octobre 2008 à l'Ecole Supérieure de Biotechnologie de Strasbourg.
Le Dr Nicolas Girard a été coorganisateur du congrès SCF Grand-Est 6 (2010) qui a eu lieu à Illkirch-Graffenstaden.

Prix et distinctions :

Deux doctorantes de l'équipe ont obtenu le Prix de la Meilleure Communication Orale aux Journées Campus d'Illkirch

- Catherine Hulot (2008), « A Unique Step Economical Synthesis of [4.6.4.6]Fenestradienes and [4.6.4.6]Fenestrenes based on an 8π-6π-Cyclization-Oxidation Cascade»
- Acétou Siby (2011), « A new palladium catalyzed cascade : 4-*exo*-dig cyclocarbopalladation reaction followed by Suzuki-Miyaura or Sonogashira cross coupling »

Auto-évaluation

Positionnement national et international :

Notre équipe développe des méthodes originales reconnues par la communauté des chimistes organiciens au niveau national. Il n'y a que peu de groupes en France travaillant dans le domaine des cascades réactionnelles complexes. L'expertise du groupe de Jean Suffert dans ce domaine a permis la publication d'articles dans des journaux de tout premier rang à très haut facteur d'impact. Au niveau international nos travaux sur les cascades au palladium conduisant à une nouvelle famille de fenestrènes et fenestradiènes ont été remarqués par notre communauté et ont conduit à un article dans Chemical & Engineering

News. Les méthodologies de synthèse développées par le groupe dirigé par André Mann ainsi que notre travail pharmacochimique sur la voie de signalisation *Sonic Hedgehog* sont à la pointe au niveau national. Par contre, les moyens limités dont dispose notre laboratoire, ainsi que la forte compétitivité des sujets étudiés ne nous permettent pas d'avoir une avance significative au niveau international. Le groupe de L. Désaubry a contribué ces dernières années de façon significative à établir les RSA des flavaglines pour leurs activités anticancéreuses. Dans le cadre de ses collaborations, ils ont été les premiers à démontrer leur activité pour potentialiser les effets des chimiothérapies anticancéreuses tout en réduisant leurs effets secondaires. C'est également la seule équipe, avec nos partenaires, à proposer de nouveaux agonistes non-peptidiques des récepteurs à la prokinéticine. Ces derniers résultats vont amener des publications dans des journaux de pharmacochimie de grande notoriété et permettre notre positionnement dans cet axe de recherche.

Choix des thèmes de recherche :

L'économie d'étapes (et d'atomes) est sans conteste une préoccupation redondante de la chimie organique moderne. Les thèmes développés dans cette direction ont été déterminés afin de trouver des solutions efficaces pour construire de nouveaux édifices moléculaires originaux ou difficiles d'accès par une chimie plus conventionnelle. Ainsi la chimie du palladium et du rhodium est encore loin d'avoir apporté toutes les solutions à ce problème d 'économie d'étapes et reste très compétitive. Notre choix est conforté chaque jour lorsqu'on parcoure la littérature qui offre d'autres alternatives utilisant la chimie organométallique pour la synthèse de molécules exotiques. Ainsi le choix d'utiliser la cyclocarbopalladation 4-*exo*-dig, comme déclencheur de réactions en cascade, s'est révélé particulièrement judicieux pour accéder à une complexité moléculaire remarquable.
Dans cette même optique, les thèmes de recherche axés sur l'hydroformylation permettent le développement de réactions *domino* extrêmement efficaces qui permettent de respecter les concepts d'économies d'atomes et d'étapes. Par ailleurs, nous cherchons à démontrer l'intérêt de ces méthodologies en effectuant des synthèses expéditives d'alcaloïdes d'intérêts. Au niveau pharmacochimique, la compréhension de l'activation de la voie *Sonic Hedgehog* représente un enjeu majeur pour le développement de nouvelles cibles pharmacologiques contre le cancer. Concernant les flavaglines et la prokinéticine, ces thèmes ont été choisis pour leur originalité et leur potentiel thérapeutique pour traiter les cancers et les affections cardiovasculaires qui représentent les deux premières causes de mortalité dans le monde.

Evolutions et leur motivation :

Avec le palladium nous continuons à explorer les réactions en cascade déclenchées par la réaction 4-*exo*-dig et à élargir nos champs d'investigation à des molécules de plus en plus complexes et de nouveaux châssis moléculaires possédant des propriétés biologiques. De nouvelles perspectives d'utiliser l'or comme déclencheur d'autres cascades se présentent et seront explorées. Avec le rhodium, nous cherchons à combiner la réaction d'hydroformylation à des séquences en cascades toujours plus complexes de manière à apporter de la diversité moléculaire en un minimum d'étapes. La compréhension de la voie de signalisation *Sonic Hedgehog* passe par la connaissance des interactions existantes entre le récepteur *Smoothened* et ses substrats. Un travail de modulation structurale sur nos substrats les plus puissants doit nous permettre d'effectuer des avancées cruciales en ce sens.
En ce qui concerne le flavaglines, l'objectif est d'identifier des candidats médicaments pour améliorer les traitements des cancers et des affections cardiaques. Ce projet sera effectué de manière intégrative avec des biologistes et des cliniciens Français et Américains experts en recherche translationnelle.

Indicateurs :

Bilan Quantitatif :

	2003-2006	2007-2011
Nombre de publications	29	31
Facteur d'impact moyen	3,83	4,97
Brevets	0	6
Conférences et séminaires	25	32
Thèses	4	6
ANR financées	0	1
Autres AAP	1	6

Analyse des moyens de l'équipe

Moyens humains et personnels et évolution au cours du quadriennal

Caractérisation des personnels

En fin de quadriennal, la situation est la suivante :
Actifs en recherche : 2 Directeurs de recherche (CNRS), 2 Chargés de Recherche, 1 Maître de Conférences, 1 Assistante Ingénieur CNRS.
Nicolas Girard, Maître de Conférences à l'IUT d'Illkirch est impliqué bien au-delà de sa charge statutaire d'enseignement (192 h équiv. TD + 90 h équiv. TD).

Ressources humaines

Il n'y a eu que peu de mouvement au sein de notre équipe pendant ce quadriennal.
Arrivées : En début de quadriennal, en septembre 2007, le Dr Nicolas Girard, Maître de Conférences à l'IUT Département Chimie, a rejoint notre équipe.
Départs : Le Dr André Mann, Directeur de Recherche au CNRS va faire valoir ses droits à la retraite au 1er janvier 2012.
Recrutements : Nos chercheurs et enseignants-chercheurs en chimie, sont en sous-nombre par rapport aux charges nécessaires actuelles de l'équipe. Malgré nos demandes, nous n'avons pas réussi à obtenir de poste ni d'enseignants-chercheurs, ni de chargé de recherche au CNRS.

Crédits

	2007	2008	2009	2010
Crédits récurrents				
CNRS	15011	19600	16200	17609
Université de Strasbourg	12183	16400	17913	18853
TOTAL RECURRENT	**27194**	**36000**	**34113**	**36462**
Contrats industriels	7500	13500	13500	6000
Contrats institutionnels	9770	61260	223763	245749
TOTAL CONTRATS	**17270**	**74760**	**237263**	**251749**
% récurrent/contrat	61,15%	32,50%	14,37%	12,65%

Financements obtenus 2007-2011 :

- ANR et autres appels à projets publics :

J. Suffert

- *ANR (2009 - 2011)* *417166 €*
  « DigEcoMol : The 4-exo-dig reaction : a powerful solution to step economy and molecular complexity in the synthesis of highly complex polycycles »

A. Mann

- *Inca (2007 – 2008)* *16030 €*
  « Evaluation de l'efficacité d'antagonistes de la voie Hedeghog dans le traitement des carcinomes basocellulaires associés au Syndrome de Gorlin »

L. Désaubry

- *Conectus/Anvar (2008 - 2009)* *47614 €*
  « Développement de nouvelles drogues cardioprotectrices »
- *OSEO (2009 – 2012)* *81000 €*
  « Deuxième phase du projet Cardioprotect »
- *FRM Appel à Projets Jeunes Chercheurs (2011)* *15000 €*

- Contrats industriels :

A. Mann

- *Novalyst Discovery Accompagnement bourse Cifre (2007 - 2009)* *22500 €*
  "Développement de structures hétérocycliques originales. Valorisation des molécules pour la synthèse de nouvelles familles de ligands dopaminergiques »

- Convention de Consultance :

A. Mann

- *Prestwick Chemical (2008 - 2011)* *24000 €*
  « Synthèse organique et chimie thérapeutique »

- Subventions

L. Désaubry

- *ARC (2007 – 2009)* *50000 €*
- *Bourse Post-doctorale ARC (2009 - 2011)* *126000 €*
- *Bourse Post-doctorale Région (2010 - 2011)* *42000 €*

II.3.2. Organigramme fonctionnel détaillé

La gestion et le suivi des différents thèmes de recherche sont effectués indépendamment par les trois chefs de groupe, André Mann, Jean Suffert et Laurent Désaubry. André Mann (AM) est secondé dans toutes ses tâches par Nicolas Girard (NG) et Jean Suffert (JS) par Gaëlle Blond (GB). L'équipe est constituée intégralement de chimistes organiciens.

	AM	NG	JS	GB	LD
Réaction de cyclisation 4-exo dig					
Hydroformylation					
Voie Hedgehog					
Anticancéreux et flavaglines					

Répartition des responsabilités par thématique 100% 75% 50% 25%

II.3.3. Liste des publications et productions (Voir liste de l'Unité)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 31
  Les articles ACL84 et ACL87 sont des publications inter-équipes
- Brevets : 6
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 3
- Communications avec actes dans un congrès international : 2
- Communications avec actes dans un congrès national : 8
- Communications orales sans actes dans un congrès international ou national : 5
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 21
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 1
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 30
- Organisation de colloques nationaux et internationaux: 6

II.4. EQUIPE N°4

Nom de l'Equipe : CHEMOGENOMIQUE STRUCTURALE

Responsable de l'Equipe :

- Didier ROGNAN (DR1 CNRS)

Composition de l'Equipe :

- Permanents :
  Didier Rognan (DR)
  Bernard Spiess (PR)
  Esther Kellenberger (MC)
  Clarisse Maechling (MC)
  Nassera Tounsi (MC)

- Non-permanents :
  Jamel Meslamani (doctorant), Anne-Marie Ray (doctorante), Jérémy Desaphy (doctorant), Gwo-Yu Chuang (Post-doc), Vladimir Chupakhin (Post-doc), Astrid Vaudaine (CDD Ingénieur), Caterina Barillari (Post-doc), Bernard Coupez (Post-doc), Chris De Graaf (Post-doc), Jérôme Hert (Post-doc)

FICHE RESUME

1- Problèmes scientifiques abordés

Notre Equipe se situe à l'interface de diverses disciplines (Chimie, Biologie, Informatique) et a pour but de rationaliser et d'accélérer l'identification de molécules bioactives dans deux buts bien précis: (i) fournir des sondes biochimiques et pharmacologiques permettant d'étudier une protéine cible et son implication dans des contextes pathologiques, (ii) proposer des touches au chimiste médicinal afin d'en améliorer les propriétés (efficacité, sélectivité)

2 – Stratégie adoptée

Les moyens mis en jeu sont de deux ordres et mutuellement complémentaires:

- Développer de nouveaux algorithmes en chem- et bioinformatiques afin de mieux décrire l'espace chimique des ligands, l'espace biologique des cibles et l'espace protéine-ligand. Nous nous sommes particulièrement attachés à développer des nouveaux outils chémogénomiques permettant de prédire la liaison de milliers de ligands à des milliers de cibles d'intérêt thérapeutique
- Appliquer les méthodes de criblage virtuel développées au laboratoire afin d'identifier de nouveaux ligands pour des cibles thérapeutiques innovantes.

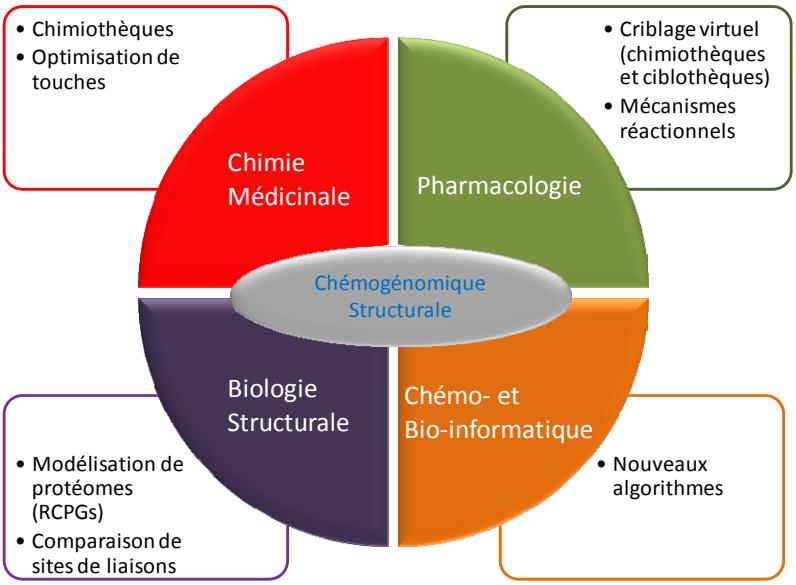
3 – Principaux résultats obtenus

- Développement d'une fonction de score de docking (IFP) basée sur la topologie des interactions protéine-ligand, distribuée à de nombreux groupes académiques et compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, Solvay, Servier)
- Développement d'un algorithme permettant la génération automatique de pharmacophore (HS-Pharm) à partir de la structure 3-D d'un site actif.
- Mise au point de méthodes de comparaison de sites actifs de protéines (SiteAlign, FuzCav) ayant permis l'identification d'une cible secondaire (synapsine-1) pour certains inhibiteurs de protéine kinase
- Développement d'une méthode de criblage chémogénomique (PLFP) utilisant un descripteur d'interaction protéine-ligand, ayant conduit à l'identification de ligands du récepteur de l'oxytocine
- Découverte de molécules actives par criblage virtuel de diverses cibles d'intérêt thérapeutique (récepteur CCR5, récepteur TrkB, Protéine PrPsc du prion, NAD+ glycohydrolase du schistozome) dont certaines sont en développement précliniques: ANA-12 (antidépresseur et anxiolytique), A6 (anti-prion).
- Identification des mécanismes inframoléculaires de protonation et déprotonation de la norbadione A, un pigment naturel complexant du césium.

II.4.1. Rapport scientifique de l'équipe

Activités scientifiques de l'équipe

Notre activité s'articule autour de quatre piliers correspondants à autant d'interfaces avec nos partenaires privilégiés. En fonction des projets décrits ci-dessous, un seul voire les quatre volets sont mis en jeu dans des programmes de recherche purement académique (70% des projets) ou en collaboration avec l'industrie pharmaceutique (30 %). Il est à noter qu'environ 50 % de nos projets requièrent le développement de nouveaux outils (bases de données, descripteurs moléculaires, algorithmes) nous permettant ainsi de concilier originalité et compétitivité



Thème1 : Criblage virtuel de chimiothèques et de ciblothèques

Responsable scientifique : Didier Rognan et Esther Kellenberger
Collaborations internes : Marcel Hibert, André Mann
Collaborations externes : Igor Shamovsky (AstraZeneca, Lund, Suède), Chris Kruse (Solvay Pharmaceuticals, Wesp, Pay-Bas), Jean-Michel Verdier (Inserm U710, Université Montpellier 2), Joël Prémont (Centre de Psychiatrie et Neurosciences, UMR-894 INSERM/Université Paris Descartes), Maxime Cazorla (Université de Columbia, New York), Ramaroson Andriantsitohaina (INSERM, U771, CNRS UMR, 6214, Université d'Angers)
Financements : Contrat Européen, Contrats industriels, AFM, ANR, ARC

Objectifs scientifiques :
Notre Equipe a été pionnière en Europe dans la mise au point et l'utilisation de méthodes de criblage virtuel à des fins d'identification de molécules bioactives. Nous continuons ainsi à innover de nouvelles méthodes répondant à des besoins précis non couverts par les principaux éditeurs de logiciels de modélisation. Le plus souvent, ces besoins surviennent au chemin d'un projet de recherche appliqué nous amenant à considérer des développements méthodologiques.

Stratégies mise en jeu :
- *Développement de nos propres chimiothèques et ciblothèques électroniques*
- *Mise au point d'une fonction de score topologique pour docking*

Principaux résultats obtenus :

- *Développement de chimiothèques et ciblothèques*

L'utilisation de criblage virtuel à des fins d'identification de touches nécessite la mise au point et l'actualisation permanente de bases de données moléculaires (chimiothèques, ciblothèques). Nous avons ainsi développé et maintenons trois bases de données à des fins diverses:

- Bioinfo-DB (http://bioinfo-pharma.u-strasbg.fr/bioinfo): catalogue de 2,8 millions molécules 'drug-like' commercialement disponibles (en poudre) auprès d'une trentaine de fournisseurs et sélectionnées par nos soins (> 100 filtres). Cette chimiothèque est criblée systématiquement lors de toutes nos campagnes de criblage virtuel
- e-réactifs (http://cheminfo.u-strasbg.fr:8080/reactifs/): Nous avons entrepris d'archiver la totalité des réactifs utilisés par les chimistes de l'UMR 7200. Cette base de données regroupe aujourd'hui 7348 réactifs interrogeables en intranet par divers champs (structure, formule brute, fournisseur, disponibilité, lieu de stockage, risques toxiques, consignes d'utilisation)
- sc-PDB (http://bioinfo-pharma.u-strasbg.fr/scPDB): la Banque sc-PDB[1,2] est un sous-ensemble de la Protein DataBank (PDB)ou ne figurent que des complexes protéine-ligand droguables. Ce portail peut être interrogé par des requêtes simples portant soit sur des critères chimiques (ligands, châssis moléculaire) soit sur des critères biologiques (protéines cibles). La base sc-PDB est utilisée par de nombreux groupes et reçoit de l'ordre de 200 requêtes par mois venant du monde entier. Elle a été utilisée dans différentes publications pour diverses applications : docking moléculaire [3-7], prédire, analyser et comparer des sites de liaison protéine-ligand [8-10], définir des requêtes pharmacophoriques à partir de la simple structure d'une cavité protéique [11], identifier des règles structurales liant l'évolution des protéines à celles de leurs ligands [12].

- *Développement d'une fonction de score topologique (IFP)*

Un des problèmes majeurs du docking est la faiblesse des fonctions de score permettant de prioriser les poses possibles d'un ligand, mais aussi de prioriser les touches virtuelles à l'expérimentation. Nous avons ainsi développé une nouvelle fonction de score topologique faisant appel au concept d'empreinte d'interaction (IFP). A partir de coordonnées cartésiennes d'un complexe protéine-ligand, un vecteur de bits est créé afin de répertorier de manière uniforme les interactions moléculaires développées par le ligand avec un site de liaison. Partant du principe qu'une touche virtuelle risque d'être un vrai positif si elle vérifie les mêmes interactions avec les mêmes acides aminés d'un site actif que celles développées par un ligand de référence, notre fonction de score n'évalue plus l'énergie d'interaction protéine-ligand mais la similarité (mesurée par le coefficient de Tanimoto) de l'empreinte d'interaction avec l'empreinte de référence. Appliqué à divers jeux de complexes protéine-ligand de structure connue, notre fonction de score s'est avérée bien plus précise que n'importe quelle fonction de score énergétique. Nous avons pu appliquer cette stratégie pour la première fois avec succès au docking de fragments (ligands de petits poids moléculaire) et de châssis moléculaires [4].

La fonction de score IFP est utilisée par nous-mêmes et d'autres groupes pour analyser, filtrer et sélectionner des poses de docking. Elle a montré son efficacité pour prédire des interactions protéine-ligand[13-15] et sélectionner des touches lors de criblage virtuel par docking[16-18]. Le logiciel permettant de calculer et comparer les IFPs a été distribué en accès libre à de nombreux groupes académiques et compagnies pharmaceutiques (AstraZeneca, Solvay, Servier)

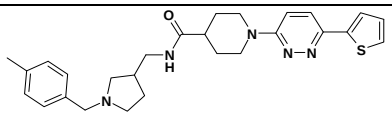
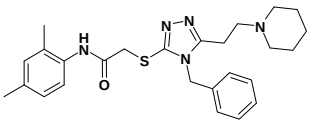
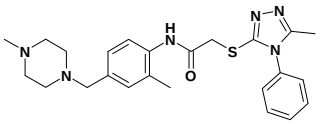
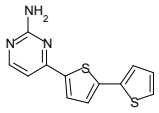
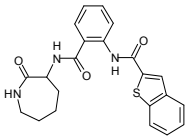
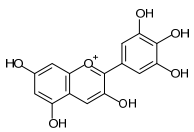
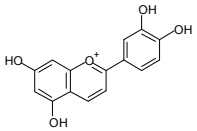
- *Génération automatique de pharmacophores à partir de la structure 3-D de sites actifs (HS-Pharm)*

Parmi les méthodes de criblage virtuel de chimiothèques, la recherche de molécules vérifiant un pharmacophore connu joue un rôle très important dans l'identification de touches actives. La détection de pharmacophore se fait soit à partir de séries de ligands connus d'une cible, ou mieux encore à partie de complexes cible-ligand co-cristallisés[19]. Il est toutefois difficile de prévoir un pharmacophore à partir de la simple structure 3-D d'un site actif du fait du trop grand nombre de combinaisons possibles. Afin de remédier à ce problème, nous avons conçu une méthode (HS-PHARM) permettant de générer automatiquement un pharmacophore à partie de n'importe quelle structure 3-D de site actif [11]. Le point clé de la méthode est la prédiction, par une machine d'apprentissage, des atomes du site actif susceptibles de fournir les points d'ancrage prioritaire ("hot spots") à un ligand. Ceci permet de réduire considérablement la complexité du pharmacophore en limitant ses éléments à un plus petit nombre et à des positions topologiquement complémentaires des points d'ancrage. La méthode a été appliquée pour déterminer un pharmacophore à partir de la structure cristallographique de trois cibles (récepteur β2 adrénergique, neuraminidase, cyclooxygenase-2) et utilisée pour discriminer inhibiteurs connus de molécules choisies aléatoirement. Les pharmacophores générés par HS-Pharm sont spécifiques et sélectifs de chaque structure, et permettent un enrichissement en actifs bien supérieur au docking moléculaire. Le logiciel a été licencié à la société AstraZeneca

- *Identification de ligands par criblage virtuel*

Durant ces quatre dernières années, nous avons identifié par criblage virtuel (docking moléculaire et recherche de similarité à des ligands connus) des ligands originaux de 5 cibles d'intérêt pharmaceutique (Tableau 1).

Tableau 1: Ligands identifiés par criblage virtuel (2007-2010)

Récepteur	**Structure**	**IC50**	**Application potentielle**
CCR5		3 μM	Antiviral
CCR5		2 μM	Antiviral
CCR5		1 μM	Antiviral
PrP^{SC}	 **A6**	5 μM	Anti-prion
TrkB	 **ANA-12**	45 nM	Anxiolytique, antidépresseur
ERα		< 10 μm	cardioprotecteur
SmNace		2.3 μM	Antiparasitaire

Nous avons pu ainsi identifier:

- les premiers agonistes non peptidiques du récepteur CCR5 de chimiokines[20] capables d'internaliser le récepteur et de le soustraire potentiellement à la reconnaissance par le virus du VIH;
- des stabilisateurs de la forme infectieuse PrP^{sc}de la protéine Prion favorisant de manière sélective la formation d'oligomères intermédiaires et empêchant leur participation à la génération de fibrilles amyloides[21]. Ces molécules diminuent significativement le caractère infectieux du prion dans des essais cellulaires et des homogénats de cerveaux. Les composés les plus actifs ont fait l'objet d'un dépôt de brevet (Demande de brevet européen N° 05.300463.6);
- le premier antagoniste plein du récepteur TrkB (ANA-12) démontrant des propriétés anxiolytiques et antidépressive in vivo chez la souris[22];
- la delphinidine (polyphénol du vin rouge) comme agoniste du récepteur alpha aux estrogènes, expliquant ainsi au niveau moléculaire les effets cardioprotecteurs d'une alimentation riche en polyphénol (paradoxe français)[13];
- des inhibiteurs de la protéine NACE de Schistozome, une NAD+ glycohydrolase située à la surface externe du parasite[23].

Principaux résultats obtenus :

- Mise en ligne de chimiothèques (Bioinfo-DB) et de ciblothèques (sc-PDB) utilisés par de nombreux groupes dans le monde, ou au service de nos chimistes de l'Unité (e-réactifs)
- Mise au point d'une fonction de score de docking (IFP) originale, et d'un programme automatisé de génération de pharmacophores à partir de structures d'apoprotéines
- Identification de molécules actives in vivo, basés sur des mécanismes d'action innovants, et présentant un potentiel thérapeutique indéniable dans le traitement de troubles de l'humeur (ANA-12: anxiété, dépression) et de protéinopathies (A6: maladie de Creutzfeld-Jacob)
- Explication moléculaire au paradoxe français (French paradox)

Thème 2 : Modélisation de récepteurs couplés aux Protéines G

Responsable scientifique : Didier Rognan
Collaborations internes : Marcel Hibert,
Collaborations externes : Jean-Luc Galzi (UMR7175-LC1, Illkirch), Bernard Mouillac, Gilles Guillon (Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier), Martial Ruat (CNRS UMR 9040, Gif/Yvette), C. Sylve (INSERM U426, Paris), Robert Dodd (ICSN, Gif/Yvette), Marc Parmentier (Université Libre de Bruxelles, Belgique), Igor Shamovsky (AstraZeneca, Lund, Suède), Dirk Tourwé (Université Libre de Bruxelles, Belgique), David Piwnica (CEREP, France), Fernando Arenzana-Seisdedos (Institut Pasteur, Paris)
Financements : PIR Innovation Thérapeutique (CNRS), Contrat Européen, ANR, Contrats industriels

Objectifs scientifiques :

Les RCPG constituent la principale famille de cibles thérapeutiques (30 % des médicaments sur le marché). La découverte de molécules actives faisant de plus en plus appel à des approches protéomiques globales, il est important de pouvoir rationaliser l'identification de ligands de RCPG en considérant l'ensemble de la famille (environ 370 récepteurs humains non-olfactifs). Une seule structure cristallographique à haute résolution étant disponible (rhodopsine bovine) à cette époque (il y a maintenant 6 structures de RCPG différents dans la PDB), concevoir de nouveaux ligands à partir de la structure des récepteurs cibles nécessitait la conception de modèles moléculaires tridimensionnels (3-D) aussi précis que possible.

Stratégie mise en jeu :

Nous utilisons notre propre programme de modélisation comparative (GPCRmod)[24] spécialement adapté à la modélisation de RCPG. Il utilise tous les structures cristallographiques disponibles (état activé ou inactivé) et présente l'avantage de choisir le support le plus proche possible de la cible à modéliser, puis de proposer des rotamères de chaînes latérales spécifique à chaque aminoacide en fonction de sa position dans l'une des sept hélices transmembranaires. Après raffinement de la structure initiale, un ligand est docké semi-automatiquement en fonction de toutes les données expérimentales possibles (relations structure-activité, mutagenèse dirigée)[25] et le complexe raffiné une seconde fois si besoin au moyen de simulation par dynamique moléculaire dans une bicouche lipidique hydratée. Le modèle final est challengé pour son aptitude à discriminer vrais ligand du récepteur étudié de molécules drug-like choisies aléatoirement (courbe ROC). Si c'est le cas, il est utilisé comme support pour effectuer soit un criblage virtuel soit proposer une validation expérimentale (synthèse de ligands marqués, mutagenèse, FRET, radioliaison, test fonctionnel)

Principaux résultats obtenus :

Des modèles 3-D de récepteurs (NK2, V1a, β2 adrénergique, mu, delta, CCR5, CCR8, CaSR, GPRC6A) obtenus par notre programme de modélisation comparative (GPCRmod) ont permis de répondre aux questions suivantes:

1) expliquer le mode de reconnaissance de ligands endogènes peptidiques à leurs récepteurs avec validation expérimentale par mutagenèse dirigée[26] et transfert d'énergie entre molécules fluorescences (FRET)[27] ;
2) enrichir par docking, la sélection d'agonistes pleins : la customisation de modèles de RCPG pour mimer un état d'activation initial du récepteur a été possible pour le récepteur adrénergique β2[16] et confirmée deux ans plus tard par les structures cristallographiques récentes du récepteur béta1 voisin en complexes avec divers agonistes pleins ou partiels[28].
3) expliquer le mode de liaison et la sélectivité vis-à-vis de récepteurs voisins : la sélectivité et les modes de liaisons d'une série de ligands opiacés aux récepteur mu et delta, ont été expliqués de manière rationnelle par docking de ligands plus ou moins sélectifs[29];
4) éviter la liaison à des cibles indésirables : le mode de liaison proposé pour une série chimique d'antagonistes du récepteur CCR8 de chimiokines à permis d'optimiser le profil de sélectivité vis-à-vis de l'anti-cible hERG[14];
5) déterminer l'architecture fonctionnelle du site de liaison d'un récepteur orphelin : Par proximité de leurs sites de liaisons transmembranaires, nous avons par exemple proposés que des régulateurs allostériques du récepteur senseur du calcium extracellulaire (CaSR) devraient également se lier au site allostérique transmembranaire du récepteur orphelin GPRC6A, hypothèse confirmée par mutagénèse dirigée et tests fonctionnels d'activation[30]
6) proposer les déterminants moléculaires de la reconnaissance du maraviroc (antiviral) au récepteur CCR5 des chimiokines[31]

Thème 3 : Développement de nouvelles méthodes de criblage chémogénomique

Responsable scientifique : Didier Rognan
Collaborations internes : Marcel Hibert,
Collaborations externes : Pascal Villa (UMS3286, Illkirch), Fabio Benfenati (Italian Institute of Technology, Milan, Italie)
Financements : PIR Innovation Thérapeutique (CNRS), Région Alsace, Fondation de la Recherche en Chimie (FRC) de Strasbourg

Objectifs scientifiques :

En 2008, D Rognan a souhaité changé le nom de l'Equipe en l'intitulant "Chémogénomique Structurale". Ce changement témoigne d'une orientation nouvelle des activités de l'équipe

vers la prédiction à haut débit de matrices d'interaction protéine-ligand. Au lieu de s'intéresser à l'interaction possible de ligands multiples à une cible unique (criblage virtuel classique), nous étendons le problème à la prédiction d'interaction de ligands multiples à des cibles multiples. Ceci est rendu possible par la disponibilité croissante de données expérimentales publiques ainsi que l'utilisation de machines d'apprentissage, ce qui représente une nouvelle orientation thématique pour notre groupe.

Stratégies mise en jeu :

- *Comparaisons de sites de liaisons protéiques*

Suivant le concept que des ligands similaires se lient à des sites de liaison protéiques similaires, il est possible de prédire ces associations par proximité à des ligands/sites connus. De ce fait, deux sites similaires ont une forte chance de partager les mêmes ligands. Si l'un d'entre eux a des ligands répertoriés et l'autre pas, il est facile de proposer des ligands pour le nouveau site d'intérêt. Il est donc important de développer des méthodes permettant de quantifier la similarité 3-D entres sites de liaisons, surtout en absence de similarité de séquence. Nous avons développés ces deux dernières années deux algorithmes (SiteAlign[8], FuzCav[9]) répondant à ces besoins.

A partir des coordonnées 3-D d'un site de liaison protéine-ligand, Site Align définit 8 descripteurs topologiques et physicochimiques qui sont projetés à partir des carbones-β des résidus du site vers un polyèdre discrétisé en 80 triangles et centré sur le site. L'information structurale 3-D est ainsi convertie en un vecteur 1-D de 640 entiers plus facilement manipulable. Cette représentation simplifiée procure de nombreux avantages à la méthode : (i) une distance normalisée entre deux sites de liaisons est facilement calculable par sommation des distances entres les 8 descripteurs, triangle à triangle ; (ii) un alignement structural 3-D entre deux protéines est facilement réalisable par simple rotation/translation d'une sphère dans son site autour d'une sphère/site référence immobile, le meilleur alignement étant celui minimisant la distance entre les deux empreintes de cavités ; (iii) une tolérance à des variations structurales est codée par la projection de descripteurs depuis un seul atome cβ de la chaîne latérale de chaque résidu indépendamment de l'orientation de cette dernière. SiteAlign a été et testé dans un certain nombre de conditions : mesurer la distance entre 356 paires de sites similaires afin de trouver un seuil de similarité robuste ; calculer la similarité croisée de membres d'une même famille de protéines, prédire les cibles de ligands connus pour leur permissivité de liaison. La méthode permet enfin de détecter des similarités entre sites de dimensions différentes[8]. Le logiciel SiteAlign est utilisé par une quinzaine de centres de recherches académiques, notamment des centres de génomique structurale.
La méthode précédemment décrite nécessite un alignement 3-D des sites à comparer, ce qui en ralentit le débit (environ 1 comparaison/min) et empêche la génération de matrices de distances complètes entre tous les sites de notre banque de sites actifs sc-PDB. De plus, un alignement imparfait pénalise le score de similarité obtenu. Nous avons donc implémenté un nouvel algorithme[9] complémentaire de SiteAlign dans un nouveau code (FuzCav) ne nécessitant pas d'alignement préalable. Ce nouveau descripteur enregistre les occurrences de tous les triplets de pharmacophores possibles à partir de 6 propriétés pharmacophoriques et 5 intervalles de distances possibles. La méthode est ultra-rapide (100 comparaisons par seconde), aussi précise en moyenne que SiteAlign sur quatre jeux de tests[9] et très complémentaire de cette dernière. Elle est particulièrement adaptée à la détection de similarité locale entre sous-poches de cavités différentes.

- *Comparaison d'empreintes protéine-ligand*

Nous avons mis au point un nouveau descripteur (PLFP) encodant à la fois des propriétés du ligand et celles de son site de liaison[32]. Le ligand est décrit par des clés structurales (clés MACCS publiques) tandis que le site de liaison est représenté par un vecteur de réels décrivant les propriétés pharmacophoriques des résidus le constituant. A partir de notre base de données regroupant 23 000 ligands non-peptidiques de RCPG se liant à 161 récepteurs

humains différents (sur les 364 de notre banque de données), nous avons pu ainsi générer un jeu de données regroupant 35 000 vrais complexes (associations ligand-récepteur répertoriés) et 670 000 faux complexes (associations ligand récepteur très improbables). Les descripteurs PLFP de ces 705 000 complexes ont été calculés, annotés en fonction de leur existence (vrai, faux) et utilisée par diverses machines d'apprentissage (machine à vecteurs supports, arbres de décision, inférence Bayesienne) pour distinguer les vrais complexes des faux, puis prédire de manière binaire (oui, non) l'association de n'importe quel nouveau ligand à n'importe lequel des 364 RCPG humains[32]. Nous avons appliqué cette nouvelle méthode de criblage virtuel à la recherche d'antagonistes non-peptidiques du récepteur de l'ocytocine.

Principaux résultats obtenus :

- Nous avons mis au point trois méthodes de criblage chémogénomique, deux portant sur la comparaison à haut débit de sites actifs (SIteAlign, FuzCav) et une criblant directement l'espace proteine-ligand (PLFP) par utilisation d'empreintes protéine-ligand concaténées.
- La comparaison systématique de sites actifs de la base sc-PDB par SiteAlign a permis d'identifier, par détection de similarité de sites actifs, une cible secondaire (synapsine I) régulant la libération de neuromédiateurs, pour certains inhibiteurs de protéine kinase[33]. De manière intéressante, nous avons pu montrer que la réaction croisée entre inhibiteurs de kinases et synapsine I est quantitativement liée à la similarité entre sites de liaisons de ces kinases et celui de la cible secondaire.
- La méthode de criblage chémogénomique PLFP a démontré un pouvoir significativement supérieur à d'autres méthodes de criblage virtuel (recherche de similarité, de pharmacophores) pour identifier de vrais antagonistes du récepteur de l'oxytocine[34].

Thème 4 : Etude inframoléculaire de molécules d'intérêt

Responsable scientifique : Bernard Spiess
Collaborations externes : Georges Wipff (Institut de Chimie, UMR 7177, Strasbourg), Eric Enifar (IBMC, UPR9002, Strasbourg)
Financements : ANR

Objectifs scientifiques :

Une interaction ligand-récepteur peut être modulée par les interactions intramoléculaires s'établissant au sein du ligand lui-même. Ces dernières sont particulièrement importantes pour les ligands polyfonctionnels comportant des groupements ionisés (carboxylates, phosphates, alcoolates ….). Des informations déterminantes sur les liaisons intramoléculaires et leur dynamique de formation peuvent être obtenues pour une molécule donnée en suivant, en fonction du pH, le signal caractéristique d'un atome engagé dans la liaison ou d'un atome proche affecté par cette liaison. Il est ainsi possible de caractériser, à partir de l'analyse d'une succession de signaux, les équilibres acido-basiques microscopiques qui définissent l'acidité ou la basicité intrinsèque d'une fonction. Cette approche qualifiée d'**inframoléculaire** se propose donc de suivre le comportement physico-chimique d'une fonction et non de la molécule dans sa globalité. Nous avons appliqué ce concept à l'étude des inositol-phosphates, mais également à d'autres familles de ligands phosphorylés ou non.

Principaux résultats obtenus :

- *Etude de la norbadione A et de composés apparentés.*

La norbadione A est un dérivé de l'acide pulvinique extrait la première fois de la cuticule du bolet bai. Ce pigment s'est révélé être responsable de la radioactivité élevée de ces champignons après l'accident du réacteur nucléaire de Tchernobyl. En collaboration avec le Prof. G. Wipff, nos investigations sur les propriétés conformationnelles de la NBA par des calculs de mécanique quantique et de dynamique moléculaire.[35] Les isomères Z et E des bras pulviniques sont comparés dans leurs états neutres (Pulv0), mono (Pulv1) et diprotonés

(Pulv2). Ces études ont, en particulier, ont montré que Pulv1 est stabilisé dans la forme E par une liaison hydrogène forte du type COOH---O(énolate). Aucun minimum d'énergie n'est trouvé pour la forme COO---HO (énol) indiquant que la fonction énol conjuguée de Pulv0 est plus acide que la fonction acide carboxylique. La déprotonation totale du ligand conduit aux formes Z et E, proches en énergie, qui, toutes deux, rendent compte du déblindage marqué du proton H8 observé en RMN. Les complexes mononucléaires et binucléaires du césium avec NBA ont également été étudiés par dynamique moléculaire. Ces études indiquent la possibilité pour NBA de complexer deux ions Cs^+ dans sa forme totalement déprotonée. Le travail précédent s'est naturellement poursuivi par l'étude expérimentale et théorique des propriétés complexantes de la NBA vis-à-vis des cations Cs^+, K^+ et Na^+.[36] La stoechiométrie des complexes ainsi que leur stabilité ont été déterminées. Les complexes ne se forment qu'au-delà de pH 7,5, condition de pH nécessaire à la rupture de la liaison hydrogène formée entre les fonctions carboxyliques et énolique. Il est remarquable également de constater que la stabilité des complexes suit l'ordre $Cs^+ > K^+ > Na^+$, ordre inverse de celui observé habituellement.

- *Aminoglycosides antiviraux ou antibiotiques agissant sur des bactéries résistantes*

Nous avons été associé à ce travail par suite des résultats issus de la mise en œuvre de la technique microcalorimétrique appliquée à l'étude des interactions aminoglycosides-ARN VIH DIS. [37] Les premières études ont porté sur la caractérisation des sites de protonation de la néomycine et de la néamine. Les courbes de titrage RMN relatives à ces molécules sont en cours d'exploitation.

Conclusion générale

Les objectifs annoncés en 2007 étaient au nombre de quatre:

1. Mise au point de chimiothèques et ciblothèques thématiques à forte valeur ajoutée (ligands de RCPG, ligands endogènes, ciblothèques de sites actifs de la PDB, ciblothèque de RCPG humains);
2. Développement de nouveaux algorithmes en chem- et bio-informatique facilitant la conception de chimiothèques focalisées pour une sous-famille de RCPG ainsi que pour des récepteurs orphelins.
3. Développement de nouveaux outils de comparaison de sites actifs de protéines;
4. Mise en place et application de stratégies de criblage in silico de fragments adaptés à un criblage expérimental par biologie structurale.

Le premier objectif a été atteint au-delà de nos espérances. Les bases de données moléculaires développées sont utilisés quotidiennement soit dans le monde entier (Bioinfo-DB, sc-PDB) soit par la communauté des chimistes de notre Unité (e-réactifs), ce qui nous pose d'ailleurs un problème de suivi d'actualisation et de maintenance par manque de moyens humains.

L'application de nouvelles méthodes de criblage (objectifs 2 et 3) virtuel faisant appel au concept de chémogénomique a également porté ses fruits et les premières validation expérimentales (identification de ligands et de cible secondaire) ont été publiés. Ceci nous amène naturellement à intensifier nos efforts dans le développement et l'utilisation de ce nouveau type de criblage in silico dans les années à venir. Diverses campagnes de criblage virtuel ont permis l'identification de molécules originales (antagoniste du récepteur TrkB, stabilisateur de la forme PrPsc du prion) dont le développement se poursuit hors nos murs et qui permettront d'ouvrir des voies thérapeutiques nouvelles.

Nous regrettons de n'avoir pu avancer sur le projet de fragonomique (objectif 4) consistant à coupler criblage virtuel et expérimental de fragments, pour des raisons pratiques de retard de développement de la plateforme de criblage (PICT) de Toulouse avec qui nous devions collaborer. Nous restons néanmoins fortement intéressés par cette interface d'autant plus que D. Rognan fait maintenant partie du comité scientifique de cette plateforme.

Références

1. Paul, N.; Kellenberger, E.; Bret, G.; Muller, P.; Rognan, D. Recovering the true targets of specific ligands by virtual screening of the protein data bank. *Proteins* **2004,** *54*, 671-80.
2. Kellenberger, E.; Muller, P.; Schalon, C.; Bret, G.; Foata, N.; Rognan, D. sc-PDB: an annotated database of druggable binding sites from the Protein Data Bank. *J Chem Inf Model* **2006,** *46*, 717-27.
3. Muller, P.; Lena, G.; Boilard, E.; Bezzine, S.; Lambeau, G.; Guichard, G.; Rognan, D. In silico-guided target identification of a scaffold-focused library: 1,3,5-triazepan-2,6-diones as novel phospholipase A2 inhibitors. *J Med Chem* **2006,** *49*, 6768-78.
4. Marcou, G.; Rognan, D. Optimizing fragment and scaffold docking by use of molecular interaction fingerprints. *J Chem Inf Model* **2007,** *47*, 195-207.
5. Kellenberger, E.; Foata, N.; Rognan, D. Ranking targets in structure-based virtual screening of three-dimensional protein libraries: methods and problems. *J Chem Inf Model* **2008,** *48*, 1014-25.
6. Tietze, S.; Apostolakis, J. GlamDock: development and validation of a new docking tool on several thousand protein-ligand complexes. *J Chem Inf Model* **2007,** *47*, 1657-72.
7. Zahler, S.; Tietze, S.; Totzke, F.; Kubbutat, M.; Meijer, L.; Vollmar, A. M.; Apostolakis, J. Inverse in silico screening for identification of kinase inhibitor targets. *Chem Biol* **2007,** *14*, 1207-14.
8. Schalon, C.; Surgand, J. S.; Kellenberger, E.; Rognan, D. A simple and fuzzy method to align and compare druggable ligand-binding sites. *Proteins* **2008,** *71*, 1755-78.
9. Weill, N.; Rognan, D. Alignment-free ultra-high-throughput comparison of druggable protein-ligand binding sites. *J Chem Inf Model* **2010,** *50*, 123-35.
10. Kasahara, K.; Kinoshita, K.; Takagi, T. Ligand-binding site prediction of proteins based on known fragment-fragment interactions. *Bioinformatics* **2010,** *26*, 1493-9.
11. Barillari, C.; Marcou, G.; Rognan, D. Hot-spots-guided receptor-based pharmacophores (HS-Pharm): a knowledge-based approach to identify ligand-anchoring atoms in protein cavities and prioritize structure-based pharmacophores. *J Chem Inf Model* **2008,** *48*, 1396-410.
12. Ji, H. F.; Kong, D. X.; Shen, L.; Chen, L. L.; Ma, B. G.; Zhang, H. Y. Distribution patterns of small-molecule ligands in the protein universe and implications for origin of life and drug discovery. *Genome Biol* **2007,** *8*, R176.
13. Chalopin, M.; Tesse, A.; Martinez, M. C.; Rognan, D.; Arnal, J. F.; Andriantsitohaina, R. Estrogen receptor alpha as a key target of red wine polyphenols action on the endothelium. *PLoS One* **2010,** *5*, e8554.
14. Shamovsky, I.; de Graaf, C.; Alderin, L.; Bengtsson, M.; Bladh, H.; Borjesson, L.; Connolly, S.; Dyke, H. J.; van den Heuvel, M.; Johansson, H.; Josefsson, B. G.; Kristoffersson, A.; Linnanen, T.; Lisius, A.; Mannikko, R.; Norden, B.; Price, S.; Ripa, L.; Rognan, D.; Rosendahl, A.; Skrinjar, M.; Urbahns, K. Increasing selectivity of CC chemokine receptor 8 antagonists by engineering nondesolvation related interactions with the intended and off-target binding sites. *J Med Chem* **2009,** *52*, 7706-23.
15. Nunez, S.; Venhorst, J.; Kruse, C. G. Assessment of a novel scoring method based on solvent accessible surface area descriptors. *J Chem Inf Model* **2010,** *50*, 480-6.
16. de Graaf, C.; Rognan, D. Selective structure-based virtual screening for full and partial agonists of the beta2 adrenergic receptor. *J Med Chem* **2008,** *51*, 4978-85.
17. de Graaf, C.; Rein, C.; Piwnica, D.; Rognan, D. Structure-based identification of non-competitive ligands for two related class B G Protein-coupled receptors. *J Med Chem* **2010,** *soumis*.
18. Venhorst, J.; Nunez, S.; Terpstra, J. W.; Kruse, C. G. Assessment of scaffold hopping efficiency by use of molecular interaction fingerprints. *J Med Chem* **2008,** *51*, 3222-9.
19. Rognan, D. Structure-Based Approaches to Target Fishing and Ligand Profiling. *Mol Inf* **2010,** *29*, 176-187.
20. Kellenberger, E.; Springael, J. Y.; Parmentier, M.; Hachet-Haas, M.; Galzi, J. L.; Rognan, D. Identification of nonpeptide CCR5 receptor agonists by structure-based virtual screening. *J Med Chem* **2007,** *50*, 1294-303.
21. Ayrolles-Torro, A.; Imbertis, T.; Torrent, J.; Toupet, K.; Baskakov, I.; Poncet-Montange, G.; Grégoire , C.; Roquet-Baneres, F.; Lehmann, S.; Rognan, D.; Pugnière, M.; Verdier, J. M.; Perrier, V. Trapping prions in preamyloid form with thienyl pyrimidine compounds *J Neurosci* **2010,** *soumis*.
22. Cazorla, M.; Prémont, J.; Mann, A.; Girard, N.; Kellendonck, C.; Rognan, D. Identification of a low molecular-weight TrkB antagonist with anxiolytic and antidepressant activity in mice. *J Clin Invest* **2011,** *121*, 1846-1857.
23. Kuhn, I.; Kellenberger, E.; Said-Hassane, F.; Villa, P.; Rognan, D.; Lobstein, A.; Haiech, J.; Hibert, M.; Schuber, F.; Muller-Steffner, H. Identification by high-throughput screening of inhibitors of Schistosomamansoni NAD(+) catabolizing enzyme. *Bioorg Med Chem* **2010,** *18*, 7900-10.

24. Bissantz, C.; Logean, A.; Rognan, D. High-throughput modeling of human G-protein coupled receptors: amino acid sequence alignment, three-dimensional model building, and receptor library screening. *J Chem Inf Comput Sci* **2004,** *44*, 1162-76.
25. de Graaf, C.; Rognan, D. Customizing G Protein-coupled receptor models for structure-based virtual screening. *Curr Pharm Des* **2009,** *15*, 4026-48.
26. Rodrigo, J.; Pena, A.; Murat, B.; Trueba, M.; Durroux, T.; Guillon, G.; Rognan, D. Mapping the Binding Site of Arginine Vasopressin to V1a and V1b Vasopressin Receptors. *Mol Endocrinol* **2007,** *21*, 512-523.
27. Zoffmann, S.; Bertrand, S.; Do, Q. T.; Bertrand, D.; Rognan, D.; Hibert, M.; Galzi, J. L. Topological analysis of the complex formed between neurokinin A and the NK2 tachykinin receptor. *J Neurochem* **2007,** *101*, 506-16.
28. Warne, T.; Moukhametzianov, R.; Baker, J. G.; Nehme, R.; Edwards, P. C.; Leslie, A. G.; Schertler, G. F.; Tate, C. G. The structural basis for agonist and partial agonist action on a beta(1)-adrenergic receptor. *Nature* **2011,** *469*, 241-4.
29. Ballet, S.; Feytens, D.; Wachter, R. D.; Vlaeminck, M. D.; Marczak, E. D.; Salvadori, S.; Graaf, C.; Rognan, D.; Negri, L.; Lattanzi, R.; Lazarus, L. H.; Tourwe, D.; Balboni, G. Conformationally constrained opioid ligands: the Dmt-Aba and Dmt-Aia versus Dmt-Tic scaffold. *Bioorg Med Chem Lett* **2009,** *19*, 433-7.
30. Faure, H.; Gorojankina, T.; Rice, N.; Dauban, P.; Dodd, R. H.; Brauner-Osborne, H.; Rognan, D.; Ruat, M. Molecular determinants of non-competitive antagonist binding to the mouse GPRC6A receptor. *Cell Calcium* **2009,** *46*, 323-32.
31. Garcia-Perez, J.; Rueda, P.; Staropoli, I.; Kellenberger, E.; Alcami, J.; Arenzana-Seisdedos, F.; Lagane, B. New Insights into the Mechanisms whereby Low Molecular Weight CCR5 Ligands Inhibit HIV-1 Infection. *J Biol Chem* **2011,** *286*, 4978-90.
32. Weill, N.; Rognan, D. Development and validation of a novel protein-ligand fingerprint to mine chemogenomic space: application to G protein-coupled receptors and their ligands. *J Chem Inf Model* **2009,** *49*, 1049-62.
33. De Franchi, E.; Schalon, C.; Messa, M.; Onofri, M.; Benfenati, F.; Rognan, D. Binding of protein kinase inhibitors to synapsin I inferred from pair-wise binding site similarity measurements. *PLoS One* **2010,** *in press*.
34. Weill, N.; Valencia, C.; Gioria, S.; Villa, P.; Hibert, M.; Rognan, D. Idnetification of non-peptide oxytocin receptor ligands by receptor-ligand fingerprint simialrity search. *Mol Inf* **2001,** *soumis*.
35. Schurhammer, R.; Diss, R.; Spiess, B.; Wipff, G. Conformational and Cs+ complexation properties of norbadione-A: a molecular modeling study. *Phys Chem Chem Phys* **2008,** *10*, 495-505.
36. Kuad, P.; Schurhammer, R.; Maechling, C.; Antheaume, C.; Mioskowski, C.; Wipff, G.; Spiess, B. Complexation of Cs+, K+ and Na+ by norbadione A triggered by the release of a strong hydrogen bond: nature and stability of the complexes. *Phys Chem Chem Phys* **2009,** *11*, 10299-310.
37. Bernacchi, S.; Freisz, S.; Maechling, C.; Spiess, B.; Marquet, R.; Dumas, P.; Ennifar, E. Aminoglycoside binding to the HIV-1 RNA dimerization initiation site: thermodynamics and effect on the kissing-loop to duplex conversion. *Nucleic Acids Res* **2007,** *35*, 7128-39.

Autres activités de l'équipe

Enseignement et formation par la recherche :

Mis à part son responsable, notre équipe est exclusivement composée d'enseignants-chercheurs très fortement impliqués dans leur mission d'enseignement et de réflexion prospectives sur les enjeux pédagogiques à venir. Nous avons par exemple créé 5 Unités d'Enseignement au niveau Master (Chimie-Biologie, Sciences du Médicament) dont nous assurons la responsabilité (B. Spiess, C. Maechling, E. Kellenberger). Notre mission de formation implique évidemment l'encadrement stagiaires (9) et la formation de 3 doctorants ayant tous trouvé un emploi stable dans l'industrie pharmaceutique, ce qui témoigne de la qualité de notre encadrement.

Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique :

Nous nous impliquons dès que possible dans une diffusion plus large de l'information scientifique auprès d'un plus grand public à la suite d'une découverte susceptible de

l'intéresser. Citons en autres deux interventions consécutives à notre contribution à l'explication moléculaire du "French paradox":
- « Des puces décryptent l'effet bénéfique du vin rouge », Article de presse dans les Dernières Nouvelles d'Alsace, 15 janvier 2010.
- Interview donnée par D. Rognan à la chaine Alsace 20, Emission "Sous le grill ", diffusée le mercredi 20 janvier 2010 (http://www.youtube.com/watch?v=D7CyamJhm-E)
Nous attachons un soin particulier à la vulgarisation de notre activité vers le milieu scolaire, notamment dans le cadre de l'Année Internationale de la Chimie, qui nous a amenés à donner, en collaboration avec la Délégation Alsace du CNRS, une série de cours (D. Rognan) dans divers lycées alsaciens (5 cours de 1h sur la Chimie et le Médicament, classes de 2nde) et une participation à une conférence-débat (Questions pour un chimiste, Février 2011) avec des écoliers.

Responsabilités collectives :

Divers membres de l'Equipe ont des responsabilités collectives sous forme de participation active à des sociétés savantes (D. Rognan: co-fondateur de la Société Française de Chémoinformatique, Membre du comité de direction du GDR Chémoinformatique), des comités d'évaluation (D. Rognan: ANR, AERES; E. Kellenberger, ANRS), des commissions de recrutement (D. Rognan: Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne) et des comités de pilotage (D. Rognan: Plateforme de Criblage Intégrée de Toulouse PICT). C. Maechling est membre du Comité de Direction de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et Présidente de la Commission Hygiène et Sécurité. Elle assure en outre une fonction de Membre du CSHS de la délégation Alsace du CNRS.
D. Rognan est par ailleurs membre du Conseil Editorial de 5 périodiques (J Comput.-Aided drug Des, QSAR & Combi Sci, Open Drug Discov Journal, Curr Comput-Aided drug des, MedChemComm) et expert scientifique auprès de 3 Conseils Régionaux (Langedoc-Roussillon, Région centre, Région Ile de France). A signaler enfin l'organisation par D. Rognan d'une école thématique du CNRS (Ecole d'Eté en Chémoinformatique) qui réunit tous les 2 ans environ 120 personnes.

Valorisation :

La valorisation de nos compétences et résultats vers le milieu industriel reste un atout de notre Equipe, notamment à cause des développements méthodologiques en criblage virtuel de chimiothèques. Parmi les diverses formes, citons la contribution de D. Rognan à la création de la société Idealp Pharma (Villeurbanne) avec transfert de technologie et de logiciel, sa participation comme consultant en drug design auprès de nombreuses sociétés pharmaceutiques (Fournier, Solvay, AstraZeneca, Sanofi-Aventis, Servier) ou biotechnologiques (Anaconda Pharma, Mutabilis, Intervet). Nous résistons à la tentation d'accumuler des prestations de service vers le secteur privé en favorisant soit des activités de formation continue auprès du personnel (Novartis, Abbott, Servier) soit des collaborations avec partage des résultats (AstraZeneca, Servier, Mutabilis). Notons par exemple que les 5 années continues de collaboration avec le géant AstraZeneca ont conduit à 5 publications et au développement de deux logiciels dont nous restons propriétaires.
Ne pouvant pas breveter nos logiciels, nous les valorisons soit sous forme de cession de licence d'exploitation (GPCRmod: AstraZeneca; FingerPrintLib: Servier, Solvay, AstraZeneca; IFPG: Servier) ou sous forme de dépôt à l'Agence de Protection des Programmes (SiteAlign).
La découverte de touches lors de criblage virtuel a enfin conduit à deux brevets, l'un sur de nouveaux inhibiteurs de phospholipases A2 (US 2008/0031951 A1), l'autre sur des stabilisateurs de la protéine Prion Prp^{sc} (PCT/IB2008/055465)

Auto-évaluation

Positionnement national et international :

Notre Equipe a été jugée excellente (note A+) par le dernier comité d'évaluation de l'AERES. Une analyse bibliométrique comparative incluant 4 équipes francaises de chémoinformatique et modélisation moléculaire nous place clairement en tête en termes de facteur d'impact, nombre de publications et citations (cf. §3.5, Annexe 5). Nous continuons à jouir d'une réputation internationale dans le domaine du criblage virtuel et de la chémogénomique comme en attestent:

- les revues de presse spécialisée (3 "Highlights" dans Nature Reviews Drug Discovery")
- les participations sur invitation à la rédaction de 4 chapitres de livres et de 4 revues scientifiques
- la participation à des programmes de recherches Européens (Marie-Curie IOF, RTN)
- les invitations à divers congrès internationaux (ex: ACS meeting)
- l'accueil d'étudiants (Danemark, Pays-Bas, Pologne) et de post-doctorants (Espagne, Italie, Taiwan, Russie) étrangers.

Nous nous réjouissons de participer au Laboratoire d'Excellence 'Centre de recherche du Médicament – MEDALIS (Coordinateur: S. Muller) et d'avoir contribué significativement à la structuration de la chémoinformatique en tant que discipline à part entière, par la création proactive de la Société Francaise de Chémoinformatique, du GDR-Chémoinformatique et de l'organisation d'une école en chémoinformatique de réputation internationale.

Choix des thèmes de recherche, évolutions et motivations:

Cette reconnaissance nous semble due a l'originalité de nos thèmes de recherches (ex: développement de méthodes de criblage virtuel) et à la prise de risques nécessaires à leur validation. Notre Equipe a par exemple joué un rôle pionnier en Europe dans le criblage virtuel par docking et son application à la famille des récepteurs couplés aux Protéines G. Nous espérons jouer le même rôle de guide dans le prochain quadriennal, notamment à travers la découverte rationnelle d'inhibiteurs allostériques de complexes protéine-protéine.

L'état des connaissances qui augmentent quotidiennement nous impose également des adaptations et des mobilités thématiques (ex: criblage virtuel chémogénomique) qui nous permettent de garder un avantage compétitif auprès de nos collègues français et étrangers. Il nous apparait extrêmement important d'éviter la routine inhérente à la focalisation de notre activité vers un domaine très pointu qui diminuerait notre créativité. Ceci motive en partie l'abandon progressif de notre étiquette passée (modélisation de RCPG, criblage virtuel par docking) pour aborder, avec un œil neuf mais avec notre expérience passée, de nouveaux horizons (profilage de ligands par chémogénomique, inhibiteurs allostériques d'interaction protéine-protéine)

Indicateurs:

- **Bilan Quantitatif :**

	2003-2006	2007-2010
Nombre de publications	35	41
Nbr de publis par ETPR		13,66
Facteur d'impact moyen	4.62	4.24
Brevets	0	0
Conférences invitées	20	21
ANR financées	2	4
Autres AAP	1	6
Projets Européens	1	2
Contrats industriels	6	5
Contrats institutionnels	3	10

➢ **Analyse SWOT :**

Points forts

Dynamisme

- Rôle reconnu dans la structuration de la modélisation moléculaire et chémoinformatique en France (Société Francaise de Chémoinformatique, GDR Chémoinformatique)
- Organisation de congrès Internationaux et d'une Ecole thématique du CNRS récurrente
- les descripteurs ISI web of Science (nombre de publications, nombre de citations, nombre moyen de citations par publication, point h) situent notre équipe comme la meilleure en France dans le domaine de la modélisation moléculaire/chémoinformatique ;
- Transfert technologique, valorisation (brevets, licences d'exploitation de logiciels, création de start-up, partenariat)

Rayonnement

- Promotion récente du responsable au grade de DR1
- Présence dans des instances nationales (AERES, ANR) et internationales (Comité de recrutement d'Universités étrangères) d'évaluation
- Expertise auprès de divers Conseils Régionaux (Région centre, Paris Ile de France, Languedoc-Roussillon) pour l'évaluation de projets de recherches locaux
- Invitation à des congrès internationaux (ex: ACS Meeting, USA: MMGPCR, Australie)
- Vulgarisation et communication vers le grand public (conférences dans des lycées, articles de presse écrite et interview télé)

Attractivité

- Présence de nombreux stagiaires en Master et de post-doctorants étrangers (USA, Russie, Italie, Suisse, Espagne, Pays-Bas, Danemark, Pologne)
- Partenariats divers (collaboration, formation) avec de nombreuses compagnies pharmaceutiques et start-up biotechnologiques

Points faibles

- Absence de permanents CNRS (IE, IR, CR) très pénalisante pour le développement de nos nombreuses bases de données, ainsi que pour le suivi journalier des projets
- Investissement insuffisants dans des projets européens

Opportunités

- Appartenance au Labex Médalis
- Fort potentiel de valorisation des méthodes et des ligands identifiés

Risques:

- Trop grande focalisation vers le développement de méthodes
- Compétition possible avec le secteur privé bénéficiant de moyens très supérieurs

Pour 2013-2017 :

La stratégie globale de l'Equipe va être poursuivie avec néanmoins un rééquilibrage entre développement de nouveaux algorithmes et applications pratiques. La pertinence des méthodes de criblage virtuel développées ces dernieres années nous conduira en effet à les appliquer dans le prochain quadriennal. Un effort de pérenisation des contrats institutionnels (ANR) sera apporté. Notre implication dans le Labex Médalis nous offrira également des opportunités de collaborations et de financements significatifs.

Analyse des moyens de l'équipe

Notre Equipe est la plus petite de l'Unité avec un Directeur de recherches et 5 Enseignants-Chercheurs (un Professeur, quatre Maitre de Conférences). Le prochain quadriennal verra le départ en retraite de Bernard Spiess et la migration d'une Maître de Conférences (Nassera Tounsi) vers l'Equipe de Chimie Biologie Intégrative, dans un souci d'harmonisation des compétences.
Dans la mesure où cette Equipe est très spécialisée et ne recouvre pas en termes d'expertises d'autres équipes de l'Unité, sa petite taille n'est pas un inconvénient majeur. Notre capacité d'encadrement (3 HDR) est toutefois largement sous-dimensionnée par rapport aux besoins en cours. Etant donné la diversité et la très grande spécificité des thèmes de recherches abordés, un chercheur permanent supplémentaire permettrait d'alléger considérablement la charge d'encadrement de son responsable ainsi que celle d' Esther Kellenberger. D'autre part, nous ne bénéficions toujours pas, malgré l'excellence reconnue de notre Equipe, du personnel technique nécessaire à la maintenance de notre parc informatique (4 serveurs, 15 clients PC), logiciels (> 50 logicels) et bases de données (sc-PDB, Bioinfo, e-reactifs). La présence d'un Ingénieur d'Etudes au sein de notre Equipe nous garantirait la continuité et la stabilité nécessaires à maintenir nos avantages compétitifs dans ce domaine.

Crédits

Les crédits de notre Equipe sont répartis pour moitié entre financements institutionnels (Contrats Européens, ANR, ANRS) et industriels. Nous avons notamment une collaboration très active depuis 5 ans avec le géant pharmaceutique AstraZeneca. Bien que la pérennité financière de notre Equipe soit assurée pour les deux années à venir, nous souhaitons rééquilibrer la partie institutionnelle de nos crédits avec plusieurs demandes de financement en cours (Union Européenne, ANR Blanc, ANR RPIB, FRM) dont une partie devrait aboutir très prochainement.

	2007	2008	2009	2010
Crédits récurrents				
CNRS	9382	11760	12600	13696
Université de Strasbourg	12183	16400	21958	22624
Total récurrent	**21565**	**28160**	**34558**	**36320**
Contrats				
Contrats industriels	110000	55000	125000	110000
Contrats institutionnels	168299	148570	13500	48850
Total contrats	**278299**	**203570**	**138500**	**158850**
% récurrent/contrat	7,19	12,15	19,96	18,60

Financements obtenus 2007-2011 :

- Contrats européens / réseaux d'excellence :
  - *CEE Marie-Curie MRTN-CT-2005-019561: (2005 – 2010)* *400965 €*
    "Dynamic Interactive Chemical Biology and Biomedicine"
  - *CEE Marie-Curie MOIF-CT-2006-40688: (2008 – 2009)* *161742 €*
    "*Virtual screening applied to chemogenomics and protein annotation"*

- ANR et autres appels à projets publics :
  - *ANR- 07-PCVI_0023-02 (2007-2009)* *10000 €*
    "Ligands neutralisants de chimiokines"
  - *ANR 07-MRAR_029-02 (2007-2009):* *10000 €*

« Pathogenèse du syndrome WHIM et caractérisation de cibles thérapeutiques »

- *ANR -07-PCVI_0030-01 (2007-2009):* *17500 €*
  « Aminoglycosides antiviraux ou antibiotiques agissant sur des bactéries résistantes »
- *ANR Blanc (2011 – 2014) Commune avec J.J. Bourguignon* *68700 €*
  « Modulation pharmacologique de la voie BDNF-TRKB dans les modèles de Dépression et de douleur chronique »

▪ Contrats industriels :

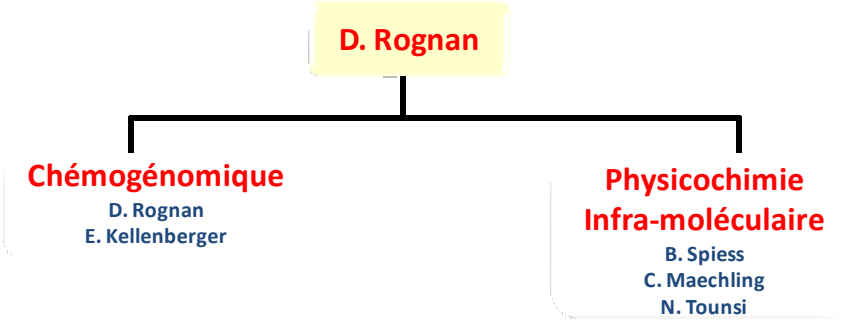
- *ASTRAZENECA (Mölndal, Suède) (2006 – 2009)* *330000 €*
  « Modélisation de récepteurs couplés aux Protéines G »
- *SOLVAY (2009)* *35000 €*
  «Pharmaceuticals (Wesp, Pays-Bas): Modélisation du récepteur CX3CR1 »
- *SERVIER (2009)* *35000 €*
  “Modélisation par homologie du récepteur GLP1 »
- *ASTRAZENECA (Mölndal, Suède) (2009 - 2011)* *220000 €*
  « Conception de libraries focalisées pour RCPGs orphelins »
- *ARC N°3127 (2006-2007)* *12000 €*
  “Papillomavirus et oncogénèse: voies d'action de l'oncoprotéine E6 et stratégies d'inhibition et de ciblage »
- *ANRS - Projet N°07335 (2007-2008)* *12000 €*
  “Evolution génotypique et phénotypique du tropisme et recherche des mécanismes d'adaptation virale chez les sujets traités par un antagoniste de CCR5 »
- *CNRS – PIR Innovation Thérapeutique (2010)* *10000 €*
  “Annotation chémogénomique de la Chimiothèque Nationale Essentielle »
- *Vaincre la Mucoviscidose (2007)* *1600 €*
  “Assimilation du fer chez Pseudomonas aeruginosa et Burkholderia cepacia »
- *AFM AAP MNM2 (2010)* *8000 €*
  “Identification of Lingo-1 antagonists for the treatment of neurodegenerative diseases”

▪ Subventions

- *Bourse Régionale accompagnement thèse (2010-2012)* *87300 €*
- *Bourse Régionale accompagnement thèse (2011-2013)* *99000 €*

II.4.2. Organigramme fonctionnel détaillé

La direction de l'Equipe est assurée par D. Rognan (DR1 CNRS) qui assure la liaison entre l'activité très majoritaire de l'équipe (Chémogénomique) et l'activité minoritaire (Physicochimie infra-moléculaire) regroupée autour de 3 enseignants-chercheurs. En support au suivi des projets en modélisation et chémoinformatique, E. Kellenberger seconde D. Rognan dans la supervision des doctorants et post-doctorants de l'Equipe.



II.4.3. Liste des publications et productions (Voir liste de l'Unité)

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 41
  Les articles ACL116, ACL118, ACL124, ACL135, ACL148 sont des publications inter-équipes
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 17
- Articles dans des revues sans comité de lecture : 1
- Communications avec actes dans un congrès national : 4
- Communications orales sans actes dans un congrès national : 1
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 20
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 3
- Directions d'ouvrages ou de revues :
- Séminaires aux Universités et Entreprises : 12
- Logiciels : 3

II.5. EQUIPE N°5

Nom de l'Equipe : PHARMACOGNOSIE ET MOLECULES NATURELLES BIOACTIVES

Responsable de l'Equipe :

Lobstein A. (PR)

Composition de l'Equipe :

- Permanents :

  Anton A (PR émérite)
  Chabert P (IR)
  Dumont S. (MC)
  Kuballa B (MC) (associé)
  Levêque D. (PH)
  Lobstein A (PR)
  Muller CD (CR)
  Ubeaud-Séquier G (PU-PH)
  Urbain A (MC)
  Vonthron C (MC)
  Weniger B (MC)

- Non-permanents :

  Adamou-Karman A (doctorante), Attioua B (post-doc), Bertrand F. (CDD Industrie), Bréant L (doctorante), Cakova V (doctorante), Gruber C (T CDD), Lagnika L (post-doc), Leick A (CDI industrie), Minker C (doctorante), Ngom S (CDI industrie), N'Guessan B (post-doc), Noté O (Post-Doc), Peluso J (I CDD), Pons B (Post-doc) Saab L (doctorante), Simmler C (doctorante), Tantangmo F (post-doc).

FICHE RÉSUMÉ

1 - Problèmes scientifiques abordés

Les travaux de l'équipe de Pharmacognosie portent sur la découverte et la valorisation de molécules naturelles à finalité thérapeutique ou pouvant servir d'outils biologiques et pharmacologiques en vue d'analyser des mécanismes biologiques, en mettant à profit la chimiodiversité moléculaire puisée dans le règne végétal. Quatre thèmes ont ainsi été abordés :

- Thème 1 : substances naturelles et maladies négligées
- Thème 2 : inflammations chroniques de l'intestin et cancers associés
- Thème 3 : substances naturelles et maladies métaboliques
- Thème 4 : phytoconstituants à finalité dermo-cosmétique

2 - Stratégie adoptée

La stratégie adoptée s'appuie sur un savoir-faire transversal en pharmacognosie au service d'une activité biologique donnée :

- Constitution d'extractothèques ciblées à partir d'espèces végétales sélectionnées sur des critères rationnels (ethnopharmacologiques, chimiotaxonomiques, économiques, environnementaux)
- Identification des extraits végétaux actifs par criblage biologique des extractothèques
- Déréplication, isolement bio-guidé des molécules d'intérêt et identification structurale
- Exploration des mécanismes d'action, caractérisation pharmacologique par des outils innovants en cytomique
- Optimisation par étude de relation structure-activité

3 - Principaux résultats obtenus

- Thème 1
  - identification d'un nouveau pharmacophore antipaludique d'origine naturelle, au mécanisme d'action potentiellement original
  - synthèse d'une molécule antipaludique inédite dérivée d'un produit naturel
  - identification d'une molécule naturelle leishmanicide plus active que le médicament de référence
- Thème 2
  - Etude des mécanismes d'action pro-apoptotiques de molécules naturelles actives sur un modèle pré-clinique de cancer colorectal
  - mise au point d'un protocole d'enrichissement à partir de déchets d'entreprises agro-alimentaires (brasserie + industrie du jus de fruits)
  - identification d'outils pharmacologiques générés par la cytomique
- Thème 3
  - identification d'agonistes du TGR5, un RCPG activé de façon physiologique par les acides biliaires et qui permet la prise en charge de pathologies métaboliques (diabète et obésité)
  - Mise sur le marché d'un ingrédient cosmétique innovant, actif sur le fonctionnement énergétique des adipocytes et des muscles (COROLEA, effet "Fat Burner")
- Thème 4
  - Constitution d'une base de données de déréplication d'extraits végétaux
  - Identification dans des orchidées tropicales de nouveaux composés aux fonctions de protection du vieillissement cutané

II.5.1. Rapport scientifique de l'équipe

Activités scientifiques de l'équipe

Contexte scientifique et stratégique du quadriennal

Notre équipe s'intéresse aux différents domaines associés à la découverte de nouveaux produits naturels bioactifs d'origine végétale. Notre domaine d'expertise en **Phytochimie-Biologie** nous permet de développer en parallèle des études phytochimiques sur des extraits végétaux de composition complexe et des études pharmacologiques dans le but d'isoler les constituants responsables de l'activité des extraits, les identifier puis comprendre leur mécanismes d'action.
L'accès aux ressources végétales se fait au travers de collaborations officielles avec des organismes publics de différents pays, notamment africains, dans le respect des conventions internationales. Notre objectif est à la fois de comprendre le vivant mais aussi de répondre, au moins en partie, à des problématiques de santé publique rencontrées par les pays du Sud dans un contexte médico-économique difficile.
Les approches développées dans les thèmes de recherche développés au cours du quadriennal ont ainsi associé :

1. La sélection rationnelle d'espèces végétales inédites, sur un ensemble de critères, notamment leur recul d'utilisation
2. L'isolement bioguidé puis la détermination structurale des molécules naturelles bioactives
3. L'exploration de leurs mécanismes d'action et l'identification des cibles moléculaires.

En 2008, nous avons intégré au sein de notre équipe des biologistes et cliniciens (C Muller, S Dumont, G Ubeaud-Séquier et D Lévêque) pour consolider nos stratégies et enrichir par leurs compétences l'axe 'cancer-Inflammation' développé dans l'équipe et de l'UMR.

Thème 1 : Substances naturelles et maladies négligées

Responsables scientifiques : C. Vonthron-Sénécheau, B. Weniger
Collaborations internes : M. Schmitt, D. Rognan
Collaborations externes : A. Sanni (Université d'Abomey-Calavi, Bénin), Dr B. Attioua, (Université d'Abidjan-Cocody), B. Lenta (Université de Yaoundé, Cameroun), Dr A-M. Rusig (IFREMER, Caen), V. Collot (CERMN, Caen), M. Kaiser (Swiss Tropical Institute, Suisse), Pr E. Candolfi (Institut de Parasitologie et de Pathologie Tropicale de Strasbourg), P. Gizzi (TechMedIll ADMETox, Illkirch)
Financements : Fondation pour la Recherche Médicale (15K€), OMS (criblages gratuits *in vitro* et *in vivo)*

Objectifs scientifiques :

Mettre à profit la biodiversité naturelle et les savoirs traditionnels pour :

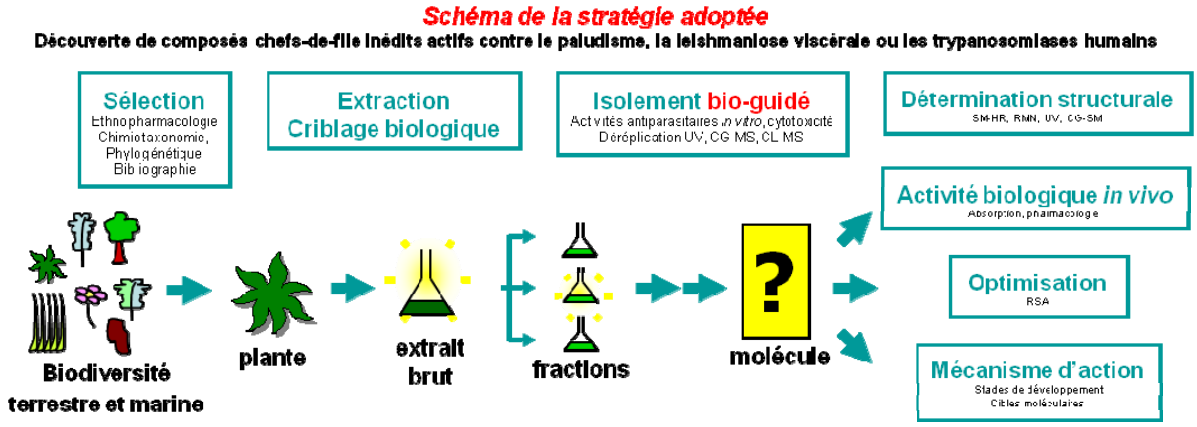
- Découvrir des antiparasitaires chimiquement originaux et au mode d'action potentiellement original, efficaces contre le paludisme, la leishmaniose ou les trypanosomiases.
- Contribuer à la compréhension de la biologie de ces parasites.

Dans un contexte de résistance accrue aux peu de médicaments disponibles, chimiquement peu diversifiés et par ailleurs souvent fortement toxiques, ces composés devraient permettre d'ouvrir de nouvelles voies thérapeutiques contre ces maladies.

Stratégie mise en jeu :

Notre approche associe la sélection rationnelle d'espèces végétales inédites sur des critères ethnobotaniques, chimiotaxonomiques et bibliographiques, l'isolement bio-guidé associé à une méthode de déréplication et la détermination structurale des molécules d'intérêt, leur

pharmaco-modulation ainsi que leur mise en relation avec des cibles moléculaires. C'est pourquoi la stratégie maintenant mise en place repose sur une collaboration étroite entre des ethnobotanistes, des biologistes, des pharmaco-chimistes, des modélisateurs et des pharmacognostes.
Pour cela, les compétences nécessaires ont été mobilisées en interne puis développées au travers d'un réseau de partenaires extérieurs.



Principaux résultats obtenus
Un tableau synthétise les principaux résultats obtenus, en fin de partie.

1- Une extractothèque ciblée antiparasitaire inédite

Deux approches ont été mises en œuvre parallèlement afin de diversifier rationnellement les sources et donc la diversité chimique des extraits :

- *l'approche ethnopharmacologique :* notre réseau de collaboration a été consolidé et étendu aux zones d'endémie africaines pour la réalisation d'enquêtes de terrain et pour compléter les données précédemment obtenues en Amérique latine (quadriennal 2004-2007). Un filtre bibliographique a permis de ne retenir que des espèces végétales inédites employées traditionnellement dans le traitement des maladies parasitaires dans ces régions ;
- *l'approche phyllogénétique :* basée sur la phyllogénie entre protozoaires et algues marines : Trois ans passés à l'Ifremer à Caen nous ont ouvert l'accès au milieu marin. Nous avons pris le pari de trouver dans les algues marines des modulateurs de voies de biosynthèse parasitaires qui résultent d'un vestige algal incorporé par le parasite lors d'une endosymbiose.

Notre approche nous a permis d'enrichir de façon conséquente le travail d'investigation floristique préalable. Une extractothèque ciblée sur des espèces médicinales inédites traditionnellement employées dans le traitement des maladies parasitaires an Afrique et en Amérique latine a pu être constituée. Elle nous a en outre permis de l'étendre à des végétaux marins du littoral français pour en augmenter la diversité chimique.

2- Des extraits et des molécules antiparasitaires inédits

● Nous avons obtenu l'accès à la **plateforme de tri de l'Institut Tropical Suisse**, dans le cadre du **programme international de recherche de l'OMS contre les maladies parasitaires**. Ainsi, toute l'extractothèque a pu être criblée simultanément contre des cultures des parasites responsables du paludisme, de la leishmaniose, de la maladie de Chagas et de la maladie du sommeil. L'évaluation de la cytotoxicité des extraits envers des lignées cellulaires de mammifères a complété le criblage. Les extraits à la fois actifs de façon

sélective contre l'un des parasites et dépourvus de toxicité ont été sélectionnés pour un isolement bio-guidé. Des extraits inédits d'origine algale présentant des activités prometteuses contre *Plasmodium falciparum* et contre *Trypanosoma brucei rhodesiense* (0.5µg/ml<CI_{50} <5µg/ml) ont notamment été identifiés pour la première fois.

● La purification des extraits associée à la mesure de l'activité antiparasitaire nous a permis d'isoler des composés actifs purs. **Trois touches majeures ont été identifiées** :

- ✓ **activité antipaludique confirmée** (globules rouges infectés par *P. falciparum*) **: la lanaroflavone**, un biflavonoïde isolé d'une espèce colombienne, active *in vitro* sur la souche multi résistance de *Plasmodium falciparum* en culture dans les érythrocytes (CI_{50} = 450nM) *(Figure 1)* ;

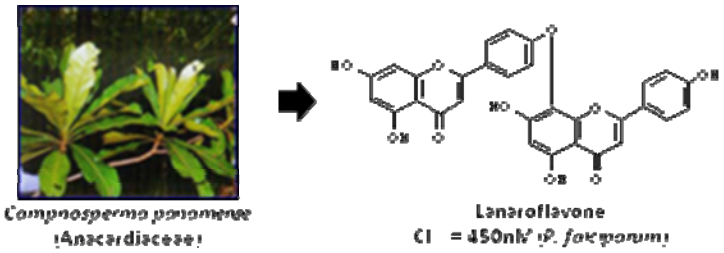


Figure 1. Structure de la lanaroflavone, biflavonoïde antipaludique isolé d'une espèce endémique colombienne

- ✓ **activité leishmanicide** (amastigotes en culture) : l'**acétylvismione D**, une anthrone présentant une activité leishmanicide supérieure à celle du médicament de référence, la miltéfosine (Miltex®) et un indice de sélectivité de 100, isolée d'une Clusiacée identifiée sur des critères de chimiotaxonomie à partir de données d'usages traditionnels au Cameroun (CI_{50} = 90nM et 450nM, respectivement). Des expériences récentes de *docking* réalisées sur des cibles connues et co-cristallisées avec leur ligand suggèrent que ces composés puissent agir sur une cible de *Leishmania* appartenant à la famille des kinases (D. Rognan). Néanmoins, PGH7 est toxique pour les macrophages, première sentinelle à être infectée par *Leishmania in vivo (Figure 2)* ;

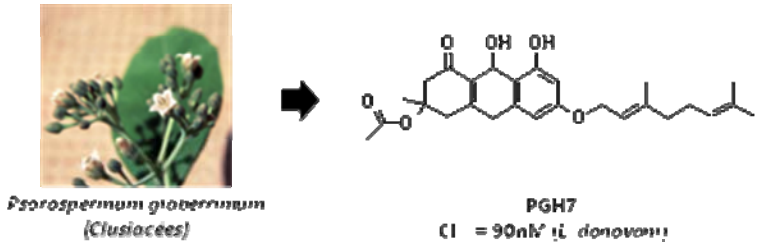


Figure 2. Structure de l'acétylvismione D, anthrone leishmanicide isolé d'une espèce médicinale camerounaise

- ✓ **activité trypanocide** (trypomastigotes en culture). Il s'agit de la **dendronobiline**, un alcaloïde dépourvu d'activité biologique jusqu'ici (CI_{50} = 200nM). Elle a été isolée d'une espèce médicinale ivoirienne appelée *Anogeissus leiocarpus*, mais avec un rendement limitant *(Figure 3)* ;

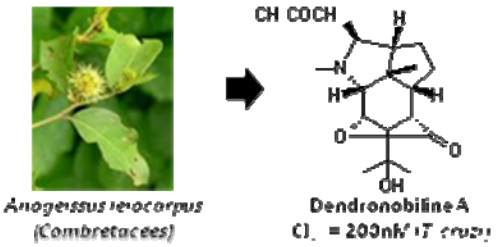


Figure 3. Structure de la dendronobiline, alcaloïde trypanocide isolé d'une espèce médicinale ivoirienne

3- Un antipaludique synthétique original dérivé d'un produit naturel

Nous avons fait le choix de privilégier la touche la plus prometteuse, la lanaroflavone. Elle s'est avérée inactive *in vivo* pour des raisons d'absorption.

- La structure de la lanaroflavone a été simplifiée de façon à optimiser efficacement son profil pharmacologique et pharmacocinétique. Une étude RSA préliminaire réalisée par criblage de la chimiothèque patrimoine de l'UMR nous a permis d'identifier des éléments structuraux essentiels à son activité. Sur cette base, nous avons entrepris une étude RSA approfondie (Collab. M. Schmitt, V. Collot).
- Un analogue synthétique simplifié MR27786 a d'ores et déjà été obtenu, avec un profil pharmacologique amélioré (IC_{50} = 80nM) (données non publiées). Les propriétés d'absorption et de distribution de tous les analogues synthétisés sont mesurées parallèlement chez la souris (TechMedIII, P. Gizzi).
- Les composés présentant le meilleur compromis entre l'activité antipaludique *in vitro* et l'absorption *in vivo* sont actuellement en cours d'évaluation *in vivo* sur le modèle murin du paludisme (Collab. M. Kaiser, E. Candolfi) *(Figure 4)*.
- Ces composés agissent sélectivement sur le stade le plus précoce du cycle de développement érythrocytaire du parasite (trophozoïtes).

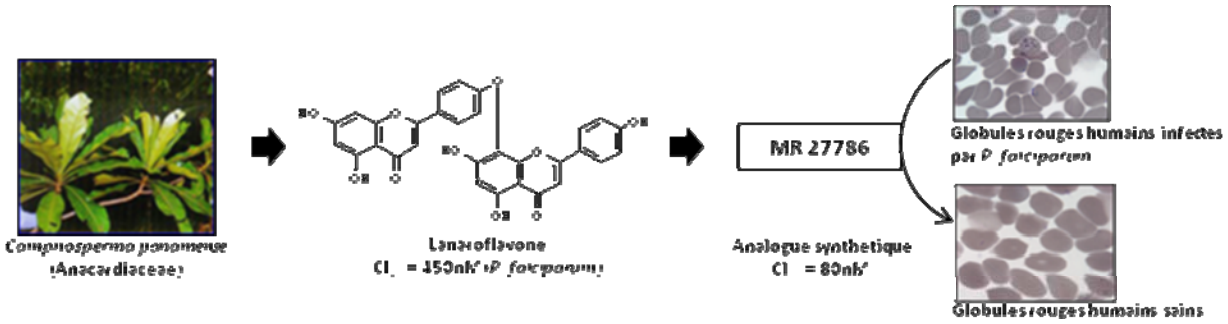
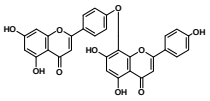
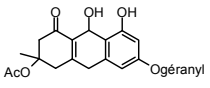
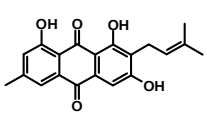
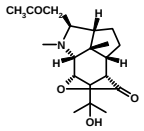


Figure 4. Structure de la lanaroflavone et activité d'un dérivé synthétique optimisé par étude RSA dans des cultures de globules rouges impaludés

Tableau. Synthèse des principaux résultats obtenus

Espèces botaniques actives		**Molécules actives**				**Dérivés synthétiques optimisés**	**Cible(s) / mécanisme d'action**
		Structure	CI_{50}	Activité biologique			
Campnosperma panamense		 Lanaroflavone (Biflavonoïde)	0.45µM	Antipaludique		MR27786 MR27770 CI_{50} = 80nM	Stade trophozoïtes
Psorospermum glaberrimum		 Acétylvismione D (Anthrone)	0.09µM	Leishmanicide		-	Kinases
Psorospermum densipunctatum			0.26 µM	Antipaludique		-	-

		2-prénylémodine (Anthrone)					
Anogeissus leiocarpus		 Dendronobiline A (Alcaloïde)	0.20µM	Trypanocide		-	-
Bifurcaria bifurcata		Eleganolone (Diterpène)	6.5µM	Antipaludique Trypanocide		-	-
Schrankia leptocarpa		Diarylheptanoïdes©	0.7µM	Trypanocides		-	-
Pancovia laurentii		Cérébrosides©				-	-

© : nouveaux composés

Thème 2 : Inflammations chroniques de l'intestin et cancers associés

Projet 1 : Cancer colorectal et chimioprévention nutritionnelle

Responsables scientifiques : A. Lobstein, C.D. Muller
Collaborations : F. Raul, Laboratoire d'Oncologie nutritionnelle de l'IRCAD (Institut de Recherche sur les Cancers de l'Appareil Digestif) de Strasbourg
Soutien de la Région Alsace (bourse de valorisation pour le financement d'un doctorat)

Contexte et objectif généraux de la thématique :

De nombreuses études montrent que certains nutriments présents dans l'alimentation ont une action préventive sur diverses pathologies, notamment cancéreuses. Nous nous intéressons plus particulièrement au cancer colorectal (CCR) dont la modulation et la progression sont étroitement liées à la qualité de l'alimentation et qui constitue un cancer de forte incidence en Alsace.

Nous avons eu comme double objectif *:*

- d'identifier des sources alimentaires riches en oligomères procyanidoliques, capables d'inhiber la cancérogénèse intestinale et susceptibles d'être utilisées en prévention primaire ou secondaire (= chimioprévention nutritionnelle), voire en chimiothérapie adjuvante du cancer colorectal ; d'étudier leurs mécanismes d'action ; de mettre au point des process d'extraction-purification de ces polyphénols à partir de sources naturelles (fruits, déchets industriels).
- d'aider l'industrie brassicole à valoriser leurs déchets en identifiant des constituants à haute valeur ajoutée, capables d'inhiber la prolifération du CCR, et mettant au point un process d'isolement-purification applicable à une échelle industrielle.

Stratégies mises en œuvre :

1. Deux modèles cellulaires ont été choisis pour permettre un criblage d'extraits préparés à partir de fruits de production régionale (Alsace-Vosges): la lignée SW480 issue d'un adénocarcinome colique humain et la lignée métastatique multi-résistante SW620 issue du même patient. Différents fruits de production régionale ou des déchets de l'industrie agro-alimentaires (résidus de pressage de fruits) ont été collectés, puis extraits et purifiés dans le but de les enrichir en dérivés de flavan-3-ols ayant montré leur intérêt au cours de résultats antérieurs : **oligomères** (OPC) et **polymères proanthocyanidoliques** (PPC). Les activités pro-apoptotiques d'extraits bruts ou de fractions enrichies ont ensuite été évaluées par cytométrie en flux, sur la lignée métastatique multi-résistante.
2. Les mêmes modèles cellulaires ont été utilisés pour explorer le mécanisme d'action anti-prolifératifs de dérivés du phloroglucinol, les **lupulones**, présents dans des

extraits de **houblon** utilisés par les brasseurs pour aromatiser la bière mais piégés dans des boues de rejets (‘trouble whirlpool’) en raison de leur forte lipophilie.
Leurs propriétés anti-cancéreuses ont été également évaluées dans un modèle pré-clinique de cancérogénèse colorectale expérimentale.

Résultats obtenus :

- nous avons réussi à isoler les OPC du marc de pommes d’Alsace, résidu du pressage de jus d’entreprises locales. Ces OPC s’avèrent aussi actifs in vitro et in vivo qu’un mélange commercial japonais, de coût particulièrement élevé. Notre stratégie illustre la possibilité de valoriser une biomasse importante de coproduits de l’industrie locale et pourra être à court terme appliqué à d’autres fruits, également riches en OPC bioactifs.

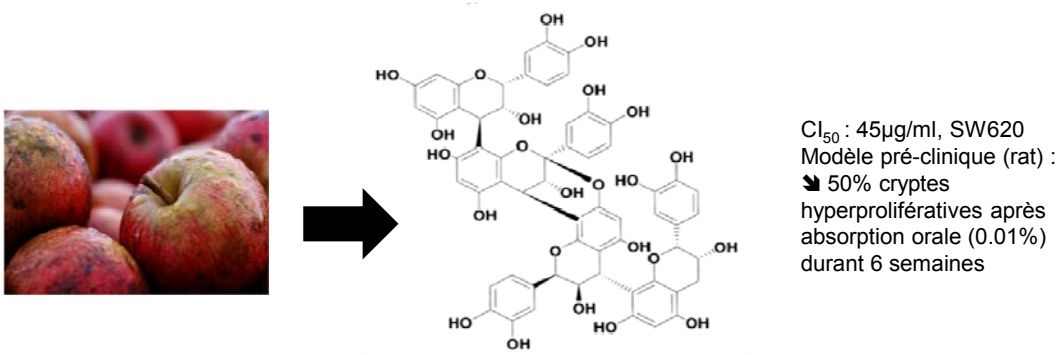


Figure 5. Exemple d’oligomères procyanidoliques (ici un tétramère de catéchol) isolés de marc de **pomme**, actifs *in vitro* et sur un modèle de cancérogénèse colorectal expérimentale

- Parmi la quinzaine de fruits testés, c’est la **myrtille sauvage** (Vaccinium myrtillus) qui a été sélectionnée : son extrait enrichi en proanthocyanidines (OPC et PPC) présente une activité pro-apoptotique sur les 2 lignées coliques humaines (CI50 : 75µg/mL). L’exploration de son mécanisme d’action nous a permis de démontrer sa capacité à activer les voies intrinsèque (mitochondries) et extrinsèque (récepteurs de mort cellulaire) de l’apoptose, via l’activation des caspases 9 et 8, respectivement. Ce phénoméne ne semble pas lié â une augmentation du nombre de récepteurs de mort TRAIL-R1, TRAIL-R2 et Fas à la surface cellulaire, ni à leur agrégation.

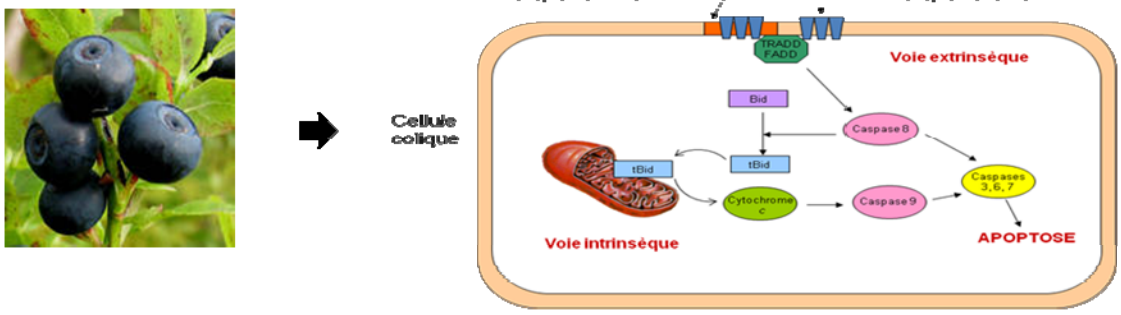


Figure 6. Mécanisme d’action pro-apoptotique des OPC et PPC de **Myrtille** sur un modèle cellulaire (lignée SW640 et SW 480)

- Pour la lignée SW480, les **lupulones du houblon** sont capables d’activer les récepteurs de mort à TRAIL, DR4 et DR5, initiant les voies extrinsèque et intrinsèque conduisant à l’apoptose. Alors que pour les cellules métastatiques SW620, ces mêmes composés inhibent la résistance à TRAIL en activant principalement les voies MAPK, p38 et p53. Sur le modèle pré-clinique de cancérogénèse expérimentale, les lupulones extraits des

boues de rejets industriels, purifiés puis dilués dans l'eau de boisson des rats (0.8 ou 4mg/kg) induisent une diminution significative des apparitions et du nombre de polypes, de même que le nombre de tumeurs primaires.

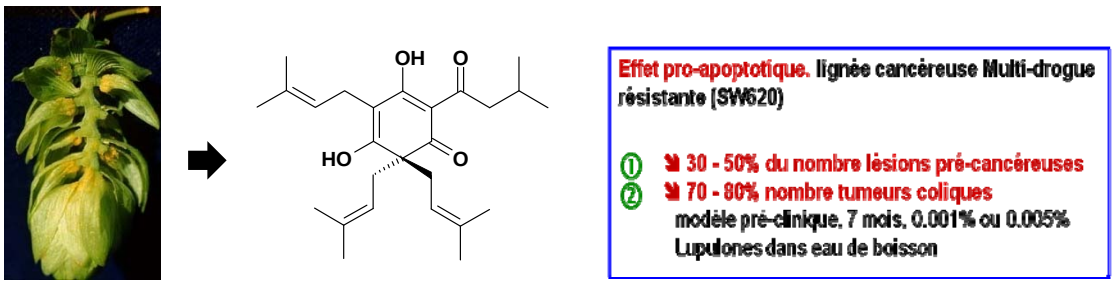


Figure 7. Exemple d'une molécule à haute valeur ajoutée (**lupulone / Houblon**) isolée de déchets de l'industrie brassicole et à haut potentiel comme agent chimiopréventif pour réduire l'incidence du CCR

BILAN :

- *Le premier travail a fait l'objet d'une soutenance de thèse d'Université (Mlle C. Minker, 20.12.10), de 2 communications au cours de congrès internationaux (2009 et 2010) et de 2 publications (2008 et 2009) + une en cours de finalisation. Nos résultats ont été synthétisés dans un ouvrage destiné au grand public ('Myrtille et autres fruits rouges', Edition Eyrolles, sortie prévue pour sept 2011).*
  Nos travaux en chimioprévention nutritionnelle seront poursuivis dans le futur, après acceptation de soutiens financiers en cours de négociation (Vosges Développement : valorisation des ressources naturelles forestières du Massif Vosgien ; ARIA Alsace, Conectus : valorisation des ressources naturelles de la Plaine d'Alsace).

- *Nos résultats obtenus sur les β-acides du houblon ont fait l'objet de 5 publications (Carcinogenesis 2007, Anticancer Res 2008, Apoptosis 2008, Clin Transl Oncology 2010, Oncol rep 2011) et d'une prise de brevet (2008).*

Projet 2 : Récepteurs couplés aux protéines G et maladies inflammatoires chroniques intestinales

Responsable scientifique : Christian D. Muller
Collaborations : Service d'Hépato-Gastroentérologie et d'Assistance Nutritive des HUS (Pr René BAUMANN et Bernard DUCLOS) et le Service d'Hépato-Gastroentérologie du CHU de Caen (Pr Jean-Marie REIMUND).
Financements : Laboratoires Ferring France

Contexte et objectif généraux de la thématique :

Parmi les pathologies digestives, nous nous intéressons aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et aux cancers associés. Ces pathologies inflammatoires se caractérisent toutes par une dérégulation complexe du système immunitaire, qui aboutit à une production excessive de certains médiateurs de l'inflammation. Notre projet avait pour objectif de participer à la découverte des mécanismes moléculaires de production de ces médiateurs inflammatoires et immunitaires dans deux systèmes biologiques, les cellules immunitaires du sang périphérique humain et ceux des tissus intestinaux.

Les récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) constituent une des familles de récepteurs membranaires les plus importantes. L'identification sur les cellules immunitaires de RCPG pour des neuropeptides ou des neurotransmetteurs permet de mieux appréhender l'influence de certains neuromédiateurs sur la réponse inflammatoire et immunitaire. Ce travail s'inscrit dans une stratégie de recherche systématique de nouvelles cibles thérapeutiques et par voie de conséquence, de nouvelles molécules ayant des propriétés pharmacologiques susceptibles d'un développement dans le domaine du traitement de la maladie de Crohn.

Stratégies mises en œuvre et principaux résultats obtenus :

Durant son travail de thèse, Mme Nathalie TAQUET a développé une stratégie originale en utilisant un transcriptome dédié à la famille des RCPG et une technologie beaucoup plus sensible et reproductible que celle des puces à ADN. L'étude des PBMC chez les malades de Crohn lui a permis d'identifier un groupe de gènes dont l'expression est dérégulée de manière significative. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes tant au niveau du diagnostic de la maladie de Crohn qu'au niveau thérapeutique, bien que cette stratégie s'avère plus difficile à mettre en œuvre sur des biopsies. Elle a analysé l'expression protéique de 2 récepteurs SSTR5 et CCR7 dérégulés au niveau de la transcription respectivement dans les PBMC et les biopsies au moyen de la cytométrie en flux et de la microscopie confocale. Ces résultats montrent que ces 2 technologies sont des technologies complémentaires de celles du transcriptome pour la validation des cibles thérapeutiques.

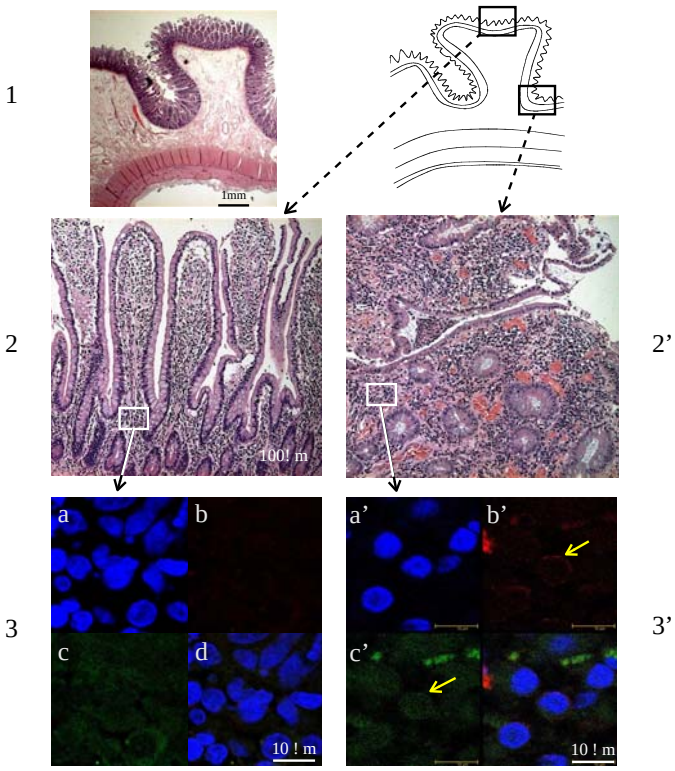


Figure 8 : CCR7 present dans le chorion des tissus inflammés
Malade de Crohn CD (3') donneur sains (3) en microscopie confocale.

BILAN

Soutenance d'une Thèse d'Université (nov 2007), 2 publications (Cytometry 2007 et Mediators Inflamm 2009), 1 chapitre de livre soumis : Crohn's Disease (ISBN 978-953-307-714-7)

Projet 3 : Transporteurs membranaires : implication dans l'apparition d'effets indésirables lors d'associations médicamenteuses et modulation par des substances naturelles dans les pathologies inflammatoires

Responsables scientifiques : G Ubeaud-Séquier, D Levêque
Collaborations : CD Mullller, S Dumont, J Peluso, R. Herbrecht (CHU Strasbourg),
Financements : Région Alsace (bourse de valorisation), Laboratoires Hoffman la Roche (Bâle, Suisse)

Contexte et objectif généraux de la thématique :

Lors de pathologies inflammatoires, les enzymes du métabolisme (CYP450) et les transporteurs membranaires (ABC, SLC) régulant le devenir des médicaments dans l'organisme, peuvent être altérés et expliquer des échecs thérapeutiques ou la survenue d'effets indésirables toxiques. Les transporteurs ABC (ATP Binding Cassette) étant mis en cause dans l'inflammation, nous avons ciblé notre recherche sur l'implication de ces protéines dans l'apparition d'effets indésirables ou de résistances lors de traitement médicamenteux. Certains nutriments présents dans l'alimentation, en particulier les polyphénols apportés par les végétaux (fruits et légumes), outre leurs propriétés anti-inflammatoires, ont la capacité d'affecter les enzymes CYP450s et les transporteurs membranaires. Ainsi, la modulation des transporteurs membranaires par des polyphénols naturels pourrait permettre d'améliorer les paramètres pharmacocinétiques et le profil toxicologique des médicaments co-administrés.

Dans ce contexte, notre projet consiste à évaluer et à comprendre l'impact de l'inflammation sur les transporteurs membranaires ABC impliqués dans la pharmacocinétique des

xénobiotiques, de comprendre les mécanismes impliqués dans les interactions médicamenteuses lors de traitements mis en place dans ces pathologies et de proposer des thérapeutiques adaptées.

Stratégies mises en œuvre :

- Développement et caractérisation de modèles cellulaires d'inflammation intestinale et hépatique en utilisant les lignées cellulaires Caco2 et HepG2
- Recherche de la modulation des transporteurs ABC par étude de leur expression et de leur activité sur ces modèles cellulaires d'inflammation
- *C*aractérisation des mécanismes de transport, impliqués dans l'absorption intestinale et le métabolisme hépatique, des molécules biologiques actives d'intérêt et de leur potentiel d'interaction avec des médicaments associés.
- Etude de la modulation de la perméabilité intestinale et du métabolisme hépatique de molécules naturelles dans les modèles cellulaires d'inflammation : nous étudions la capacité de certains dérivés polyphénoliques naturels à déréguler les paramètres altérés dans les cellules soumises à un environnement inflammatoire dans le but d'optimiser les thérapeutiques en les associant avec des médicaments utilisés dans ces traitements

Principaux résultats obtenus :

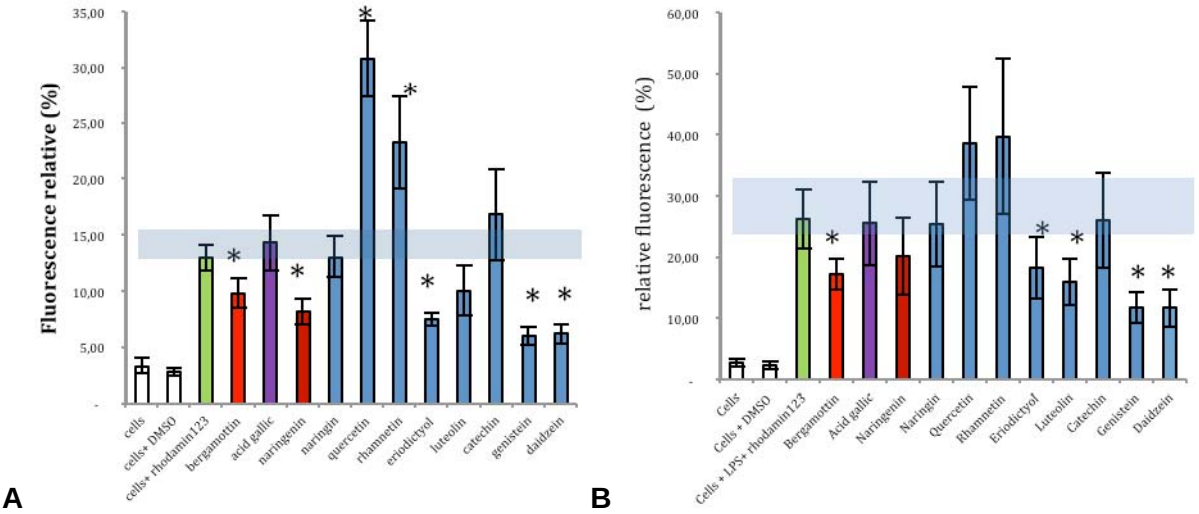
- Nous avons caractérisé un modèle cellulaire d'inflammation intestinale en utilisant les cellules Caco-2 cultivées sous deux conditions différentes pour obtenir un phénotype différencié et un phénotype non différencié. Les cellules sont traitées ainsi soit avec du LPS (pour miner une inflammation aiguë) soit avec du TNF-α (pour miner une inflammation chronique). Nos résultats montrent que l'activité et l'expression des transporteurs MDR1 et MRP2 sont modifiées lorsque les cellules sont soumises à un environnement inflammatoire et que les mécanismes diffèrent selon le mode de culture et les stimulis testés.
  (Thèse d'Université de M. Adamou-Karman, 17/12/2010, 5 communications (dont 1 Internationale et 1 abstract dans une revue internationale) et 2 publications en cours de rédaction)

- Nous avons ensuite étudié les mécanismes de transport de certains flavonoïdes et leur capacité à moduler les transporteurs ABC type MDR1 et MRP2. Pour cela, nous avons caractérisé *in vitro* sur Caco2 et HepG2, les mécanismes de transport de 3 flavonoïdes et 2 acides phénoliques. Nous avons caractérisé *in vitro* les mécanismes d'interactions entre ces flavonoïdes et 2 statines, mettant en évidence que des médicaments non métabolisés comme la pravastatine pouvaient être à l'origine d'interaction médicamenteuse.
  (Thèse d'université de Meriem NaitChabane, 6/7/2009, 2 publications et 12 communications (dont 4 internationales et 3 abstracts dans une revue internationales et 2 publications en cours de rédaction).

  La même stratégie a été mise en œuvre pour étudier les mécanismes de transport de deux antifongiques azolés, le posaconazole et le voriconazole.
  (Thèse d'Université de Yasmine NIVOIX, 10/2009, 5 publications et 2 communications internationales)

- En tenant compte de ces observations, nous avons testé la capacité de quatre flavonoïdes (daidzénine, génistéine, quercétine et rhamnétine) à déréguler l'activité des transporteurs MDR1 et MRP2 altérée dans les cellules Caco-2 soumises à un environnement inflammatoire. Nous avons pu observer que, dans les cellules Caco-2 différenciées, ces quatre flavonoïdes inhibaient le transporteur MRP2 et amélioraient l'absorption du MTX dans ces conditions d'inflammation.

- Ce travail démontre l'intérêt de l'association de certains flavonoïdes comme adjuvants aux traitements anti-inflammatoires et/ou anticancéreux, de par leurs effets biologiques et de par leurs effets modulateurs de ces transporteurs en améliorant l'absorption des médicaments mal absorbés et en réduisant leur toxicité.
  (Thèse d'Université de M. Adamou-Karman, 17/12/2010, 3 Communications dont 2 Internationales)



A **B**

Figure 9 : Modulation par des polyphénols de l'activité des protéines Pgp d'efflux des enterocytes Caco2
A. Caco2 phénotype cancéreux; **B.** Caco2 phénotype inflammatoire.

Thème 3 : Substances naturelles et maladies métaboliques

Responsable scientifique : A. Lobstein,
Collaborations : R. Saladin (PhytoDia), J. Auwerx (EPFL, Lausanne).
Financement : Région Alsace

Contexte et objectif généraux de la thématique :
Le TGR5 est un RCPG exprimé en particulier au niveau du tissu adipeux. Ses seuls agonistes physiologiques connus sont les acides biliaires, tels que l'acide lithocholique. L'activation du TGR5 entraîne une stimulation de l'activité mitochondriale, au niveau du muscle et du tissu adipeux, via une augmentation de la biogénèse mitochondriale, d'où une production accrue d'énergie sous forme d'ATP. Le dysfonctionnement mitochondrial (fonctionnement diminué et production énergétique perturbée) est l'une des perturbations les plus précoces observée dans le développement des maladies métaboliques. D'où l'intérêt de trouver des agonistes du TGR5 pour permettre une prise en charge de ces pathologies.

Stratégies mises en œuvre :
Une extractothèque de 400 extraits végétaux a été criblée sur une lignée de cellules de CHO transfectée de manière stable avec un vecteur d'expression du TGR5 et un plasmide rapporteur, suivi du fractionnement bioguidé des extraits actifs.

Résultats obtenus :
Différents extraits ont montré une action agoniste du TGR5, notamment un extrait apolaire de feuilles d'**olivier** (*Olea europaea*). L'olivier est connu depuis longtemps pour ses propriétés antidiabétiques, attribuées jusqu'alors à l'oleuropéine, dont les mécanismes d'actions (augmentation de l'utilisation périphérique du glucose, production d'insuline accrue, et également activité antioxydante) sont déjà décrits. Cependant, le fractionnement bioguidé a révélé que l'action agoniste sur le TGR5 était principalement due à des triterpènes pentacycliques de type oléanane, tel l'**acide oléanolique** et que l'oleuropéine ne présentait aucune activité sur cette cible.
Nous avons ainsi démontré que les effets antihyperglycémique et antihyperinsulinémique des feuilles d'olivier s'expliquent par deux mécanismes complémentaires. Les tests *in vivo* ont par ailleurs confirmé que les agonistes de TGR5 identifiés ralentissent la prise de poids suite à une alimentation riche en graisses, tout en présentant une grande innocuité.

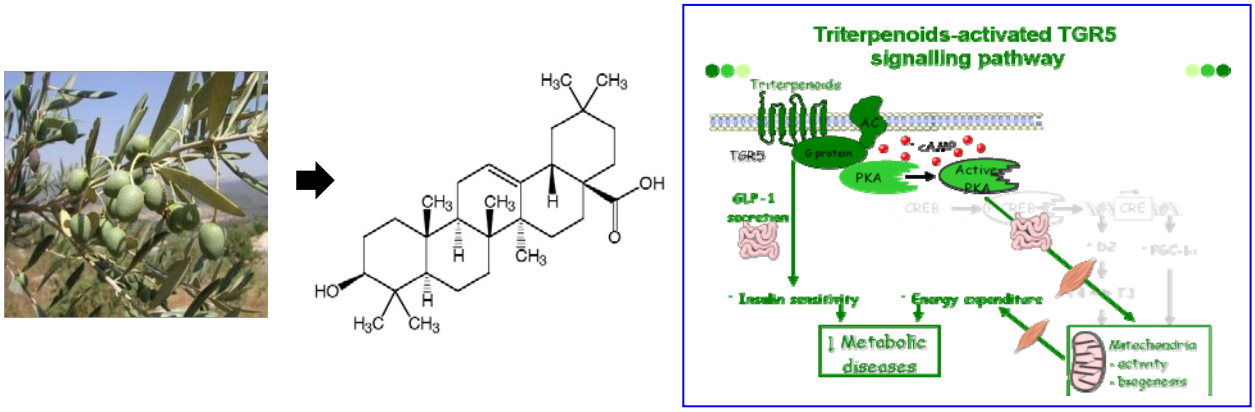


Figure 10. Exemple d'un triterpène (**acide oléanolique / feuilles d'Olivier**), agoniste du TGR5

BILAN :
Ce travail a fait l'objet d'une soutenance de thèse à l'Université de Strasbourg (Mlle A. Strehle, 04.09.09), de 2 publications (BBRC 2007 et J Med Chem 2009) et d'une communication au cours d'un congrès en 2008 (Health Molecules & Ingrédients) avec 1er prix de poster.

Thème 4 : Phytoconstituants à finalité dermo-cosmétique

Responsables scientifiques : A. Lobstein, C. Vonthron, S. Ngom
Collaborations : P. Villa (PC-Bis), R. Saladin (PhytoDia)
Financements industriels : BiotechMarine, Guerlain-LVMH (contrats CIFRE)

Contexte et objectif généraux de la thématique :
Les compétences de l'équipe en phytochimie extractive comme en fractionnement bioguidé sont mises à profit dans des projets industriels visant à identifier les traceurs d'activités d'extraits végétaux destinés à être incorporés dans des produits cosmétiques innovants.

Stratégies mises en œuvre :
Différentes espèces végétales (halophytes, macro-algues, orchidées…) sont sélectionnées sur un ensemble de critères, dont leur biotope particulier et leur originalité. L'accès à des modèles cellulaires ou acellulaires nous permet d'identifier par bioguidage les constituants responsables de l'activité des extraits.

Résultats obtenus :
Pour des raisons de confidentialité des projets menés dans le cadre de partenariats industriels, seuls les résultats obtenus dans le cadre d'un projet centré sur des orchidées épiphytes sont ici résumés.
Nous avons caractérisé de façon approfondie la composition chimique des deux espèces d'orchidées asiatiques :

- *Vanda coerulea*, qui renferme des dérivés phénanthréniques capables de neutraliser et réduire l'expression des acteurs clés de l'"inflamm'âge", de part leurs propriétés anti-oxydante, anti-inflammatoire cutanée et inhibitrice de l'expression des MMP-1,2 et 9 impliquées dans la dégradation de la matrice dermique.

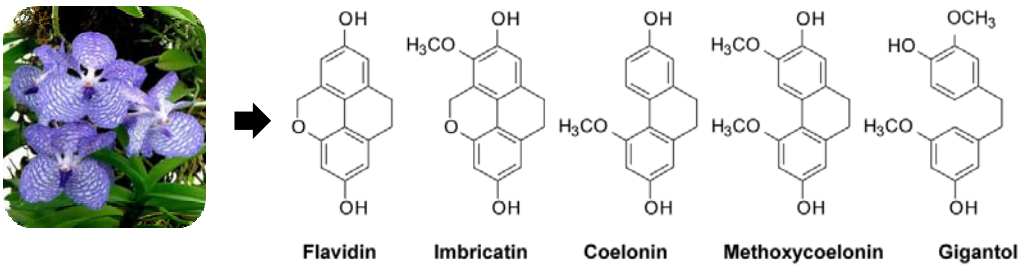


Figure 11. Structures des biomarqueurs isolés des tiges de *Vanda coerulea*

- *Vanda teres*, qui contient des glucopyranosyloxybenzyle-malates de structure originale, capables de renforcer les fonctions cellulaires naturellement déficientes lors du processus de vieillissement chronologique, en soutenant la respiration cellulaire, en favorisant l'expression de protéines de différenciation des kératinocytes et en contribuant ainsi au renouvellement de l'épiderme.

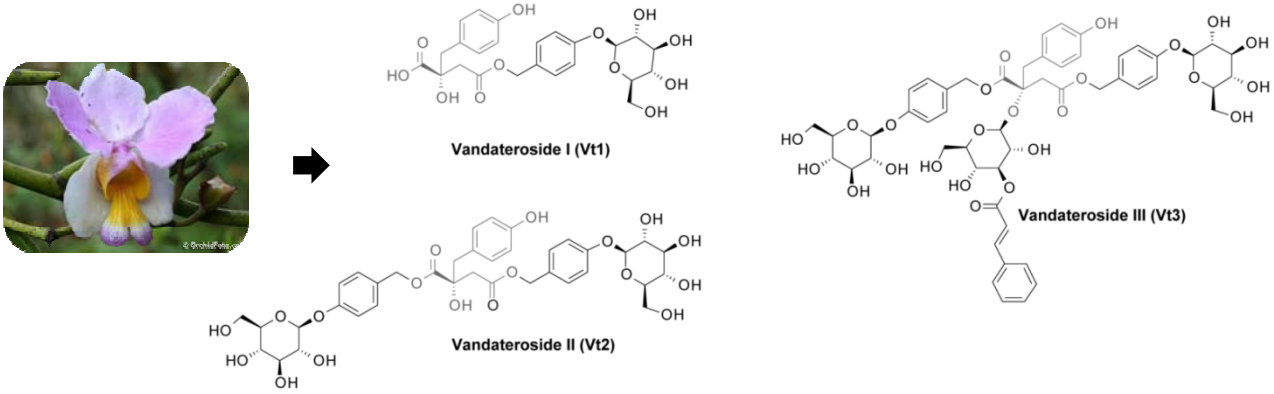


Figure 12. Structures des biomarqueurs identifiés dans les tiges de *Vanda teres*

BILAN :

- *Les travaux sur les halophytes seront présentés lors d'une soutenance de thèse (confidentielle) en déc 2011 (L. Bréant). Ils seront poursuivis dans le cadre d'un nouveau contrat CIFRE en cours de finalisation (2011-2013).*
- *L'exploration phytochimique et biologique d'Orchidées a conduit à la soutenance d'un Doctorat d'Université, le 1er octobre 2010 (C. Simmler). Les résultats ont donné lieu à 2 publications scientifiques (2010 et 2011), à une communication orale à un symposium national, à 6 communications scientifiques affichées au cours de congrès internationaux et à un dépôt de brevet (2010).*

Autres activités de l'équipe

Enseignement et formation par la recherche :

Notre équipe est composée pour 70% d'enseignants-chercheurs très fortement impliqués dans la formation des pharmaciens (formation initiale et continue) et dans celle des étudiants de Master inscrits en Faculté des Sciences de la Vie : Master Biologie et Valorisation des Plantes, Parcours Valorisation des Ressources Végétales.
Les charges d'enseignement sont conséquentes et même bien audelà des 192h ETD par année universitaire.
Le laboratoire a par ailleurs accueilli une quinzaine de stagiaires de Master et de Pharmacie et formé 9 doctorants au cours de la période 2007-2011.

- **Annelise Lobstein** a assuré une charge d'enseignement comprise entre 242h et 310h équivalent TD entre 2007 et 2011.
  - ✓ Dans le cursus des études **pharmaceutiques**, elle est responsable :

- des enseignements de Pharmacognosie (3eA), Phytothérapie-Aromathérapie (5eA), Médicaments homéopathiques (5eA), Conseils en Produits de santé à base de plantes (6eA)
- de deux unités d'enseignement (UE3 et UE1, en 3e et 5e années respectivement.

Elle assure la direction de stagiaires de l'option Industrie « Initiation à la recherche » (5eA, stages de 6 mois) et la direction de thèses d'exercice de fin de formation pharmaceutique (moyenne de 8 thèses par an).

✓ Dans le **Master Sciences du Médicament**, elle est responsable de l'enseignement de :
- Substances naturelles et Pharmacognosie proposé en M1S1 dans les Spécialités Assurance Qualité Microbiologique des produits de santé et des aliments, Analyse des médicaments et des Aliments et Ingéniérie pharmaceutique : effectifs 40-45 étudiants / promotion.
- Production industrielle des médicaments et produits de santé d'origine naturelle proposé en M1S2 dans les Spécialités Assurance Qualité Microbiologique des produits de santé et des aliments, Analyse des médicaments et des Aliments, Ingéniérie pharmaceutique, Biotechnologie et Innovations thérapeutiques : effectifs 30-35 étudiants / promotion.
- Aliments fonctionnels, compléments alimentaires, contrôle et réglementations alimentaires proposé en M2S3 dans les Spécialités Assurance Qualité Microbiologique des produits de santé et des aliments, Analyse des médicaments et des Aliments, Ingéniérie pharmaceutique, Droit communautaire et réglementations pharmaceutiques : effectifs 40-45 étudiants / promotion.

En 2011, elle a participé à la mise en place d'une nouvelle spécialité dans le renouvellement de la demande d'habilitation du Master Sciences du Médicament, en étant responsable d'un nouveau parcours « Substances naturelles pour le Médicament ».

✓ Dans le **Master Biologie et Valorisation des Plantes**, elle est responsable de l'enseignement de Valorisations industrielles des substances naturelles végétales proposé en M2S3 : effectifs 18-20 étudiants / promotion.

Elle participe aux jurys de sélection et de validation de ces Masters (6/an) et de thèses de doctorat (2 par an en moyenne) et d'HDR (1 par an).

✓ *En Formation continue*, elle a assuré un stage de formation à destination d'industriels : Identification macroscopique des drogues végétales selon la Pharmacopée (Juin 2010).

Depuis 2008, elle porte la responsabilité d'un **DU d'Homéopathie** (niveau 1) et d'un **DU de Thérapeutique homéopathique** (niveau 2) proposés à l'Université de Strasbourg à des médecins et des pharmaciens : organisation des enseignements (100h CM + ED / année) et validation des acquis.

- **Bernard Weniger** a assuré une charge d'enseignement comprise entre 239h et 281h équivalent TD entre 2007 et 2011 dans les domaines de la pharmacognosie, de la chimie des substances naturelles, de la phytothérapie, du Master Sciences du Médicament (AMM, études de cas) et du Master Biologie et Valorisation des Plantes (BVP, Fac. de Sciences).

  Il est responsable ou co-responsable de plusieurs UEs en faculté de Pharmacie : Travaux pratiques de Biologie Végétale (diagnose microscopique), Travaux pratiques de Pharmacognosie, Travaux pratiques de Reconnaissance de Plantes Médicinales Sèches, et responsable de l'UE « Ressources Médicinales et Alimentaires » du Master BVP.

- **Catherine Vonthron-Sénécheau** a rejoint la Faculté de Pharmacie de Strasbourg en 2008, par mutation. Elle assure des cours au-delà de sa pleine charge d'enseignements (dépassement annuel de 20h en moyenne) et effectue ses enseignements dans le cadre

des études de Pharmacie et du Master Sciences de la Vie et de la Santé Spécialité Valorisation des Ressources Végétales. Dans ce cadre, elle est responsable ou co-responsable de divers UE dans le cursus des études de pharmacie (Reconnaissance de plantes médicinales sèches, travaux pratiques de Pharmacognosie).
Elle assure la direction de stagiaires de l'option industrie « Initiation à la recherche » du master Sciences du médicament (2x6 mois/an). En 2011, elle a participé à la mise en place d'une nouvelle spécialité dans le renouvellement de la demande d'habilitation du master Sciences du médicament. Elle assure l'encadrement de thèses d'exercice en pharmacie (2 thèses/an).
Elle participe également à la formation continue pour les industriels (Diagnose microscopique des drogues végétales, 2009).
Parallèlement, elle assure des responsabilités administratives en tant que membre élu au Conseil de la Faculté de Pharmacie (depuis 2009) et membre élu du Conseil de l'UMR 7200 (depuis 2009). Enfin, elle est membre élu du Comité d'experts scientifiques des 85-86-87e sections CNU depuis 2009 et a assuré la coordination du Comité de sélection pour le recrutement d'un Maître de Conférences en Pharmacognosie (86MCF0170) en 2010.

- **Aurélie Urbain** a été recrutée comme Maître de conférences à l'Université de Strasbourg en 2010. Elle a assuré durant l'année universitaire 2010-11 des enseignements dans le cadre des études de Pharmacie (201h EED), en participant notamment aux TPs suivants :
  - Morphologie des drogues végétales (2^{e}A)
  - Initiation (2^{e}A)
  - Pharmacognosie (3^{e}A)
  - Médicament, du concept chimique à l'application biologique (TP coordonnés de 3^{e}A)
  - Reconnaissance de Plantes Médicinales Fraîches (5^{e}A).

  A noter que ces activités d'enseignement seront réduites en 2011-12 pour pouvoir consacrer d'avantage de temps pour s'investir dans des travaux de recherche au sein de l'équipe.

- **Christian Muller** est chargé de recherche au CNRS et dispense des enseignements ciblés sur sa spécialité, la cytométrie.
  Il est responsable de l'UE Cytométrie en flux et confocale comme outils pharmacologiques, proposée en 2007 et 2008 à l'Ecole Doctorale Vie et Santé et assure 8h de CM et 6h de TP.
  Il assure également de nombreuses formations permanentes proposées au service de formation de l'Université (ex DEPULP) :
  - La technique du Western Blot (3 jours en 2007, 2008, 2009 (2x), 2010 et 2011) Formation continue de l'UDS
  - Cytométrie en flux en stage intra-entreprise :
    INRA de Versailles 2 stages de 3 jours en mars et mai 2008
    BIOLOGIE SERVIER à Gidy, 1 stage de 2 jours en septembre 2008
    DSM, Village Neuf 1 stage de 2 jours en octobre 2009
  - Cytométrie en flux (2 jours en 2009 et 2010), Département d'Education Permanente de l'Université Catholique de Lyon
  - La cytométrie en flux (4 jours en 2007, 2008 et 2009), Formation permanente DEPULP
  - Cytométrie en flux et confocale (4 jours en 2007), Formation permanente DEPULP.

- **Genevieve Ubeaud-Séquier** a assuré une charge d'enseignement comprise entre 300h et 340h équivalent TD entre 2007 et 2011 dans les domaines de la Pharmacocinétique (fondamentale et clinique, antibiothérapie) et la pharmacie clinique hospitalière et industrielle. Tronc commun, option industrielle (AMM) et internat (formation à l'internat et formation des internes en pharmacie)

- Dans le cursus des études pharmaceutiques, elle est responsable :

- des enseignements de Pharmacocinétique fondamentale et clinique (1eA PACES, 3A, 4A et 5A),
- d'une unité d'enseignement (UE) de pharmacie pratique en filière officine (UE3 Prise en charge du patient en officine 3) et d'une UE de pharmacie hospitalière (UE8 Préparation aux fonctions hospitalières)
- des stages hospitaliers (5e AHU, 3A et 5A filière internat)
- de la formation des internes en pharmacie

- Dans le Master Sciences du Médicament, elle est responsable de 2 UE : une UE transversale « pharmacocinétique en R&D » en M1S1 dans les différents masters et une UE « pharmacocinétique appliquée à la thérapeutique » en M1S3 dans le master pharmacologie.
- Elle est responsable de 3 stages de formation continue offerts aux professionnels de l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la pharmacocinétique : stage initiation, stage niveau 1 et stage niveau 2 (modélisation en PK-PD en collaboration avec des responsables scientifiques de l'industrie pharmaceutique Bâloise). Elle a participé en 2009 à la création d'un master en pharmacocinétique (recherche) avec la faculté de pharmacie de Marseille (université de la Méditerranée ; Pr A. Illiadis) où elle participe à certains enseignements
- Elle assure des responsabilités administratives en tant que membre élu du Comité d'experts scientifiques de la faculté de Pharmacie regroupant les 85e, 86e et 87e sections du CNU (depuis 2010) et membre de la commission de spécialistes et de la commission emploi de la faculté de Pharmacie (depuis 2003), Membre de la commission tripartite ; Membre du conseil scientifique de la direction scientifique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg depuis 2007, membre du comité de biologie du CHU de Strasbourg et membre de la Comedims et de sous groupes de travail (groupe des antibiotiques et groupe de suivi thérapeutique) depuis 2007, Membre du bureau du pôle Pharmacie Pharmacologie du CHU de Strasbourg et référent Enseignement faculté de pharmacie de ce pôle, Membre du conseil de l'UMR 7200.
- Elle est impliquée dans des responsabilités et mandats nationaux ou régionaux :
  - Coordonnateur pédagogique de la région Alsace du DES de Pharmacie Hospiitalière (formation internes en pharmacie)
  - Membre du collège national d'experts scientifiques en toxicologie du GIS méthodes alternatives au petit animal, groupe sous l'égide de AFFSSAPS et de l'ineris (Futuropa)
- En tant que PU-PH, elle assure également des activités hospitalières. Elle est responsable du laboratoire de contrôle/qualité de la pharmacie (contrôle analytique des matières premières et des préparations hospitalières dans l'UF de pharmacotechnie) et du secteur de pharmacocinétique clinique dans l'UF Pharmacologie clinique

Enfin, au niveau enseignement, plusieurs *sollicitations à l'étranger* ont été honorées :

- Implication dans la mise en place d'un Master 'Analyses physico-chimiques et contrôle de la qualité du médicament' à **Constantine** (Algérie), enseignement de plusieurs UE puis formation des formateurs (2008 et 2009) : A. Lobstein
- Mission d'enseignement à l'Université Ricardo Palma (Lima, Pérou), dans le cadre de la chaire franco-péruvienne Louis-Pasteur créée entre l'Université Louis Pasteur de Strasbourg et l'Université Ricardo Palma de **Lima** (juin 2007) : B. Weniger
- Missions d'enseignement et de recherche à l'Université d'Abomey-Calavi (Cotonou, Bénin), dans le cadre de l'accord interuniversitaire liant l'Université de Strasbourg à celle d'**Abomey-Calavi** (juin 2009 et mai 2010) : B. Weniger

Valorisation :

Notre équipe a pour objectif de maintenir, dans la mesure du possible, un équilibre dans nos axes de recherche fondamentale et ceux plus appliqués. Dans ce dernier cas, grâce à nos compétences scientifiques et technologiques, nous avons su pérénniser des contrats avec des partenaires industriels et progressivement élargir nos domaines de collaborations. Cela s'est traduit par un budget de 660 k€ au total sur 4 ans et le dépôt de 4 brevets entre 2007-2011, par l'Université de Strasbourg et le partenaire industriel concerné :

- Protocole de récupération des molécules naturelles à haute valeur ajoutée (lupulones du Houblon, *Humulus lupulus,* extraits de boues de rejets dans l'industrie brassicole) et application dans la prévention et le traitement du cancer-colorectal (2008, Kronenbourg)
- Propriétés antiviellissement cutané d'extraits de feuilles de Ményanthe (*Menyanthes trifoliata*) à activité anti-MMPs (2008, Estée Lauder)
- Applications cosmétiques de dérivés de l'acide eucomique isolés d'orchidées (2011, LVMH)

Par ailleurs, les relations privilégiées avec PhytoDia, une jeune entreprise spécialisée en **Pharmacognosie industrielle** et créée en 2006 (A Lobstein, co-fondatrice) facilitent la valorisation de certains de nos résultats.

- Ex : dépôt de brevet sur les applications d'agonistes de TGR5 dans la prise en charge de maladies métaboliques (2009, PhytoDia)
- Mise sur le marché puis distribution (2011, Impag France et Import) d'un ingrédient cosmétique agissant par un mécanisme d'action innovant sur le fonctionnement énergétique des adipocytes et des muscles (COROLEA, effet "Fat Burner").

Diffusion de l'information et de la culture scientifique et technique :

- 30 conférences grand public sur la richesse et la fragilité des milieux aquatiques alsaciens : S. Dumont
- 4 articles dans des journaux régionaux (Alsace, DNA) : S. Dumont et CD. Muller
- 3 conférences de presse (Europe et Asie) données dans le cadre de notre implication dans une plateforme de recherche internationale dédiée aux orchidées et baptisée 'Orchidarium' : A. Lobstein
- nombreux communiqués de presses relatifs au programme européen Marex

Responsabilités collectives *(plates-formes, réseaux, sociétés, organisation de colloques)*

- B. Weniger : vice-président de la SFE (Société Française d'Ethnopharmacologie) et co-éditeur de la revue Ethnopharmacologia
- C. Vonthron-Sénécheau : membre du comité local d'organisation du congrès joint de la Société française de mycologie médicale, de la Société française de parasitologie et du Groupement des protistologues de langue française, 18-20 mai 2011, Strasbourg, France
- CD. Muller : responsable d'une plate-forme de cytomique (eBioCyt), organisateur du "First European Congress on Capillary Cytometry" (28-29 November 2011, Strasbourg, France)

Auto-évaluation

Positionnement national et international

Notre équipe de Pharmacognosie est perçue en France et en Europe comme un laboratoire de qualité. Parmi les thématiques de recherche poursuivies, celles concernant la recherche

de **substances antiparasitaires** et la **valorisation de substances traditionnelles** nous paraissent les plus reconnues.

Afin d'évaluer de manière objective le positionnement de notre recherche au niveau national, en nous basant sur des paramètres biométriques, nous avons sélectionné ci-après 9 équipes françaises de Pharmacognosie comparables en terme d'effectifs et de thématiques '*recherche et isolement de substances naturelles bioactives*'. Un dixième laboratoire a également été retenu (Paris 5), car considéré comme l'un des meilleurs au niveau national pour sa productivité. Toutefois, il est important de souligner l'effectif de ce laboratoire (3 PU, 7 MCU, 14 étudiants de 3ème cycle) ainsi que la grande part occupée par la synthèse d'analogues structuraux, qui permet des publications dans des journaux de Chimie Organique mieux côtés qu'en Phytochimie pure.

Nom	Laboratoire de Pharmacognosie	*h*-index	Nombre de publications	Nombre de citations	Moyenne
*Tillequin François**	*Paris 5*	*22*	*260*	*2384*	*9,17*
Bailleul François	Lille	17	63	779	12,37
Lobstein Annelise	**Strasbourg**	**16**	**70**	**884**	**11,63**
Moulis Claude	Toulouse	16	66	803	12,17
Lacaille-Dubois Marie-Aleth	Dijon	15	99	799	8,07
Ollivier Evelyne	Marseille	13	53	450	8,49
Seguin Elisabeth	Rouen	11	69	392	5,68
Boustie Joel	Rennes	9	35	273	7,80
Pouchus YF	Nantes	9	28	283	10,11
Bevalot Françoise	Besançon	9	28	158	5,64
Dijoux-Franca	Lyon	7	33	191	5,79

** décédé en février 2011*

Ainsi, bien que l'équipe de Pharmacognosie soit en restructuration depuis peu (cf prise de fonction de PU d'A. Lobstein et responsabilité de l'équipe depuis sept 2007, soit en début de ce plan quadriennal), il apparait que sa production scientifique est honorable, tant quantitativement que qualitativement.

Nous pensons par ailleurs que l'un des atouts de l'équipe est une **grande transversalité**, qui s'appuie essentiellement sur des compétences variées et complémentaires : sourcing, extraction, analytique, pharmacologie, réglementaire…

La valorisation de nos compétences vers le milieu industriel constitue un atout important pour notre équipe. Cela s'est traduit notamment par notre implication dans une plateforme de recherche internationale centrée sur la phytochimie et la biologie des Orchidées, une famille botanique très peu explorée jusqu'à présent malgré sa très grande richesse (30 000 espèces, réparties sur tous les continents). Notre équipe est actuellement la seule équipe européenne travaillant sur les orchidées tropicales.

Choix des thèmes de recherche :

Le choix de développer le thème de recherche sur les **maladies négligées** s'est imposé du fait de nos nombreuses collaborations avec des équipes des pays du sud où les maladies parasitaires, notamment le paludisme et la leishmaniose, constituent des priorités de santé publique. La stratégie mise en place depuis une dizaine d'années repose sur une

collaboration étroite entre des ethnobotanistes, des biologistes, des pharmaco-chimistes, des modélisateurs et des pharmacognostes. Cette stratégie s'avère aujourd'hui payante puisque les résultats obtenus (identification d'un nouveau pharmacophore antipaludique d'origine naturelle, au mécanisme d'action potentiellement original, identification d'une molécule naturelle leishmanicide plus active que le médicament de référence) nous encouragent à consolider ce projet en le considérant comme l'**un des thèmes prioritaire** pour l'équipe.

L'axe *cancer et inflammation* développé dans l'UMR constitue également un projet avancé dans l'équipe qui s'est ainsi investie plus particulièrement dans la recherche d'innovation thérapeutique et/ou de prévention des **inflammations chroniques de l'intestin et des cancers associés**.

- Nos travaux sur l'identification de molécules présentes dans l'alimentation et présentant un intérêt en **chimioprévention nutritionelle du cancer colorectal** ont été soutenus par la région Alsace, ce qui nous a permis d'explorer leurs mécanismes d'action. La poursuite de ce projet est pour l'instant suspendue en raison notamment des difficultés liées à la validation clinique (contraintes technologiques, difficultés de suivi de population à risques) et des demandes de soutien en cours de négociation (région, industriels).
- Le programme européen Marex (FP7 : *Biodiversité marine pour lutter contre le cancer et l'inflammation*) dans lequel CD Muller est plus particulièrement impliqué au travers de son expertise dans le criblage en cytomique, nous permettra d'enrichir notre chimiothèque de produits naturels bioactifs en identifiant de nouveaux composés leaders d'origine marine pour les industries européennes et renforcer ainsi leurs portefeuilles de produits valorisables en pharmacie, nutraceutique, cosmétique, agrochimie et/ou alimentaire.

Evolutions et leur motivation :

Notre équipe a renouvellé progressivement ses cadres (deux recrutements de maitres de conférences) et consolidé le projet de recherche autour des maladies infectieuses.

De nouveaux axes de recherche, liés au recrutement récent d'Aurélie Urbain et à celui à venir suite au départ à la retraite de B. Weniger, sont actuellement discutés en interne. Ils privilégieront dans la mesure du possible (cf personnes ressources et financements) les axes majeurs développés dans l'UMR : *système nerveux central, cancer et inflammatoire*.

La pérénisation d'une plateforme de cytomique (eBioCyt) portée par CD Muller, permettra de valoriser son potentiel technologique en proposant des offres transversales de mises au point de tests cellulaires pharmacologiques originaux (neuronal, immunitaire, hépatique, intestinal…). Cette initiative permet à notre équipe de s'associer pleinement à la dynamique collective de l'UMR, dans ses axes de recherche pluridisciplinaires et transversaux.

Indicateurs :

➢ **Bilan Quantitatif :**

	2003-2006	2007-2011
Nombre de publications	15	70
Facteur d'impact moyen	1,964	3,1
Brevets	0	4
Conférences invitées à un congrès	10	27
Thèses	2	9

➢ **Analyse SWOT :**

Points forts :

Compétences

- Savoir-faire transversal dans le domaine des substances naturelles
- Compétences internes à l'équipe en pharmacognosie, ethnopharmacologie, chimiotaxonomie, phytochimie extractive, isolement et détermination structurale, pharmacologie, cytomique, intégrées autour de projets d'interface
- Projets intégrés dans les domaines du cancer, de l'inflammation, des maladies parasitaires et métaboliques
- Expertise reconnue dans les domaines de la réglementation des substances naturelles (médicament, complément alimentaire, cosmétique)
- Expérience large en ethnopharmacologie antiparasitaire reconnue par l'intégration dans le premier réseau français de chimiothérapie antiparasitaire (CAP)
- Mise à profits des équipements de pointe disponibles (extraction, isolement, analyse)
- Expertise de dossiers scientifiques (ANRT, Contrats Région)

Dynamisme

- Obtention de nombreux contrats de recherche (Europe, Région Alsace, FRM, CIFRE)
- Transfert technologique, valorisation (brevets, création de start-up, partenariat)
- Forte progression de la production scientifique et du facteur d'impact moyen
- Forte contribution à la formation initiale (LMD)
- Responsabilité de DU (Homéopathie) ouvert aux médecins et pharmaciens
- Implication dans de nombreuses formations continues (cytométrie, Western Blot, culture cellulaire)
- Co-organisation de congrès internationaux (Cytométrie Bruges, Parasitologie Strasbourg)
- Co-organisation d'une formation en Ethnopharmacologie (Metz)

Rayonnement

- Représentation dans des instances nationales : CNU (B. Kuballa), AFSSAPS (B. Weniger, C. Vonthron)
- Invitations dans des congrès nationaux et internationaux et décernement de prix scientifiques de communications
- Rapporteurs dans des revues scientifiques internationales
- Responsabilité d'une plateforme de cytomique reconnue plateforme d'excellence européenne par Merck-Millipore-Guava (depuis 2007) : CD Muller
- Nombreuses actions de communication scientifique grand public (Jardins des sciences, télévision nationale et régionale, radio nationale et régionale, presse écrite) avec prix Palme d'or au festival international d'Antibes et prix du Président de la République 2007 : S. Dumont

Attractivité

- Recrutement de 2 MCU dans l'équipe (C. Vonthron et A. Urbain), malgré une forte compétition au niveau national et une tendance à la suppression de postes
- Rattachement d'un IR CNRS (P. Chabert ; 2009-2011) et d'un MCU (L. Gondet : à partir de sept 2012).
- Accueil de 2 professeurs étrangers en année sabbatique (S. et F. Benayache, 2007)
- Nombreuses candidatures extérieures à Strasbourg pour stages, thèses, post-doc, etc.

Points faibles

- Latence dans la productivité scientifique due à la restructuration/renouvellement de l'équipe
- Manque de moyens humains : absence de poste d'ingénieurs et techniciens malgré de nombreuses demandes
- Handicap en temps recherche : petite équipe composée en grande majorité d'enseignants-chercheurs avec de fortes charges d'enseignement
- Inertie à la publication du fait des contraintes de la valorisation
- Désynchronisation des financements (et donc des activités) des chimistes et des biologistes associés à un même projet
- Financements industriels renouvelables mais parfois de trop courte durée
- Lourdeur des charges administratives lors de la mise en place et la gestion de contrats, notamment européen.

Opportunités :

- Le réseau Grand-Est en construction autour du couplage HPLC/spectrométrie de masse/RMN
- Le réseau national de chimiothérapie antiparasitaire (CAP)
- Le réseau national des extractothèques qui élargit et accélère notre accès à la biodiversité
- Le réseau national Cancéropole Grand-Est

Risques :

- Non renouvellement d'un poste MCU (départ retraite 2013), selon la conjoncture imposée par les tutelles
- Non pérennisation des financements
- Charges d'enseignement, collectives et administratives en croissance exponentielle, au détriment du temps recherche
- Non pérennisation des savoirs faire du laboratoire (CDD limités à 6 ans)

Pour 2013-2017 :

Nous poursuivrons globalement les mêmes objectifs selon la même stratégie en prenant en compte l'analyse précédente. Nos actions prioritaires seront les suivantes :

- Nous recadrerons nos activités sur 2 thèmes jugés prioritaires :
  - substances naturelles antipaludiques (en élargissant le partenariat aux autres équipes du réseau CAP),
  - étude de l'influence des écosystèmes sur le métabolome de plantes d'intérêt (en nous appuyant sur le nouveau gros équipement acquis et l'expertise du réseau Grand-Est couplage HPLC/spectrométrie de masse/RMN).
- Afin de renforcer la transversalité de notre équipe et d'approfondir nos projets, nous intègrerons une MCU spécialisée en biologie, biotechnologie et physiologie végétales. De plus, si le départ à la retraite de B. Weniger en 2013 donne lieu à un renouvellement de poste, nous recruterons un jeune MCU ayant une expertise dans les thèmes de recherche préalablement cités.

- Nous participerons de façon plus importante à des demandes de financement ANR ainsi qu'à des appels d'offre européens (septième programme-cadre) en saisissant les opportunités de collaborations offertes par les réseaux que nous venons d'intégrer.
- Nous accroitrons notre visibilité et notre attractivité internationale par une politique soutenue de publications et de communications.

Analyse des moyens de l'équipe

Notre équipe est formée principalement d'enseignants-chercheurs (2PR et 4MCU versus 1 CR) ayant de fortes charges d'enseignement.
Notre capacité d'accueil et d'encadrement reste réduite (6 HDR) alors que notre équipe est l'objet de demandes croissantes de formation à la recherche au travers de doctorats et de stages post-doctoraux. Cette capacité sera maintenue constante à court terme (3 HDR dont 1 perdue avec un départ programmé à la retraite en 2013, qui devrait être compensé par 1 HDR programmée courant 2012) mais devra être ré-évaluée à la hausse, tant au niveau des personnes ressources (statutaires avec HDR) que des locaux.

Pour pouvoir rester compétitifs dans nos domaines de compétences, nous aurons besoin
- de compléter nos équipements actuels (CLHP, LC/MS/RMN) par des technologies de pointe appliquées à l'isolement préparatif de produits naturels à haute valeur ajoutée (Chromatographie de Partage Centrifuge, CPC) et à l'identification rapide de nouvelles molécules dans des extraits complexes (HPTLC-MS).
- de bénéficier de l'appui d'un agent technique pour assurer la maintenance et l'ensemble de notre parc chromatographique.

Par ailleurs, la pérénisation de la plateforme eBioCyt necessitera à court terme un poste d'IR pour son fonctionnement journalier, et idéalement une salle de culture cellulaire à proximité ainsi qu'un local technique climatisé.

Caractérisation des personnels
En juillet 2011, la situation est la suivante :

- Permanents :
  - Pharmacognostes : 1 PR (A. Lobstein), 3 MC (A. Urbain, C. Vonthron, B. Weniger),
  - Biologistes – pharmacologues : 1 PU-PH (G. Ubeaud), 1PH (D. Lévèque), 1 CR CNRS (CD. Muller), 1 MC (S. Dumont)

- Non-permanents :
  Bréant L (doctorante), Cakova V (doctorante), Leick A (CDI industrie), Ngom S (CDI industrie), Noté O (Post-Doc), Peluso J (I CDD), Pons B (Post-doc), Saab L (doctorante)

Ressources humaines
Le quadriennal a vu de nombreux mouvements au sein de l'équipe :

- C. Vonthron-Sénécheau (MCU) a été recruté en 2008. Elle apporte notamment son expertise en pharmacologie de produits naturels et est responsable du Thème 1 : *substances naturelles et maladies négligées ;*
- Le départ en retraite de B. Kuballa (MCU) en 2010 a conduit au recrutement d'A. Urbain, spécialisée en chimie extractive et analytique des substances naturelles, après une formation au sein des laboratoires de Pharmacognosie de Genève et d'Athènes qui sont parmi les plus réputés d'Europe.

Par ailleurs, l'équipe, appuyée par le conseil d'UMR, a pris la décision de s'affranchir des chercheurs ou enseignants-chercheurs dont l'implication dans nos thématiques de recherche a été estimée non optimale :

- G. Ubeaud (PU-PH) et D. Levêque (PH) aux activités hospitalières trop éloignées de la Pharmacognosie ; seule G. Ubeaud restera dans l'équipe en qualité d'enseignant-associé ;
- S. Dumont (MCU), qui souhaite devenir enseignant associé pour se consacrer à ses activités de communication scientifique sur la préservation de l'environnement des milieux aquatiques d'Alsace ;
- P. Chabert (IR CNRS), qui avait rejoint l'équipe en 2008 mais a pris la décision de s'impliquer dans une autre l'équipe de la Faculté (UMR7213, poste NOEMI).

Le groupe « *Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et cancers associés* » est par conséquent dissous à compter de 2013. CD Muller (CR) pérennisera la plate-forme de cytomique (déjà reconnue plate forme Académique d'Excellence Européenne GUAVA-MILLIPORE) sous forme IBiSA, sous réserve de création d'un poste IR.
Cette plate-forme de cytométrie, baptisée eBioCyt, proposera à la communauté scientifique des mises au point de tests cellulaires pharmacologiques originaux ainsi que ses tests déjà validés dans le cadre du cancer et de l'inflammation.

Crédits

	2007	2008	2009	2010
Crédits récurrents				
CNRS	13134	13720	16200	17609
Université de Strasbourg	21321	19680	32244	30165
TOTAL RECURRENT	**34455**	**33400**	**48444**	**47774**
Contrats industriels	117244	165000	230815	224113
Contrats institutionnels		29600	56000	99749
TOTAL CONTRATS	**117244**	**194600**	**286815**	**323862**
% récurrent/contrat	22,71	14,64	14,44	12,85

L'équipe de Pharmacognosie a acquis de solides compétences en identification d'actifs et exploration de mécanismes d'action dans le secteur de la cosmétique, comme en témoignent les nombreux contrats pérennisés au cours des années, avec

- des entreprises fournisseurs d'ingrédients (BiotechMarine),
- des grands groupes commercialisant des gammes innovantes (Estée Lauder, Guerlain) ou encore
- des entreprises souhaitant une aide dans la validation scientifique de leurs produits (Uriage, Kiotis).

Par ailleurs, d'autres financements ont permis et permettront dans le futur d'assurer le fonctionnement de projets de recherche, en assurant le salaire de chercheurs non statutaires en CCD et en renouvelant progressivement certains équipements vieillissants :

- financement assuré par les laboratoires pharmaceutiques BOIRON, pour une aide dans l'élaboration de monographies pour la Pharmacopée européenne et la rédaction des dossiers d'AMM de leurs teintures-mères, mettant à profit nos compétences dans la réglementation des médicaments à base de plantes ;
- financement assuré par Merck/Millipore pour permettre à la plate-forme de cytomique d'être équipée de matériels Guava de dernière génération, mis à disposition aux

chercheurs de l'ensemble du Parc d'Innovation d'Illkirch et permettant un rayonnement national et international.

Financements obtenus 2007-2011 :

- Contrats européens /réseaux d'excellence

C. Muller

- *« FTP Marex » (2010-2014)* *349999 €*

- Appels à projets publics :

C. Vonthron

- *FRM Appel à Projets Jeunes Chercheurs (2011)* *15000 €*

- Contrats industriels :

A. Lobstein

- *Phytodia (2006 - 2009)* *20000 €*
  « Isolement et études de nouveaux composés naturels antidiabétiques Isolés d'extraits végétaux »
- *Estée Lauder (2006 - 2008)* *38000 €*
  « Identification d'extraits végétaux et /ou de métabolites végétaux, actifs au niveau cutané »
- *Yves Rocher (2007)* *45870 €*
  « Valorisation de ressources végétales sahariennes : prospection et identification d'actifs phyto-cosmétiques »
- *Anben Pharma (2010)* *3500 €*
  « Analyse de l'effet anti-microbien d'un fruit detiné à la cosmétique »

C. Muller

- *Guava Technologies (2007 - 2008)* *62000 €*
  "Development of high content screening methods by capillary cytometry"
- *Guava Technologies (2010)* *50000 €*
  « A help in anticancer therapeutic gesture by fast prescreening on patient cancer cells of the various drugs suggested by thevarious drugs"
- *SELARL Prof. L'Hermite & Associés (2010)* *45000 €*
  « Mise au point d'un protocole de théranostic par pré-screening rapide sur les cellules isuses d'explants de patients cancéreux des différentes chimiothérapies pressenties par le praticien »
- *Yves Rocher (2011)* *50900 €*
  « Suivi de marqueurs par cytométrie en flux sur 2 types cellulaires »

- Autres contrats

Prestations de service

A. Lobstein

- *BOIRON (2008 - 2009)* *76300 €*
  « Etude analytique de matières premières et de teintures mères Homéopathiques »
- *BOIRON (2009 - 2010)* *76300 €*
  « Etude analytique de matières premières et de teintures mères Homéopathiques »
- *BOIRON (2010 - 2011)* *76300 €*
  « Etude analytique de matières premières et de teintures mères Homéopathiques »
- *BOIRON (2011 - 2012)* *76300 €*
  « Etude analytique de matières premières et de teintures mères Homéopathiques »

C. Muller

- *URIAGE (2010)* *20000 €*
  « Réalisation d'études biologiques tests de réponse cellulaire avec

test de 8 principes actifs sur un modèle in vitro d'inflammation chronique d'origine endogène »

Accompagnement Thèse Cifre

A. Lobstein

• *Cifre GUERLAIN (2007 - 2010)* *48000 €*
« Orchidées : de la caractérisation phytochimique à l'exploration des propriétés biologiques et cosmétologiques d'extraits »

• *Cifre GUERLAIN (2010 - 2013)* *63000 €*
« Exploration phytochimique et biologique d'extraits d'orchidées »

• *Cifre BIOTECHMARINE* (2005 - 2008) : *161871 €*
« Etude pharmacochimique de ressources végétales marines à potentiel anti-inflammatoire et/ou anti-oxydant. »

• *Cifre BIOTECHMARINE (2008 – 2011)* *199723 €*
« Etude et valorisation industrielle d'halophytes du littoral breton : Biodiversité chimique et biologique »

Subventions

A. Lobstein

Bourse Doctorale Régionale de valorisation (2009 – 2010) *58200 €*

G. Ubeaud-Sequier

Bourse Doctorale Régionale (2008 – 2010) *87300 €*

II.5.2. Organigramme fonctionnel détaillé

L'équipe 5 est organisée par projets transversaux, avec des partenaires internes et externes à l'UMR. Chaque projet a un coordinateur ou un binôme de coordinateurs (*).
L'équipe comprend des pharmacognostes (vert) et des biologistes et hospitaliers (orange).
Durant le dernier quadriennal, l'organisation a été la suivante :

Thèmes / *Projets*	CVS	BW	AL	CDM	SD	GUS	DL	collaborations
Substances naturelles & Maladies négligées	*							Académiques
Inflammations chroniques intestinales et cancers associés								
1. *Cancer colorectal*			*					IRCAD
2. *MICI*				*				CHU Caen
3. *Transporteurs membranaires*						*	*	Roche
Substances naturelles & Maladies métaboliques			*					Start-up PhytoDia
Substances naturelles & Dermo-cosmétique	*		*					Entreprises

CVS : Catherine Vonthron-Sénécheau (MCU) ; BW = Bernard Weniger (MCU) ; AL = Annelise Lobstein (PU) ; CDM = Christian D. Muller (CR) ; SD = Serge Dumont (MCU) ; GUS = Geneviève Ubeaud-Séquier (PUPH) ; DL = Dominique Lévèque (PH)

Pour le prochain quinquennal, l'organisation sera modifiée et adaptée en fonction des nouveaux contours de l'équipe :

- nouveaux entrants (AU = Aurélie Urbain, MCU recrutement 2010 ; LG = Laurence Gondet, MCU reconversion thématique 2013), tous deux en réflexion pour leurs futures implications dans les axes de recherche de l'équipe ;
- futurs recrutements (XX = MCU demandé, suite au départ à la retraite de B Weniger ; YY = IR demandé pour permettre la pérennisation de la plateforme de cytomique portée par CD Muller).
- statutaires devenant enseignants associés (SD = Serge Dumont, MCU et GUS = Geneviève Ubeaud-Séquier, PU-PH).

Nous recentrerons nos axes de recherche sur deux projets pluridisciplinaires et transversaux (1 et 2) qui seront menés en favorisant la dynamique collective au sein de l'UMR.

	Thèmes	AL	CVS	BW / XX	AU	LG	CDM	YY	SD	GUS
1	Substances naturelles & Maladies négligées		*							
2	Substances naturelles & Cancer - Inflammation	*			*		*			
3	Métabolites végétaux & Environnement	*			*					
4	Biodiversité & Pharmacopées traditionnelles			*						

AL = Annelise Lobstein (PU) ; CVS : Catherine Vonthron-Sénécheau (MCU) ; XX = futur MCU ;
AU = Aurélie Urbain(MCU) ;LG = Laurence Gondet (MCU) ; CDM = Christian D. Muller (CR) ; YY = futur IR
SD = Serge Dumont (MCU) ; GUS = Geneviève Ubeaud-Séquier (PUPH)

Enfin, une plateforme de cytomique, portée par CD Muller, sera développée pour optimiser, valoriser et mettre au service de la communauté scientifique les expertises technologiques en cytomique du Laboratoire. Elle sera directement rattachée à la Direction de l'UMR.

II.5.3. Liste des publications et productions

- Articles dans des revues internationales ou nationales avec comité de lecture : 70
- Les articles ACL161, ACL164, ACL201, ACL207, ACL216 sont des publications inter-équipes
- ACLN Articles dans des revues avec comité de lecture non répertoriées dans des bases de données internationales : 20
- Brevets : 4
- Conférences données à l'invitation du comité d'organisation dans un congrès national ou international : 27
- Communications avec actes dans un congrès international : 61

- Communications avec actes dans un congrès national : 26
- Communications par affiche dans un congrès international ou national : 2
- Ouvrages scientifiques (chapitre) : 4
- Ouvrages / films de vulgarisation : 3

III. ANNEXES

III. 1. Annexe 1 : Enseignement et formation par la recherche, information et culture scientifique et technique

III.2. Annexe 2 : Actions de formation permanente des personnels de l'Unité

III.3. Annexe 3 : Hygiène et sécurité

III.4. Annexe 4 : Ethique

III.5. Annexe 5 : Evaluation comparative

III. 1. ANNEXE 1

ENSEIGNEMENT ET FORMATION PAR LA RECHERCHE, INFORMATION ET CULTURE SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE

III.1.1. Importance de la formation par la recherche dans l'UMR7200

Notre UMR contribue très fortement à la formation en général et à la formation par la recherche en particulier. Nous ne listerons ici à titre d'exemple que les thèses de doctorat encadrées et les listes des stagiaires accueillis. Cette formation passe aussi par les cycles de séminaires et de conférences que nous organisons chaque semaine dans les cadres de nos « Séminaires du Mardi » réunissant 'obligatoirement' tous les personnels chercheurs de l'UMR (voir § III. 2.).

- Thèses de doctorat au cours des quatre dernières années : 27

- Stagiaires accueillis entre 2007 et 2010 :
  - ✓ Pharmacie : 50
  - ✓ Masters : 48
  - ✓ IUT : 3
  - ✓ Autres : 21

III.1.2. Responsables de formations LMD et assimilées

M Hibert

- UE Chimie Thérapeutique du Master Chimie-Biologie

J Haiech

- Mention Sciences du Médicament, spécialité Biotechnologie et Innovations Thérapeutiques
- Création en 2008 et responsabilité de l'option Biologie synthétique en troisième année de l'Ecole Supérieure de Biotechnologie (ESBS)
- Création et responsabilité jusqu'en 2009 de l'option Bioproduction de l'ESBS
- co-création de l'option Médicaments Innovants du nouveau diplôme de l'Ecole Supérieure de Physique de Strasbourg.
- Mise en place de plus de 10 UEs dont une UE de création d'entreprise dans le cadre de l'ESBS, maintenant reprise dans d'autres formations et dans le programme pédagogique du LABEX.
- Direction de la partie formation du nouvel Institut Meary de l'institut de l'hôpital St-Louis à Paris ayant pour objectif de former des ingénieurs dans le domaine de l'hémato-oncologie en Biologie des systèmes et Biologie de Synthèse.

Marie-Claude Kilhoffer

- Direction de l'équipe pédagogique Biologie Moléculaire / Génie Génétique en faculté de Pharmacie.
- Deux UE en 2e et 3e Années de Faculté de Pharmacie
- En 2011, mise en place d'une nouvelle spécialité dans le renouvellement de la demande d'habilitation du Master Sciences du Médicament.

Maria Zeniou

- UE: Travaux Pratiques de Biotechnologie, Génétique Humaine Pratique.

- Action de formation continue dispensée par l'Université de Strasbourg : "Identification de cibles d'intérêt thérapeutique dans l'ère post-génomique". Cet enseignement fait partie des modules obligatoires du Master Sciences du Médicament, parcours Recherche et Développement.

Nelly Frossard

- UE de pharmacologie pulmonaire au Master « Physiopathologie des systèmes cardiovasculaire et respiratoire et de l'hémostase » des universités Paris 5, 7, 11 et 12.
- UE « conception du médicament » au Master Biotechnologie et à l'ESBS.
- UE « Le médicament dans l'industrie pharmaceutique » à l'école doctorale Vie et Santé

D Heissler

- Directeur de l'Ecole doctorale des sciences chimiques – ED 222 – de l'Université de Strasbourg depuis 2005 (240 doctorants, 150 HDR, 65 thèses soutenues par an).
- Chargé de mission "Ecoles doctorales" jusqu'en 2008 (Université Louis Pasteur)
- Coordinateur du Collège des écoles doctorales de l'université de Strasbourg depuis 2009.
- UE "Construction et aménagement des molécules organiques".

A Lobstein

- Master Sciences de la Vie, Parcours Valorisation des Ressources Végétales.
- Mise en place d'une nouvelle spécialité 'Substances Naturelles' qui sera proposée dans le cadre du Master Sciences du Médicament.

CD Muller

- responsable de l'UE Cytométrie en flux et confocale comme outils pharmacologiques, Ecole Doctorale Vie et Santé, ULP Strasbourg

III.1.3. Implication des chercheurs et ingénieurs de l'UMR7200

Les chercheurs et ingénieurs de l'UMR 7200 participent activement aux enseignements de l'Université de Strasbourg. Cette contribution comprend aussi bien des responsabilités administratives que des cours magistraux, des travaux dirigés ou l'accueil d'étudiants stagiaires.

Denis Heissler, DR CNRS :

- Master de chimie (mention chimie ; spécialités CMS, CV et prépa agrégation)
  - Responsable de l'UE Construction et aménagement des molécules organiques
  - Enseignant dans cette UE : 16 h cours magistral (+examens écrits et auditions de présentations de stage)
- **Directeur de l'Ecole doctorale des sciences chimiques** - ED 222
  Nombreuses actions dans ce cadre en plus du travail "ordinaire".
  Notamment :
  2007 - 2009 : Membre du groupe de travail sur l'insertion des docteurs
  Fondation internationale de la Maison de la chimie - Paris
  2009 : Membre fondateur du Réseau des Ecoles doctorales de chimie Redox et du site associé docteurs-chimie.org 2010 (15 avril) : Organisation de la 1ere assemblée générale du Réseau Redox à Strasbourg

Christian Muller

- Cours en UV4 des PH "la pharmacocinétique par cytométrie '
- Master ISTI, spécialité Imagerie biologique , Ecole Dotorale des Sciences de la vie et de la santé, ULP Strasbourg "
- Ecole d'été de l'ED Vie & Santé Strasbourg: The cytokine network and alteration

Martine Schmitt, CR CNRS

- Cours de chimie hétérocyclique en M1 chimie bio (12h de cours/an) responsable de l'UV.

Nelly Frossard, DR INSERM

- Responsable de l'UE "Conception du Médicament" au M2 de biotechnologie à l'UdS (44 heures)
- Coresponsable de l'UE "pharmacologie pulmonaire" au M2 de physiopathologie respiratoire, Université Paris 5,7,11 et 12 (10 heures)
- Cours sur les bio marqueurs au M2 Produits de santé, Université Paris 7 (6 heures)
- Cours sur la "pharmacologie pulmonaire", M2 Expérimentation animale, Université de Nancy (2 heures)
- Cours sur la pharmacologie de l'inflammation des voies aériennes, M2 de pharmacologie (8 heures)

Jean Suffert, DR CNRS

- Cours magistraux M1 CMS option "Métaux en chimie de synthèse" (24 h en 2011, 16 h en 2010, 8 h en 2009, 8h en 2008.

Laurent Desaubry, CR CNRS

- Cours de synthèse totale de produits naturels en M2 chimie bio

Bruno Didier, IR CNRS

- Formation continue de l'UDS : initiation à la QSAR et à la modélisation moléculaire

III.2. ANNEXE 2

ACTIONS DE FORMATION PERMANENTE

DES PERSONNELS DE L'UNITE

Un accent prioritaire est mis sur l'hygiène et la sécurité.
Notre UMR est par ailleurs très multidisciplinaire. La synergie de nos compétences en chimie de synthèse, chimie thérapeutique, chémo-bio-informatique, biophysique, pharmacognosie, pharmacologie et physiopathologie est très stimulante mais demande des formations appropriées de sorte que les parties impliquées dans un projet se comprennent.

Dans un premier paragraphe nous ferons le bilan des formations données et reçues par notre UMR au cours du plan quadriennal en cours. Dans un second paragraphe nous exposerons le plan de formation de l'unité qui tient compte des départs en retraite et de la nouvelle structuration du laboratoire.

III.2.1. FORMATION - BILAN

Formations dispensées par les personnels de l'UMR7200

1. Formations permanentes:

Biotechnologie
Formation permanente DEPUDS (Maria Zéniou)

Initiation à la QSAR et à la modélisation moléculaire
Formation permanente DEPUDS (Bruno Didier, IR CNRS)

Identification macroscopiques de drogues végétales par microscopie selon la pharmacopée.
Formation permanente DEPUDS. (Annelise Lobstein, Pr, Catherine Vonthron, MdC).

Identification de cibles d'intérêt thérapeutique dans l'ère post-génomique
Formation permanente DEPUDS. (Nelly Frossard, Jacques Haiech, Maria Zéniou)

Utilisation des méthodes de fluorescence dans le criblage à haut débit.
Formation permanente de la SCF. UdS, (Claire Pigault, MdC).

Initiation à la pharmacocinétique
Formation DEPUDS : Geneviève Ubeaud-Séquier, responsable de la formation.

Pharmacocinétique niveaux 1 et 2
Formation DEPUDS. Geneviève Ubeaud-Séquier, responsable de la formation.

Initiation à la Pharmacochimie
Formation continue DEPUDS, Yveline Rival, Responsable de la Formation

La technique du Western Blot
Formation permanente DEPUDS (S Dumont)

Cytométrie en flux en stage intra-entreprise
Formation permanente DEPULP (CD Muller)
INRA de Versailles 2 stages de 3 jours en mars et mai 2008 (CD Muller)
BIOLOGIE SERVIER à Gidy, 1 stage de 2 jours en septembre 2008 (CD Muller)
DSM, Village Neuf 1 stage de 2 jours en octobre 2009

Cytométrie en flux (2 jours en 2009 et 2010)
Département d'Education Permanente de l'Université Catholique de Lyon (CD Muller)

Cytométrie en flux et confocale
Formation permanente DEPULP, CD Muller, Responsable de formation

2. Séminaires internes

Au bilan de formation nous verserons l'organisation des séminaires internes hebdomadaires (tous les mardis, de 13h00 à 14h00, pour l'ensemble de l'UMR). La formule de ces séminaires évolue d'une année sur l'autre. Pour la saison 2010-2011 la séance est divisée en deux. Une première communication courte de dix minutes et discussion où nous insistons sur le caractère original de la présentation par rapport au thème de travail normal de l'intervenant. Cette communication peut être le lieu d'un appel à projet ou à collaboration, un compte rendu de congrès ou une curiosité, une émergence relevée dans la littérature. Le but y est notamment un éveil à la curiosité scientifique pour les jeunes doctorants. Cette première partie est suivie d'un exposé de trente minutes suivi d'une discussion. Le contenu du séminaire est laissé à l'initiative des intervenants. Il est également prévu d'inviter des conférenciers extérieurs. Les séminaires sont ouverts à des débats autour d'un problème que pose un sujet, exposé de résultats, présentation à un travail inter-équipes et toute combinaison permettant d'avoir des rencontres riches. A titre d'exemple nous illustrons, ci-dessous, notre programme du dernier trimestre 2010.

Octobre		**Equipes**	**Sujet**
M 12	Séance	Inaugurale	présentation des séminaires, présentation générale du labo, rappel des règles d'hygiène et sécurité
M 12		CoFo	Présentation du plan de formation de l'unité
M 19	Com originale Exposé	Hibert ROGNAN	Emilie Audran : Modélisation d'une voie de signalisation comme nouvel outil de screening Jérémy Désaphy : Développement d'une nouvelle méthode de comparaison de sites actifs protéine-ligand"
M 26	Vacances	Toussaint	
Novembre			
M 02	Vacances	Toussaint	
M 09	Com originale Exposé	LOBSTEIN SUFFERT	C. Vonthron : Découverte d'une nouvelle classe d'antipaludique d'origine naturelle par une approche chimie médicinale Fabien Toulgoat : Synthèse de composés fluorés électrolytes pour batteries au lithium Synthèse énantiosélective par organocatalyse

M 16	Com originale Exposé	BOURGUIGNON HIBERT	Forfait F. Debaene : Criblages, conceptions et synthèses d'inhibiteurs de l'ARN polymérase du virus de la dengue"
M 23	Com originale Exposé	SUFFERT LOBSTEIN	Nigel Ribeiro : Elimination de thioéthers induite par des complexes du titanocène O Noté : Etudes phytochimiques et pharmacologiques de quelques légumineuses Mimosacéess : Tetrapleura tetraptera, Albizia coriaria, et piptadeniastrum africanum
M 30	Com originale Exposé	ROGNAN BOURGUIGNON	Esther : News about GPCRs crystal structures Cédric Genet : Identification et développement de triterpènes comme agonistes TGR5 : étude de leurs effets sur le métabolisme
Décembre			
M 07	Com originale Exposé	LOBSTEIN SUFFERT	An Endophytic Fungus from Hypericum perforatum that Produces Hypericin Anne Bodlenner : De la synthèse de molécules bioactives à l'élucidation de voies enzymatiques, en passant par la biocatalyse
M 14	Com originale Exposé	HIBERT Lobstein	François Daubeuf : Des méthodes oubliées remises au goût du jour" C. Minker : Etude de l'intérêt des proanthocyanidines alimentaires dans la chimioprévention nutritionnelle du cancer colorectal.
M 21	Vacances	Noël	

Formations suivies par les personnels l'UMR7200

1. Prévention et sécurité / éthique

Sauveteur Secouriste du Travail Formation initiale
Kilhoffer Marie Claude
Catherine Vonthron
Nassera Tounsi
Maria Zeniou
Lise Bréant
Assan Hammoud
Françoise Herth
Séverine Schneider
Philippe Chabert
Martine Schmitt
Claire Pigault
Nicolas Zill
Fréderic Bihel
Geneviève Ubeau-Séquier
Esther Kellenberger
Pascal Buisine
Marie Fève
Emilie Audran
Sophie Gioria
François Daubeuf
Aicha Boudhar
Dominique Bonnet
Vincent Gasparik
Marianne Erhart

Habilitation électrique BO
Marie Claude Kilhoffer
Nassera Tounsi
Maria Zéniou
Angèle Schoenfelder
Jacques Bourguignon
Gilbert Schlewer

Recyclage SST
Nassera Tounsi
Maria Zéniou
Angèle Schoenfelder
Françoise Herth
Martine Schmitt
Fréderic Bihel
François Daubeuf
Gaelle Blond
Gilbert Schlewer
Serge Dumont
Christian Muller
Dominique Bonnet
Bruno Didier
Stéphanie Riché
Bernard Spiess
Clarisse Maechling

Manipulation d'extincteurs Sécurité incendie
Françoise Herth
Marie Claude Kilhoffer
Catherine Vonthron
Nassera Tounsi
Maria Zéniou
Vincent Gasparik
Christine Lehalle
Philippe Chabert
Nicolas Zill
Geneviève Ubeaud-Séquier
Nelly Frossard
Esther Kellenberger
Annelise Lobstein
Sophie Gioria

Dominique Bonnet

Formation Sécurité Risque Chimie
Nassera Tounsi
Maria Zéniou
Vincent Gasparik
Angèle Schoenfelder
Séverine Schneider
Philippe Chabert
Martine Schmitt
Stéphanie Riché
Fréderic Bihel
Christelle Doebelin
Patrick Wagner
Emilie Blaise
François Daubeuf

CSHS d'unité et de délégation
Clarisse Maechling

Utilisation de FEVAR
Angèle Schoenfelder
Philippe Chabert
Martine Schmitt
Stéphanie Riché
Claire Marsol

François Daubeuf
Gilbert Schlewer
Aicha Boudhar
Jacques Bricard
Simona Nemska
Dominique Bonnet
Acetou Siby
Clarisse Maechling

Formation ACMO
Angèle Schoenfelder

ACMO communication
Angèle Schoenfelder
Claire Marsol

Séminaire des ACMO
Angèle Schoenfelder
Claire Marsol

Responsabilité civile et pénale en matière d'hygiène et sécurité
Nassera Tounsi
Maria Zéniou
Angèle Schoenfelder
Christine Lehalle
Bénédicte Pons
François Daubeuf
Gilbert Schlewer
Clarisse Maechling

Sécurité des gaz
Angèle Schoenfelder

2. Techniques spécifiques / technologie / instrumentation

Ecole Thématique CNRS : Les enjeux du criblage en 2010 : apprendre, améliorer et développer les outils technologiques
Catherine Vonthron

Optimiser les chromatographies HPLC
Stéphanie Riché

"siRNA
Nelly Frossard

Ecole du LEEM : le médicament
Nelly Frossard

Statistiques pour petits échantillons
Nelly Frossard

Ecole d'été du Leem recherche
Laurent Desaubry

Ecole Thématique CNRS : Criblage Moléculaire : Vers une Grande Diversité de Méthodes et d'Applications Thérapeutiques
Catherine Vonthron

Formation autoclave
Christine Lehalle
Sophie Gioria
François Daubeuf
Simona Nemska

Expérimentation animale niveau 1
Emilie Audran

Ecole thématique de criblage
Sophie Gioria

3. Bureautique

Excel Base de données Office 2007
Marie Claude Kilhoffer
Stéphanie Riché
Veronika Cakova
Jacques Haiech

Ressources documentaires
Nassera Tounsi
Maria Zéniou
Lise Bréant
Assan Hammoud
Vincent Gasparik

Power point –office 2007
Angèle Schoenfelder
Christelle Doebelin
Veronika Cakova

Enjeux du poster scientifique
Philippe Chabert

Word initiation
Stéphanie Riché

Emilie Audran
Dominique Bonnet

Structurer la version électronique de la thèse
Lise Bréant
Assan Hammoud
Vincent Gasparik

Photoshop perfectionnement
Bruno Didier

4. Informatique

Moodle
Tous les enseignants

5. Management animation

Animation d'équipe
Fréderic Bihel

Management des ressources humaines
Elsa Pflimlin

Présidence et membre de jury -CE
Bruno Didier

Dynamique de groupe
Marie FEVE

Techniques de négociation
Laurent Desaubry

6. Valorisation

Propriété intellectuelle
Catherine Vonthron
Nassera Tounsi
Fréderic Bihel
Veronika Cakova

Sensibilisation à la qualité ISO 9001
Claire Marsol

Propriété intellectuelle perfectionnement
Fréderic Bihel
Jacques Bourguignon
Laurent Desaubry

Valorisation
Nelly Frossard

7. Langue

Anglais
Esther Kellenberger
Marianne Erhart

8. Gestion / finances / comptabilité

Formation GRAAL UdS
Françoise Herth

Procédures d'Achats à l'UDS
Françoise Herth

Rapprochement XLAB-BFC
Marianne Erhart
Françoise Herth

9. Ressources Humaines Formation d'intérêt personnel

Gestion du trac à l'oral
Christelle Doebelin
Veronika Cakova
Marie FEVE

Enseignement supérieur et l'organisation administrative des universités

Mieux se connaître pour préparer et réussir sa Prise de parole en public
Françoise Herth

Préparation aux concours
Pascal Buisine

Claire Marsol

Correspondant Formation (séminaires annuels)
Gilbert Schlewer

Fonctionnement des institutions universitaires
Marie FEVE

10. Communication

Relations avec la presse et à la rédaction scientifique
Marie FEVE
Gilbert Schlewer

Correspondant Communication (formation et séminaires)
Gilbert Schlewer

Prise de parole
Françoise Herth

III.2.3. FORMATION - PROJET

Le projet de formation permanente de l'unité sera en continuité de celui encore en cours.
Les priorités de formation définies par le directeur d'unité sont :
1 – Hygiène et sécurité : Que tout membre du laboratoire soit formé en matière de secourisme, de manipulation d'extincteurs, aux risques électriques, chimiques et/ou biologiques. Que tous soient au courant de la réglementation sur les produits CMR
2 - Evaluation : Que chacun soit en mesure de s'auto-évaluer selon les critères reconnus ou imposés.
3 –*Veille scientifique et technologique*
4 – Gestion des personnels, management

Notre UMR est une unité confrontée aux risques chimiques et biologiques. Nous avons, dans tous nos plans de formation mis la sécurité des personnels en tête de nos souhaits de formations. Le travail hors horaires, de jour comme de nuit, oblige tout un chacun à pouvoir intervenir en cas de problèmes, qu'il s'agisse de départ d'incendie, d'explosion ou d'autres accidents de travail. La rotation des personnels et les accidents graves survenus ces derniers temps dans diverses structures de recherches nous font maintenir tout ce qui touche à la sécurité en tête de nos priorités. Nos personnels y sont constamment sensibilisés.
Tout personnel faisant partie de l'unité ou tout nouvel arrivant sera invité à se former au secourisme, à la manipulation d'extincteurs et tout stage permettant de maîtriser les risques de son contexte de travail.
D'autre part, notre interdisciplinarité nous demande d'encourager les formations permettant la compréhension et la communication nécessaire au renforcement des interactions entre les équipes composantes de l'UMR et l'efficacité des collaborations avec les laboratoires extérieurs.
Les entretiens conduits avec les personnels de l'unité ont permis de faire un inventaire des besoins en formation tenant compte des priorités définies par le directeur d'unité. Ces besoins seront actualisés en fonction des futurs recrutements de chercheurs statutaires, IT, de post-docs, de doctorants.

Connaissances scientifiques :

Analyses statistiques	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Simona Nemska	Doctorant	UdS
Biochimie	Séverine Schneider	Tech	UdS
Enzymologie	Sophie Gioria	IE	CNRS
Med chem	Dominique Bonnet	CR1	CNRS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS

Pharmacognosie	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
Pharmacologie des récepteurs	Dominique Bonnet	CR1	CNRS
Psychologie	Françoise Herth	AI	UdS
Sociologie	Françoise Herth	AI	UdS
Statistique sur petits échantillons	Emilie Audran	Doctorant	UdS
Techniques d'études ligands-récepteurs	Sophie Gioria	IE	CNRS

Techniques spécifiques / technologie / instrumentation

Chromatographie de partage centrifuge	Aurélie Urbain	MdC	UdS
Concept en imagerie	Marcel Hibert	Prof	UdS
Couplage LC-MS-RMN	Lise Bréant	Doctorant	UdS
Cultures cellulaires	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
Fluorescence perfectionnement	Nassera Tounsi	MdC	UdS
GC	Philippe Chabert	IR2	CNRS
HPLC	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Aïcha Boudhar	Doctorant	UdS
	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS
Hydrogénation	Nicolas Zill	Doctorant	UdS
Imagerie	Emilie Audran	Doctorant	UdS
LC-MS	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
Spectrométrie de Masse base et perfectionnement	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
Modélisation de Cinétique	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
RMN 1D 2D base et perfectionnement	Nassera Tounsi	MdC	UdS
	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
RMN expertise	Philippe Chabert	IR2	CNRS
RMN perfectionnement	Clarisse Maechling	MdC	UdS

Informatique

Langage Fortran	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
Langage PYTON	Esther Kellenberger	MdC	UdS
Programmation PHP	Claire Pigault	MdC	UdS
Serveur	Bruno Didier	IR1	CNRS

Bureautique

Analyses statistiques	Simona Nemska	Doctorant	UdS
Bases de données	Philippe Chabert	IR2	CNRS
Bases de données bibliographiques	Bernard Weniger	MdC	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
Cahier de labo électronique	Lise Bréant	Doctorant	UdS
	Acétou Siby	Doctorant	UdS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
End note	Simona Nemska	Doctorant	UdS
Excell base et perfectionnement	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Marie Feve	Doctorant	UdS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
	J Jacques Bourguignon	DR	CNRS

Excell perfectionnement	Claire Marsol	IR	CNRS
	Claire Pigault	MdC	UdS
	Emilie Audran	Doctorant	UdS
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
	Sophie Gioria	IE	CNRS
IMAJ	François Daubeuf	Doctorant	UdS
Photoshop	Françoise Herth	AI	UdS
	Gilbert Schlewer	DR2	CNRS
Powerpoint	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
Prisme	Amélie Leick	Agt Maîtrise	biotechMarine
Word Initiation, perfectionnement	J Jacques Bourguignon	DR	CNRS
	Angèle Schoenfelder	AI	CNRS
Word grand document	Christine Lehalle	AI	UdS
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Marie Feve	Doctorant	UdS
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
Word perfectionnement	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Marianne Erhart	TCS	CNRS
	Marie Feve	Doctorant	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS
	Séverine Schneider	Tech	UdS

Prévention et sécurité / éthique

Manipulation d'extincteurs	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Angèle Schoenfelder	AI	CNRS
	Bernard Weniger	MdC	UdS
	Bruno Didier	IR1	CNRS
	Claire Pigault	MdC	UdS
	Emilie Audran	Doctorant	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Fréderic Bihel	CR2	CNRS
	Laurent Desaubry	CR1	CNRS
	Marianne Erhart	TCS	CNRS
	Marie Feve	Doctorant	UdS
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Patrick Wagner	Ingénieur	UdS
	Serge Dumont	MdC	UdS
	CD Muller	CR1	CNRS
Réglementation CMR	Acétou Siby	Doctorant	UdS
	Aïcha Boudhar	Doctorant	UdS
	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Bruno Didier	IR1	CNRS
	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Christine Lehalle	AI	UdS
	Claire Pigault	MdC	UdS
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Emilie Audran	Doctorant	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	François Daubeuf	Doctorant	UdS
	Fréderic Bihel	CR2	CNRS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS

	M Claude Kilhoffer	Prof	UdS
	Maria Zéniou-Meyer	MdC	UdS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Nicolas Zill	Doctorant	UdS
	Patrick Wagner	Ingénieur	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
	Samir Mameri	MdC	UdS
	Sophie Gioria	IE	CNRS
	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
Responsabilité pénale	Fréderic Bihel	CR2	CNRS
	Nicolas Girard	MdC	UdS
Risque électrique	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Bruno Didier	IR1	CNRS
	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Christine Lehalle	AI	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	François Daubeuf	Doctorant	UdS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Marianne Erhart	TCS	CNRS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
	Samir Mameri	MdC	UdS
Risques Biologiques	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Angèle Schoenfelder	AI	CNRS
	Christine Lehalle	AI	UdS
	Emilie Audran	Doctorant	UdS
	Esther Kellenberger	MdC	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	M Claude Kilhoffer	Prof	UdS
	Maria Zéniou-Meyer	MdC	UdS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
	Sophie Gioria	IE	CNRS
Risques chimiques	Aïcha Boudhar	Doctorant	UdS
	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Bruno Didier	IR1	CNRS
	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Esther Kellenberger	MdC	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS
Sauveteur Secouriste du Travail	Acétou Siby	Doctorant	UdS
	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	André Mann	DR2	CNRS
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Bernard Weniger	MdC	UdS
	Christine Lehalle	AI	UdS
	Denis Heissler	DR2	CNRS

	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	J Jacques Bourguignon	DR	CNRS
	Jacques Haïech	Prof	UdS
	Jean Suffert	DR	CNRS
	Laurent Desaubry	CR1	CNRS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
	Nelly Frossard	DR2	INSERM
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Patrick Wagner	Ingénieur	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS

Valorisation / partenariat

Brevet	M Claude Kilhoffer	Prof	UdS
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Christian Muller	CR1	CNRS
	Dominique Bonnet	CR1	CNRS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Nelly Frossard	DR2	INSERM
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
	Simona Nemska	Doctorant	UdS
Création d'entreprise	Fréderic Bihel	CR2	CNRS
	J Jacques Bourguignon	DR	CNRS
	Laurent Desaubry	CR1	CNRS
Valorisation	Claire Marsol	IR	CNRS

Finances / comptabilité

Gestion contrat	Nassera Tounsi	MdC	UdS

Ressources humaines

Préparation à la retraite	André Mann	DR2	CNRS
	Denis Heissler	DR2	CNRS
	Gilbert Schlewer	DR2	CNRS
	J Jacques Bourguignon	DR2	CNRS
	Claire Pigault	MdC	UdS

Management / qualité

Consultant	J Jacques Bourguignon	DR	CNRS
Dynamique de groupe	Nelly Frossard	DR2	INSERM
Etablir une collaboration	Nassera Tounsi	MdC	UdS
Gestion de conflits	Annelise Lobstein	Prof	UdS
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Bruno Didier	IR1	CNRS
	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Marcel Hibert	Prof	UdS
	Maria Zéniou-Meyer	MdC	UdS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
	Samir Mameri	MdC	UdS
Gestion de personnes	Acétou Siby	Doctorant	UdS
Gestion de projets	Samir Mameri	MdC	UdS
	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Nassera Tounsi	MdC	UdS

	Nelly Frossard	DR2	INSERM
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Bruno Didier	IR1	CNRS
	Clarisse Maechling	MdC	UdS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Nelly Frossard	DR2	INSERM
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
	Nelly Frossard	DR2	INSERM
Gestion d'équipe	Annelise Lobstein	Prof	UdS
	Catherine Vonthron	MdC	UdS
	Didier Rognan	DR	CNRS
	Jean Suffert	DR	CNRS
	M Claude Kilhoffer	Prof	UdS
	Marcel Hibert	Prof	UdS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
Monter un projet	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Simona Nemska	Doctorant	UdS
	Maria Zéniou-Meyer	MdC	UdS
Relations humaines	Françoise Herth	AI	UdS
Ressources humaines	Françoise Herth	AI	UdS

Communication / documentation

Communiquer avec les médias	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Bernard Weniger	MdC	UdS
	Claire Marsol	IR	CNRS
	Dominique Bonnet	CR1	CNRS
	Fréderic Bihel	CR2	CNRS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Nelly Frossard	DR2	INSERM
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS
Poster	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
	Maria Zéniou-Meyer	MdC	UdS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
	Séverine Schneider	Tech	UdS
	Simona Nemska	Doctorant	UdS
	Sophie Gioria	EI	CNRS

Culture générale / efficacité personnelle

Entretien d'embauche	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
Gestion du stress	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Sophie Gioria	IE	CNRS
	Christine Lehalle	AI	UdS
Préparation aux concours	Angèle Schoenfelder	AI	CNRS
	Christine Lehalle	AI	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	François Daubeuf	Doctorant	UdS
	Marianne Erhart	TCS	CNRS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS

	Patrick Wagner	Ingénieur	UdS
	Séverine Schneider	Tech	UdS
	Simona Nemska	Doctorant	UdS
	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
Préparation aux entretiens	Simona Nemska	Doctorant	UdS
Prise de parole	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
	Aïcha Boudhar	Doctorant	UdS
	Angèle Schoenfelder	AI	CNRS
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
	Martine Schmitt	CR1	CNRS
	Mélanie Charpenay	Doctorant	UdS
	Nelly Frossard	DR2	INSERM
	Patrick Wagner	Ingénieur	UdS
	Philippe Chabert	IR2	CNRS
	Séverine Schneider	Tech	UdS

Langues

Allemand scientifique approfondi	Bernard Weniger	MdC	UdS
Allemand oral	Samir Mameri	MdC	UdS
Anglais écrit	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS
	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Aurélie Urbain	MdC	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS
	Sophie Gioria	IE	CNRS
Anglais oral	Amélie Leck	Agt Maîtrise	biotechMarine
	Annelise Lobstein	Prof	UdS
	Christine Lehalle	AI	UdS
	Esther Kellenberger	MdC	UdS
	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Geneviève Ubeaud-Séquier	PrPH	UdS
	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
	Nassera Tounsi	MdC	UdS
	Nicolas Girard	MdC	UdS
	Patrick Wagner	Ingénieur	UdS
	Samir Mameri	MdC	UdS
	Serge Dumont	MdC	UdS
	Sophie Gioria	IE	CNRS
	Stéphanie Riché	Tech	CNRS
Chinois	Lise Bréant	Doctorant	UdS
Espagnol	Fanny Bertrand	Ingénieur	Boiron
	Lise Bréant	Doctorant	UdS
Français perfectionnement	Hammoud Hassan	Doctorant	UdS

Divers

Connaître l'administration	Gilbert Schlewer	DR2	CNRS
e-évaluation	Clarisse Maechling	MdC	UdS
Fonctionnement de l'UdS	Claire Marsol	IR	CNRS
Fonctionnement des tutelles	Didier Rognan	DR	CNRS
	Marie Fève	Doctorant	UdS
Semaine de découverte inter-groupe	Lise Bréant	Doctorant	UdS

III.3. ANNEXE 3

HYGIENE ET SECURITE

La mise en pratique de règles d'hygiène et de sécurité a été décrétée dès 1999 comme la priorité de notre Unité.

Les droits et devoirs de chacun ont été rappelés.

2 ACMO (ACMO CNRS: Angèle Schoenfelder ; Correspondant Hygiène et Sécurité de l'ULP - Chimie : Claire Marsol) ont été nommés et formés en 2008 pour gérer les problèmes de sécurité de l'Unité
Dans chaque équipe, le responsable s'assure de l'information de ses collaborateurs et de l'application du règlement.

Un responsable a été désigné pour chacune des activités sensibles du laboratoire telles que le stockage et la gestion des produits chimiques (Martine Schmitt) ou le local d'hydrogénation (André Mann).

Un règlement d'Hygiène et Sécurité de l'Unité et une autorisation d'activité (stipulant que la personne a été formée en Hygiène et Sécurité) ont été préparés et approuvés par la Délégation régionale. Ces documents sont donnés à tout nouveau membre temporaire ou permanent du laboratoire qui doit immédiatement en prendre connaissance et en accuser réception et adhésion. Les responsables directs et les ACMO doivent également assurer une formation auprès du nouvel arrivant ce qui sera objectivé par une fiche de signatures qui devra être contresignée par le Directeur d'UMR avant l'autorisation de prise de fonctions.

A chaque Conseil de Laboratoire, les problèmes de sécurité sont abordés et un plan d'action décidé.

Plusieurs audits internes et externes sont et ont été effectués. ***Un audit est effectué deux fois par mois à tour de rôle par les doctorants et post-doctorants du laboratoire***. ***Un audit approfondi est effectué annuellement par les permanents. Un audit par les ingénieurs Hygiène et Sécurité du CNRS et de l'UDS en Mars 2008 ainsi qu'une inspection en Mai 2010 ont eu lieu au sein de l'UMR.*** Une campagne de mise à niveau du laboratoire a été implémentée (mise à disposition d'équipement, rangement des locaux, inventaire dans une base de données des produits, bonnes pratiques de laboratoire, réaménagement de certains laboratoires avec espaces bureaux pour les expérimentateurs, lunettes de sécurité correctrices médicales, lave linge pour les blouses, etc.).

Le niveau d'hygiène et sécurité a très significativement progressé. Quelques optimisations sont cependant encore nécessaires : améliorer l'espace de travail dans certains locaux, diminuer les quantités de solvant dans les laboratoires. Comme chaque année, dans le cadre du plan de prévention, une analyse exhaustive des besoins sera finalisée et fera l'objet d'une demande de subvention spécifique exceptionnelle afin de mettre l'Unité en conformité avec les nouvelles règles en vigueur.

III.3.1. Bilan des accidents et incidents survenus dans l'unité et mesures prises.

Le registre d'hygiène et sécurité est le reflet des accidents et incidents survenus. Outre date et type d'incident / accident, y sont consignés les mesures entreprises et les noms des personnes concernées (accidentés et secouristes,…). Les faits sont également enregistrés dans l'application AIE et dans le registre de l'UDS.

Ci-dessous un extrait du registre couvrant la période juin 2007-mai 2011 :

date	Description de l'accident	Arrêt de travail
11/01/08	Départ de feu dans un ballon de recristallisation : légère brûlure à l'avant bras	Non
06/06/08	Projection solvants dans les yeux	Non
25/06/08	Projection $SOCl_2$ dans l'œil	Non
10/07/08	Piqûre au doigt (aiguille non stérile)	Non
12/08/08	Coupures profondes main droite (vitre de sorbonne brisée)	Oui 3 jours
17/10/08	Brûlure poignet (acide acétique)	Non
09/02/09	Projection pipéridine dans l'œil	Non
13/05/09	Douches non opérationnelles bat E 1er étage	
03/06/09	Coupure doigts	Non
02/09/09	Coupure main droite (3 points)	Non
15/12/09	Projection $POCl_3$ dans l'œil	Non
23/03/10	Perte de connaissance entre 2 paillasses	Non
01/06/10	Projection produits au visage : picotements	Non
08/09/10	Coupure à la main	Non
20/10/10	Problème compensation d'air	
05/01/11	Projection solvant	Non
03/02/11	Explosion tube scellé : acouphènes	Non
18/02/11	Projection solvant	Non

Les mesures prises sont :

- la prise en charge par les SST de l'UMR ;
- mais aussi la prévention par l'information; la plupart des accidents étant dus à des maladresses ou au mauvais usage du matériel ;
- et signalement à la faculté de pharmacie et à la DPI des disfonctionnements.

III.3.2. Identification et analyse des risques spécifiques rencontrés dans l'unité.

Les risques rencontrés dans notre UMR sont multiples, et surtout centrés autour des risques rencontrés dans les laboratoires de chimie, de biologie et en animalerie. Selon le fascicule d'évaluation des risques on peut citer : Electricité – Equipements sous pression - Incendie – Liquides cryogéniques et gaz – Rayonnements non ionisants (RMN, spectroscopies UV-Visible) - Risques chimiques – Expérimentation animale – Travail sur écran.

III.3.3. Dispositions mises en œuvre en fonction des risques. Priorités retenues.

Les dispositions énumérées ci-dessous ont été mises en place :

Sur fonds propres du laboratoire :
- lunettes de sécurité correctrices médicales
- Réhabilitation d'une partie des laboratoires de synthèses (équipe Lobstein, aile E, 3ème étage)
- achat de détecteurs de gaz
- achat de lunettes enveloppantes et de visières

Avec l'aide CNRS (opérations sécurité) :
- achat d'armoires ventilées
- achat caisson de filtration pour la pièce de stockage de produits chimiques
- achat de réfrigérateurs
- achat d'appareils de distillation de solvants

L'accent est mis actuellement sur le contrôle et la maintenance des équipements et le respect des règles d'hygiène et de sécurité, ainsi que sur la formation et l'information du personnel (voir aussi le paragraphe suivant).

Participation aux moyens mis en œuvre par la faculté, notamment en matière d'incendie, de stockage des gaz, et d'élimination des déchets.

Détails par type de risque :
Incendie
- *UMR* : Organisation du stockage (locaux adaptés : bunker à solvants usagés, pièce sécurisée et ventilée pour le stockage des produits, limitation des quantités utilisées et stockées,…) ; Circulation et dégagements laissés libres ; Contrôles périodiques des équipements ; Formation à l'utilisation d'extincteurs pour le personnel.
- *UDS / Faculté :* Interdiction de fumer ; Signalisation et balisage des installations ; Affichage des diverses consignes de sécurité et des plans d'évacuation ; Organisation de l'alerte et de l'intervention des secours ; Locaux et installations adaptées et en bon état, système de sécurité incendie adapté ; Moyens de secours adaptés ; Coupures d'urgence de l'électricité à proximité et accessibles ; Réalisation d'exercices d'évacuation et de lutte contre l'incendie.

Equipements sous pression
Utilisation de matériel adapté ; Consignes ; Utilisation des appareils par les seules personnes autorisées ; Contrôles et inspection périodiques ; Filets et films de protection ; EPI adaptés et en bon état ; Information sur les risques liés aux équipements sous pression

Electricité
Contrôle et maintenance des installations

Liquides cryogéniques et gaz
Réduction des quantités ; Stockage et Utilisation de matériel adapté ; Consignes ; Chaînage des bouteilles ; Repérage des tuyauteries ; Contrôles périodiques ; EPI adaptés et en bon état ; Détecteur de gaz

Rayonnements non ionisants (RMN, spectroscopies UV-visible)
Signalisation des zones de risque ; Limitation d'accès pour certaines catégories de personnes ; Locaux adaptés

Risques chimiques

Substitution par des produits moins dangereux dans la mesure du possible ; Intégration de la sécurité dans les protocoles expérimentaux ; Sorbonnes utilisées systématiquement ; Conditions de stockage adaptées (local de stock ventilé au sous-sol, armoires de sécurité dans les laboratoires) ; EPI adaptés et en bon état ; Formation sur les risques liés aux produits.

III.3.4. Fonctionnement des structures d'hygiène et de sécurité propres à l'unité (ACMO, comité spécial d'hygiène et de sécurité, personne compétente en radioprotection…).

L'Unité dispose de 2 ACMO (A. Schoenfelder et C. Marsol), mais n'a pas créé de comité spécial d'hygiène et de sécurité : l'hygiène et la sécurité sont abordés lors des réunions de laboratoire hebdomadaires, chaque fois que cela semble nécessaire, et systématiquement lors des conseils de laboratoire. De plus, par le système des audits bimensuels, tout membre, permanent ou temporaire, du laboratoire est impliqué, et l'équipe d'audit annuel de permanents du laboratoire peut être assimilé à un comité d'hygiène et de sécurité.
Les ACMO participent aux CHSCT de la faculté de pharmacie.

Les documents relatifs à l'hygiène et à la sécurité se composent de :
- Règlement intérieur avec règles hygiène et sécurité approuvé par la Délégation
- Engagement de confidentialité
- Autorisation d'activité
- Fiche résumée « Accueil des nouveaux entrants »
- Audits bimensuels – liste de points à vérifier

Un système ***d'audits internes*** de deux types a été mis en place depuis décembre 2002 :
- audits annuels approfondis réalisés par une équipe de membres permanents du laboratoire – une personne par équipe, comprenant le directeur de l'UMR et les ACMO.
- audits bimensuels réalisés par des binômes de doctorants et post-doctorants sur la base d'une liste de points à vérifier (voir annexe).

Ces audits sont régulièrement dépouillés et les actions correctrices sont proposées et demandées à tous par l'intermédiaire des responsables d'équipe, d'une part et, pour ce qui relève des locaux de la faculté, au responsable administratif de la faculté.

Par ailleurs, pour faciliter le respect des consignes de sécurité : nous avons mis en place des achats groupés pour toute l'UMR de matériel de sécurité (par ex. filets pour matériel sous pression, EPI pour visiteurs,….) et la vérification périodique, ainsi que le remplissage des trousses de secours de toutes les équipes.

Sur la période de octobre 2007 à mai 2011, l'analyse des résultats d'audits a montré un progrès notable dans l'amélioration des conditions d'hygiène et de sécurité, dans le respect des règles et la sensibilisation du personnel (~20% des points audités posaient problème fin 2007, moins de 10% dès 2008).

III.3.5. Dispositions mises en œuvre pour la formation des personnels et notamment des nouveaux entrants (y compris stagiaires, doctorants, …).

Formation et information interne à l'UMR :
- Affichage dédié à l'hygiène et à la sécurité dans la pièce photocopieuse, avec mise à jour régulière.
- Mise à jour de l'affichage sécurité (numéros d'urgence, correspondants sécurité, SST,…) dans tous les laboratoires.

- Mise à disposition, par équipe, d'un livret de fiches toxicologiques des produits de laboratoire et du livret Hygiène et Sécurité de la faculté et pour l'UMR des CD des fiches toxicologiques de l'INRS.
- Informations régulières concernant l'hygiène et la sécurité lors des réunions de laboratoire hebdomadaires et par courrier électronique. Rubrique dédiée à l'hygiène et à la sécurité prévue sur le site de l'UMR
- Formation ponctuelle du personnel : risque chimique, utilisation outil FEVAR…
- Nouveaux entrants :
  - en cours d'année, lors de l'arrivée de nouveaux personnels et stagiaires, distribution à l'encadrant d'un document d'autorisation d'activité stipulant que la personne a suivi une formation individuelle dispensée par les ACMO.
  - en octobre, réunion de formation et d'information spécifique pour les nouveaux entrants.

Formation et information hors UMR :
- Incitation à la formation dans le domaine de l'hygiène et de la sécurité: 26 SST dans l'UMR (voir Annexe 2) ;
- formation à l'utilisation d'extincteurs
- Saisie des incidents et accidents dans l'application AIE
- Rencontre avec les autres ACMO des UMR situées dans les locaux de la faculté.
- Participation au CHS de l'université.

Toutes ces démarches ont permis une nette amélioration des conditions de sécurité au sein de l'UMR, une meilleure prise en compte des mesures de prévention et une responsabilisation du personnel à tous les niveaux.

III.3.6. Problèmes de sécurité qui subsistent et moyens envisagés pour les résoudre

Les problèmes majeurs se situent surtout au niveau des besoins de réaménagement des laboratoires non encore rénovés. Il faudra compter sur les fonds propres de l'UMR pour les restaurer.
Une campagne de vérification annuelle des sorbonnes devra être systématisée en partenariat avec l'UdS.
Il faudra trouver et aménager des bureaux pour les permanents rejoignant le laboratoire. Les financements correspondant seront pris sur la dotation commune.

III.4. ANNEXE 4

ETHIQUE

III.4.1. Cellules souches cancéreuses ou cellules initiatrices de tumeurs

Les études menées sur les cellules souches cancéreuses isolées de gliomes se font en collaboration avec l'équipe du Dr Hervé Chneiweiss (Paris, Inserm U894). L'équipe du Dr Hervé Chneiweiss a établi et caractérisé une collection de 15 cultures de cellules initiatrices de tumeurs issues de gliomes de l'adulte (n=10) et de l'enfant (n=5) (agrément DC-2008-323). L'accès aux tumeurs humaines se fait via le Centre de Ressources Biologiques de Sainte Anne (financement ANR 2006) associé au service de neuropathologie de Ste-Anne.

III.4.2. Travail sur animaux

Les personnels travaillant sur les animaux *in vivo* sont titulaires d'une «autorisation d'expérimenter sur les animaux vivants» délivrée par le ministère de l'agriculture (N. Frossard, F Daubeuf). Les doctorants amenés à travailler avec les animaux suivent une formation diplômante à l'école doctorale Vie et Santé à l'université de Strasbourg pour obtenir le diplôme d'autorisation d'expérimentation sur animaux vivants généralement au cours de la 1ère ou 2ème année de thèse. Les locaux sont habilités par ce même ministère. Ce sont des salles d'expérimentation classées A2 permettant le maintien et l'expérimentation des animaux génétiquement modifiés. L'élevage est fait dans l'animalerie commune de la faculté de Pharmacie située au rez-de-chaussée de notre bâtiment. Toutes les expérimentations sont faites dans les règles d'étique animale en vigueur. Les protocoles sont réalisés sous le contrôle des expérimentateurs et des responsables. Le degré de douleur pouvant être occasionné est évalué.

III.4.3. Substances naturelles

L'équipe de Pharmacognosie inscrit ses activités de recherche sur les substances naturelles dans le cadre des règles internationales et nationales de conservation de la biodiversité, ainsi que dans celui du respect du protocole d'accès aux ressources génétiques et de partage des avantages issus de leur utilisation (cf. conférence de Nagoya, 2010).

III.5. ANNEXE 5

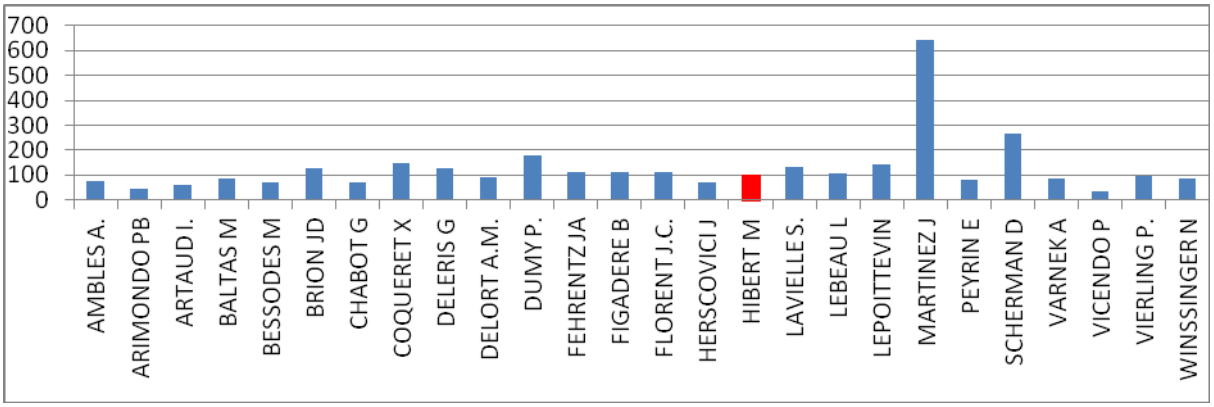
EVALUATION COMPARATIVE

Tentative de comparaison des UMR

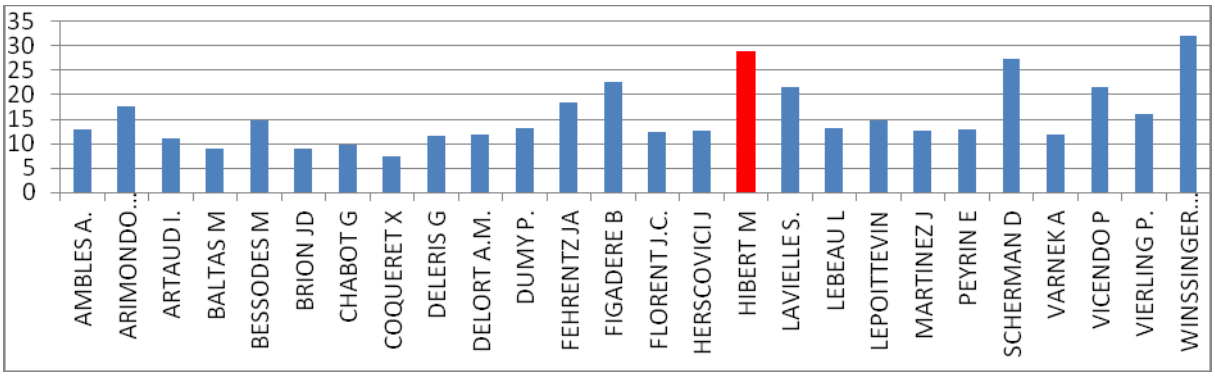
REFERENTIEL SECTION 16 CNRS MAI 2011

NOM	LABORATOIRE	Nbre PUBLIS	Nbre de CITATIONS	Moyenne CITATIONS/ ARTICLE	POINT H	Nbre de BREVETS
AMBLES A.	UMR 6514 POITIERS	77	987	12,82	18	0
ARIMONDO PB	USR3388	47	827	17,6	15	1
ARTAUD I.	UMR 8601 PARIS	60	758	10,99	16	1
BALTAS M	UMR5068 TOULOUSE	86	773	8,99	17	1
BESSODES M	UMR8151 PARIS	69	1011	14,65	19	6
BRION JD	UMR8076 CHATENAY	125	1114	8,91	19	18
CHABOT G	UMR8151 PARIS	73	718	9,84	10	1
COQUERET X	UMR6229	146	1081	7,4	18	13
DELERIS G	FRE3396	126	1459	11,58	22	12
DELORT A.M.	UMR 6504 AUBIERE	90	1067	11,86	20	1
DUMY P.	UMR 5250 GRENOBLE	178	2351	13,21	24	8
FEHRENTZ JA	IBMM MONTPELLIER	114	2105	18,46	26	5
FIGADERE B	UMR8076 CHATENAY	113	2559	22,65	26	11
FLORENT J.C.	UMR 176 ORSAY	114	1420	12,46	22	13
HERSCOVICI J	UMR8151 PARIS	73	922	12,63	15	4
HIBERT M	UMR7200 ILLKIRCH	99	2860	28,89	25	19
LAVIELLE S.	UMR 7203 PARIS	131	2828	21,59	30	3
LEBEAU L	UMR7199	108	1414	13,09	21	4
LEPOITTEVIN	LABO ROHMER	142	2093	14,74	25	0
MARTINEZ J	UMR5247	644	8127	12,62	41	47
PEYRIN E	UMR5063	81	1055	13,02	18	3
SCHERMAN D	UMR8151 PARIS	264	7225	27,37	41	38
VARNEK A	LC03 STRASBOURG	85	999	11,75	20	1
VICENDO P	UMR5623	34	733	21,56	13	0
VIERLING P.	UMR 6001 NICE	95	1523	16,03	21	9
WINSSINGER N	UMR7006 ISIS	87	2795	32,13	28	12

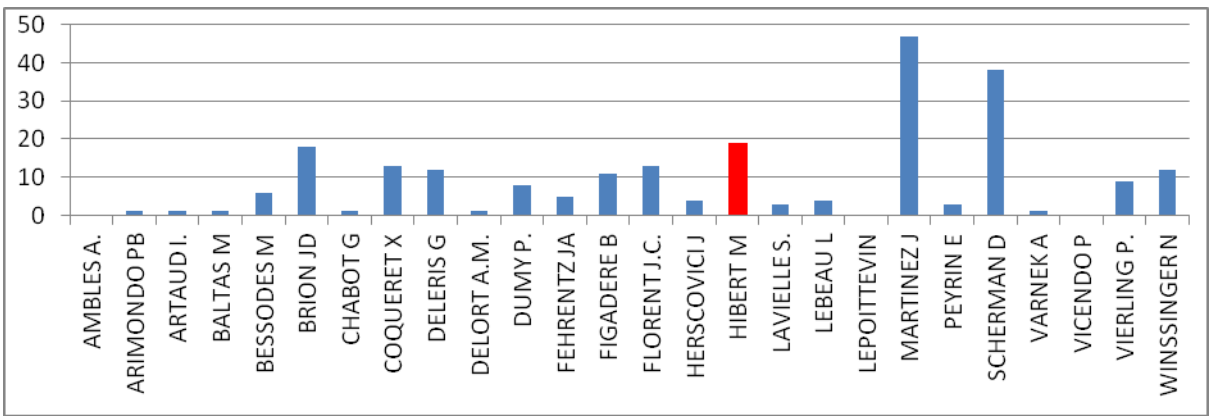
Nombre de publications des Directeurs d'UMR dans notre domaine d'activité



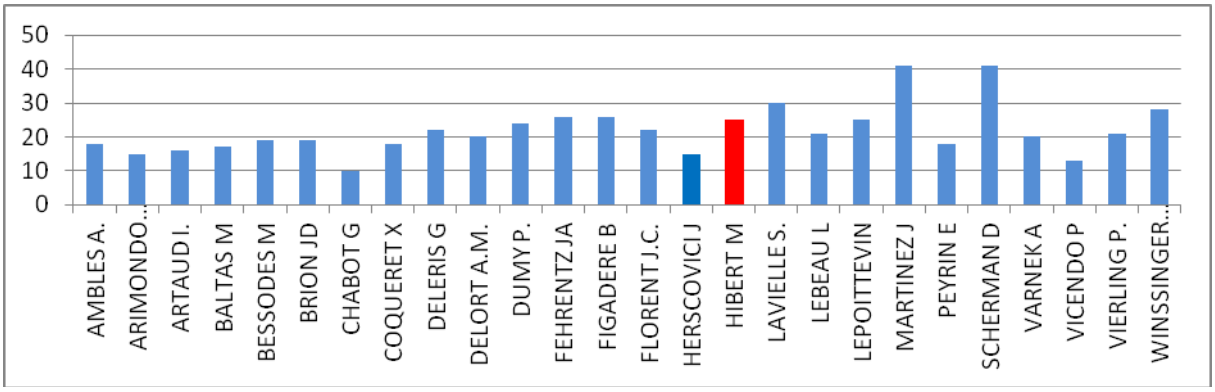
Nombre moyen de citations par article pour les Directeurs d'UMR de notre domaine



Nombre de brevets pour les Directeurs d'UMR de notre domaine



Points H des Directeurs d'UMR de notre domaine



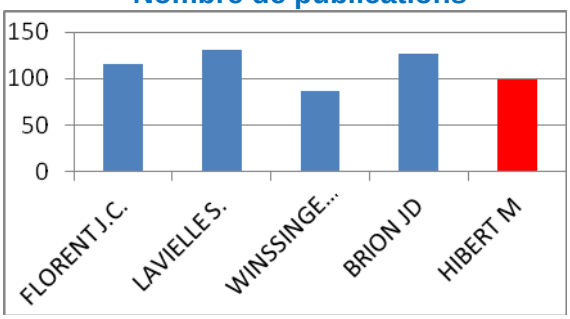
On constate deux performances atypiques, celles de J Martinez et D Schermann. A ces exceptions près, nous nous situons dans le top 5% des autres directeurs d'UMR actifs dans un domaine identique ou comparable au notre, sans tenir compte des 16 ans de carrière industrielle.

Tentative d'évaluation comparative des responsables d'équipes

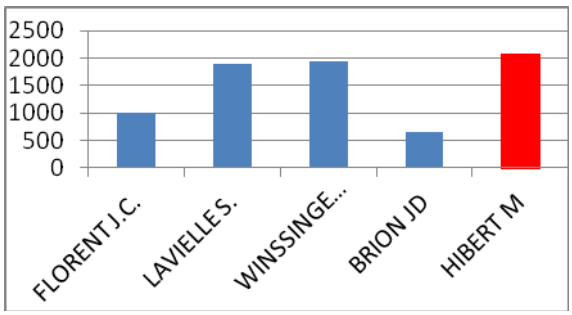
Comparaison de certains indicateurs avec ceux des chercheurs que nous considérons parmi les meilleures références françaises dans notre domaine d'activité.

Marcel Hibert

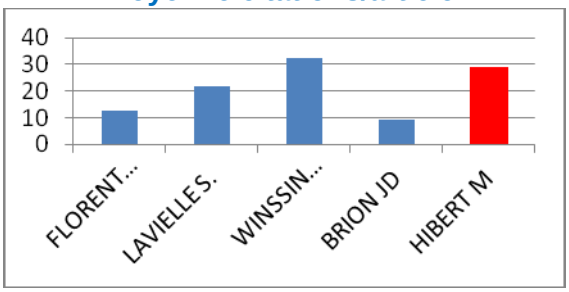
Nombre de publications



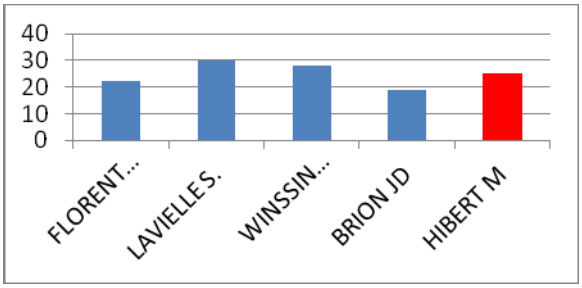
Nombre de citations sans autocitations



Moyenne citations/article

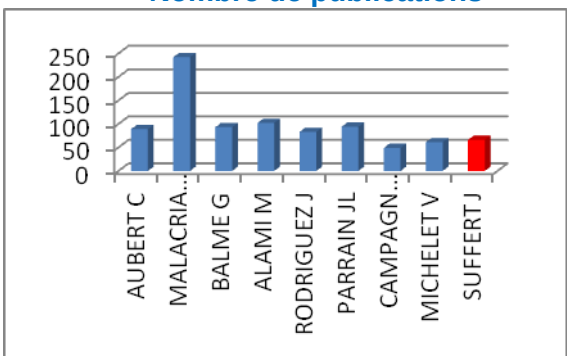


Point H

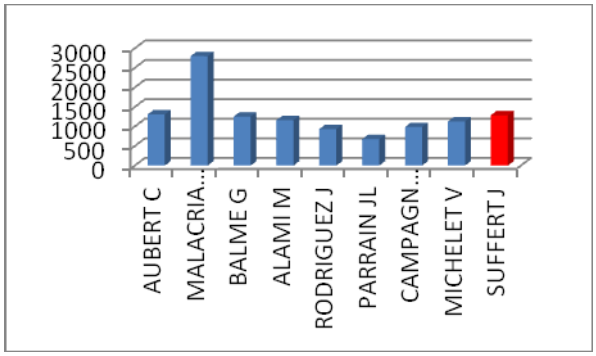


Jean Suffert

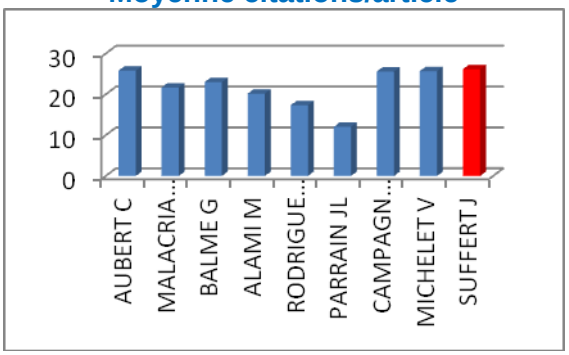
Nombre de publications



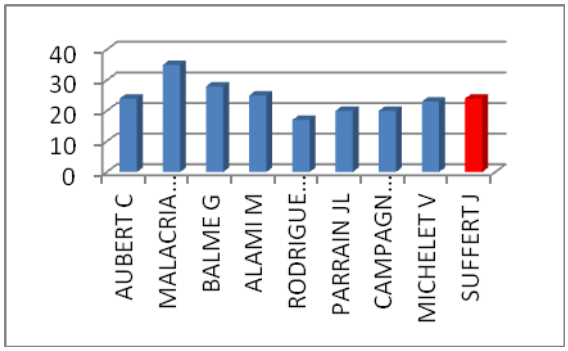
Nombre de citations sans autocitations



Moyenne citations/article

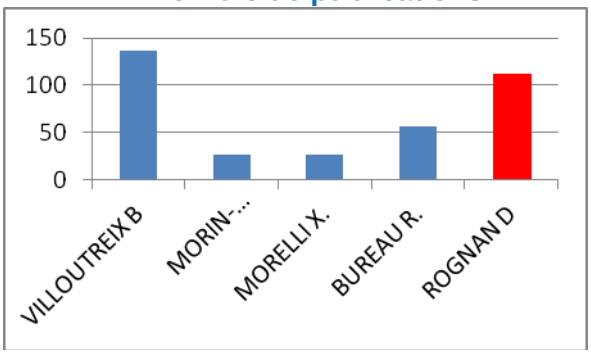


Point H

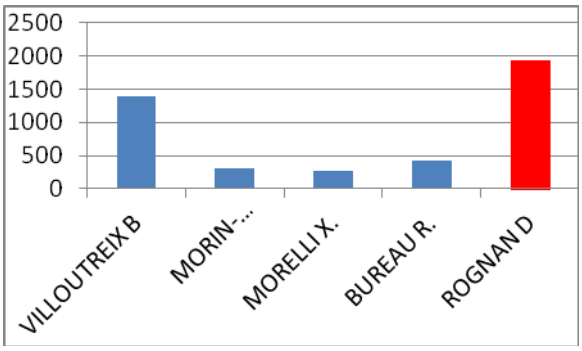


Didier Rognan

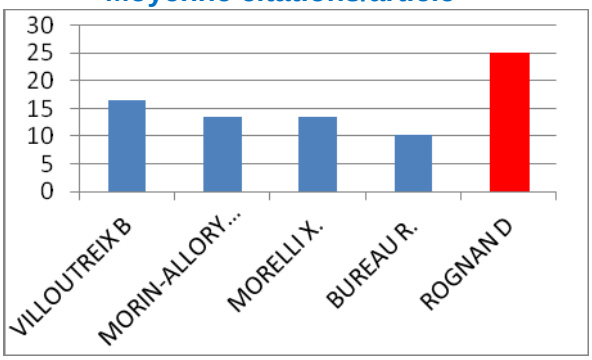
Nombre de publications



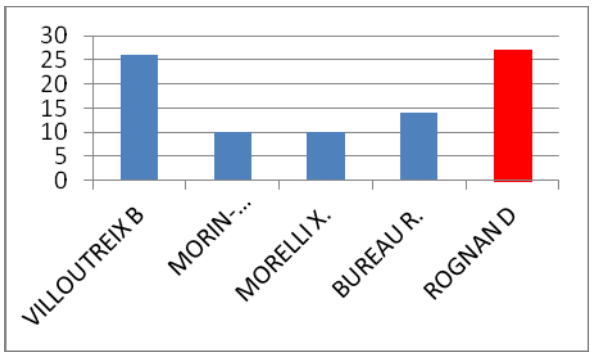
Nombre de citations sans autocitations



Moyenne citations/article

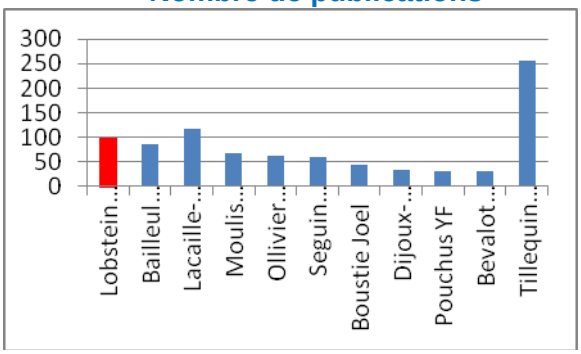


Point H

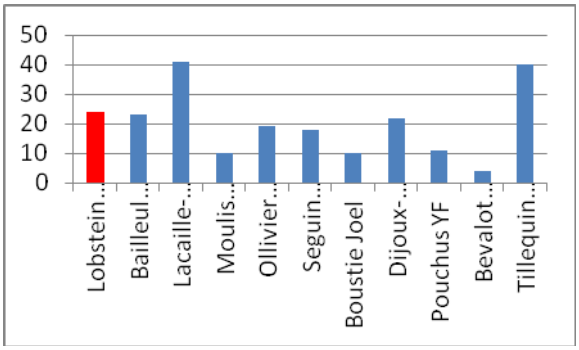


Annelise Lobstein

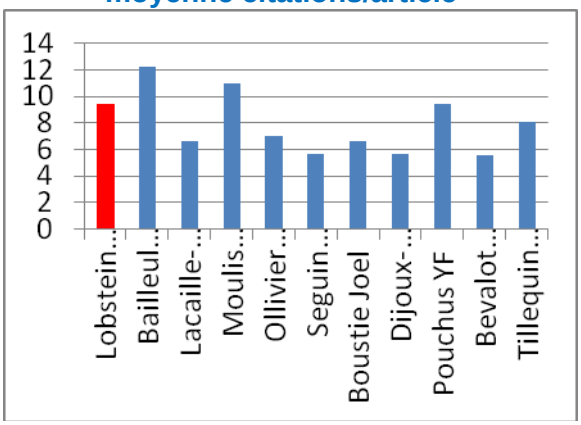
Nombre de publications



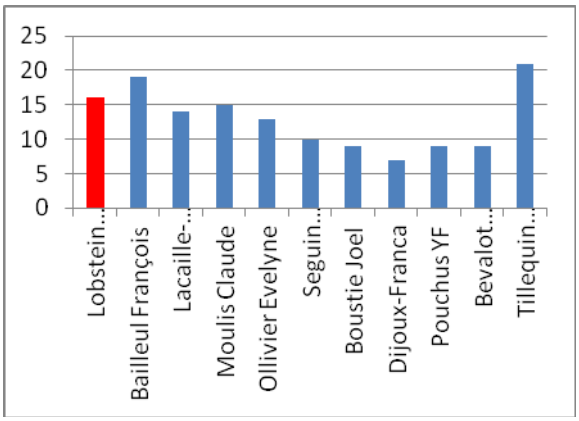
Nombre de citations sans autocitations



moyenne citations/article



Point H



PARTIE 2

FORMULAIRE

RESULTATS ET AUTOEVALUATION