

Etudiants-chercheurs en Sciences Pharmaceutiques

&

Master en Sciences Pharmaceutiques : Finalité Approfondie

Projets de Recherches

Année académique 2011-2012

Groupe de recherche : Toxicologie et Biologie du Cancer (GTOX)

Institut : Louvain Drug Research Institute (LDRI)

Responsable(s) du groupe de recherches : Pedro Buc Calderon

Personnes de contact : Julien Verrax

Téléphone : 02-7647395

E-Mail : julien.verrax@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

L'objectif des recherches développées par notre laboratoire consiste à exploiter les points faibles des cellules cancéreuses, provoqués par leur métabolisme particulier. Ainsi, nous modulons l'équilibre intracellulaire entre espèces pro- et antioxydantes des cellules cancéreuses (également appelé « équilibre redox »). Cette approche permettrait le développement de nouvelles molécules anticancéreuses ainsi que d'augmenter l'efficacité des chimiothérapies existantes. Concrètement, les cellules tumorales entretiennent une relation ambiguë vis-à-vis des espèces réactives dérivées de l'oxygène (ROS). En effet, l'activité d'oncogènes tels que BCR-ABL ou c-MYC est liée à une production accrue de ROS qui participent activement à l'instabilité génétique des cellules cancéreuses, contribuent à la croissance cellulaire et à la survenue de mutations conduisant à une plus grande agressivité et une résistance aux traitements. Cette formation de ROS est une arme à double tranchant pour les cellules cancéreuses car elle génère un équilibre redox fragile, un phénomène encore souvent renforcé par une déficience en enzymes antioxydantes, particulièrement en catalase. La conséquence de ces caractéristiques biochimiques est que les cellules cancéreuses sont très sensibles face à un stress oxydatif. Nous avons donc développé une stratégie tirant profit de cette situation, notamment en utilisant une combinaison entre l'ascorbate (vitamine C) et la ménadione (vitamine K3), un système générant un stress oxydatif qui déclenche une mort cellulaire caspase-3 indépendante. Malgré les réussites initiales de cette approche, tant *in vitro* qu'*in vivo*, de nombreuses questions restent en suspens et font l'objet des axes de recherche suivants :

1) Etant donné que les agents pro-oxydants peuvent induire l'activation de Nrf2 («nuclear factor erythroid 2-related factor 2»), un facteur de transcription impliqué dans la survie cellulaire en cas de stress, nous étudions si les cellules cancéreuses peuvent, via Nrf2, s'adapter à notre traitement. Ceci est important car l'activation de cette voie a été décrite comme une cause de résistance aux chimiothérapies, un effet indésirable que nous souhaitons à tout prix éviter.

2) D'autre part, une autre voie de survie associée à la résistance tumorale est l'activation des protéines chaperonnes du réticulum endoplasmique. Parmi ces protéines, nous avons trouvé une surexpression de Grp94 (Glucose-regulated protein of 94 kDa) au sein de cellules cancéreuses mammaires résistantes au stress oxydatif. En outre, nous avons confirmé la surexpression de cette protéine en analysant des tissus cancéreux mammaires humains, soulignant son importance dans le cadre du cancer du sein. Dès lors, nous cherchons à établir le rôle joué par Grp94 dans le processus de cancérisation, et notamment dans l'acquisition des capacités prolifératives et migratoires de la cellule tumorale.

3) Enfin, notre laboratoire étudie les mécanismes de régulation de l'expression de la catalase au sein des cellules tumorales. Nous cherchons ainsi à comprendre par quels mécanismes la catalase serait maintenue à un faible taux d'activité dans ces cellules. Notre hypothèse est que la catalase est phosphorylée par la protéine kinase c-Abl, ubiquitinylée et ensuite dégradée par le protéasome.

Techniques utilisées :

Biologie cellulaire (culture cellulaire, microscopie visible et à fluorescence) ; biologie moléculaire (transfections, expression de protéines, siRNAs/shRNAs) ; biochimie (western-blots, immunoprécipitations, mesures d'activités enzymatiques) ; analyse (HPLC, spectrométrie visible, UV, fluorescence et luminescence).

Mots-clefs : Cancer
Stress oxydatif
Apoptose/nécrose/autophagie

Localisation : Tour Van Helmont (73) 3^{ème} étage

Plus d'info : <http://www.>

Laboratoire : Institut : Louvain Drug Research Institute
Groupe de recherches : Pharmacokinetics and Drug metabolism (PKDM)

Responsable du groupe de recherches : Roger Verbeeck

Personnes de contact : Prof. Roger Verbeeck

Téléphone : 027647353

E-Mail : roger.verbeeck@uclouvain.be

Dr. Flora Musuamba

Téléphone : 027649470

E-Mail : flora.musuamba@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

1. Modélisation et simulation de la Pharmacocinétique et Pharmacodynamie des différentes classes des médicaments : immunosuppresseurs, anti infectieux, anticancéreux, etc.

La réponse thérapeutique et/ ou toxique obtenue après l'administration d'un médicament dépend de la fraction de la dose qui attendra le site d'action, du mode d'action et des processus physiopathologiques impliqués dans le trouble à traiter. L'objectif de la recherche réalisée au sein de notre groupe est (1) de décrire de façon quantitative les différents aspects intervenant de la prise du médicament à la réponse clinique à l'aide des modèles et (2) d'utiliser ces modèles pour prédire les schémas posologiques appropriés pour la prise en charge des populations particulièrement fragiles (patients cancéreux, patients en soins intensifs, etc.) ou pour l'utilisation des médicaments à risque (immunosuppresseurs, antibiotiques, anticancéreux, etc.).

2. Bioéquivalence

La bioéquivalence thérapeutique est le principe sur lequel se base la mise sur le marché des nouveaux médicaments génériques, la mise sur le marché des nouvelles formulations ou des nouveaux lots des médicaments déjà commercialisés. Notre recherche vise (1) à analyser de façon critique les différents textes de loi sur lesquels se basent ces études et (2) à analyser des données des études visant à démontrer la bioéquivalence entre différents médicaments et/ou formulations.

Techniques utilisées :

- Analyse pharmacocinétique au moyen des logiciels dédiés (ex : WinNonlin)
- Analyse pharmacocinétique-pharmacodynamie au moyen des logiciels dédiés (ex : WinNonlin)
- Analyse pharmacométrique au moyen des logiciels dédiés (ex : WinNonlin, WinNonMix, NONMEM, JMP)

Mots-clefs : Pharmacocinétique, Pharmacodynamie, Pharmacométrie, Bioéquivalence.

Localisation : Tour Van Helmont 3^{ème} Niveau

Lien internet : <http://www.uclouvain.be/en-325388.html>

Laboratoire : Institut :
Groupe de recherches :

Louvain Drug Research Institute
Metabolism and Nutrition

Responsable du groupe de recherches : Prof. Nathalie Delzenne et Prof. Patrice D. Cani

Personnes de contact : Prof. Nathalie Delzenne et Prof. Patrice D. Cani

Téléphone : 02 764 73 67 ou 02 764 73 97

E-Mail : nathalie.delzenne@uclouvain.be patrice.cani@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Rôle du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité et du diabète de type 2, et des désordres du métabolisme énergétique.

Des découvertes récentes ont démontré l'implication du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité et ses désordres associés (diabète de type 2, inflammation de faible intensité,...), mais également dans la gestion du métabolisme énergétique en général. Cependant, les moyens de communications établis entre la flore intestinale et l'hôte restent peu connus.

Afin de mieux comprendre les interactions entre les bactéries intestinales et l'hôte, et leur implication sur le métabolisme, nous modifions la composition du microbiote intestinal d'animaux obèses et diabétiques de type 2 (modèles génétiques et nutritionnels), ou d'animaux présentant une cachexie cancéreuse, à l'aide d'outils pharmacologiques (antibiotiques) ou nutritionnels (glucides non digestibles de type prébiotiques ou des probiotiques).

Parmi les approches génétiques, nous étudions l'impact d'un régime riche en lipides dans des modèles d'inactivation inductible et tissu spécifique de protéine clé du système immunitaire inné (MyD88) au niveau de l'intestin ou du foie (système Cre-Lox inductible).

Les approches nutritionnelles nous amènent à analyser l'impact de métabolites bactériens tels que les acides carboxyliques à chaîne courte (acétate, propionate, butyrate, lactate) et ou les acides linoléiques conjugués, en tant que médiateurs du dialogue métabolique entre le microbiote intestinal et les tissus de l'hôte.

Techniques utilisées : In vivo (souris normale ou génétiquement modifiées, étude du métabolisme du glucose)
Culture cellulaire, biologie moléculaire (PCR quantitative, génotypage), Western Blot, RMN (masse grasse/masse maigre), ELISA et immunoassay, histologie, Chromatographie gazeuse (GC-FID).

Mots-clefs : Microbiote intestinal, Obésité, Diabète de type 2, Inflammation, Nutrition, Cancer, Physiologie intégrative

Localisation : Tour Van Helmont 73 + 3

Site web : <http://www.uclouvain.be/en-269734.html>

Laboratoire : Institut : Louvain Drug Research Institute (LDRI)
Groupe de recherches : Bioanalysis and Pharmacology of Bioactive Lipids (BPBL)

Responsable du groupe de recherches : Prof. Giulio G. Muccioli

Personnes de contact : Giulio G. Muccioli

Téléphone : 02 764 72 31

e-mail : giulio.muccioli@uclouvain.be

ou bien nos doctorants

mireille.alhouayek@uclouvain.be

julien.masquelier@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Le groupe de recherches a pour objectif de comprendre le rôle et le mécanisme d'action des lipides bioactifs dans les situations inflammatoires.

Les lipides bioactifs sont des lipides endogènes dont les changements de taux dans les cellules ou les tissus se traduisent par des conséquences fonctionnelles. Pour étudier leurs rôles et modes d'actions nous combinons les outils de la pharmacologie (interagir sur le métabolisme de ces lipides ou sur leurs récepteurs), de la biologie moléculaire (quantifier l'expression des gènes en lien avec le mécanisme d'action des lipides étudiés) et de l'analyse (dosage de ces lipides).

Nous appliquons ces outils – quantification et pharmacologie/biologie moléculaire – à l'étude des pathologies de type inflammatoire, à la fois en périphérie (ex. inflammation du colon, maladie de Crohn) et au niveau central (ex. neuroinflammation, sclérose en plaques).

Identifier et comprendre le rôle des lipides bioactifs, dont les taux sont altérés dans les maladies à composante inflammatoire, devrait permettre de trouver des stratégies thérapeutiques originales basées sur le métabolisme des lipides bioactifs identifiés.

En plus des outils pharmacologiques et de biologie moléculaire qui nous servent à étudier les causes et conséquences des altérations des taux de lipides bioactifs, l'un des objectifs du groupe est de mettre au point des méthodes permettant de quantifier certaines classes de lipides bioactifs de façon ciblée (« *targeted analysis* ») (ex : endocannabinoïdes, lysophosphatidylinositols, oxystérols...) ou à plus large spectre (« *lipidomics* »).

Selon l'intérêt de l'étudiant il pourra opter pour une approche pharmacologique/biologie moléculaire des problématiques étudiées au sein du groupe ou pour une approche de type quantification des lipides bioactifs. Indépendamment de l'approche choisie par l'étudiant, tous les projets proposés auront un lien direct avec la thématique du BPBL lab : l'étude du rôle des lipides bioactifs dans les situations inflammatoires, en périphérie et dans le SNC.

Références récentes parmi nos publications :

1. Increasing endogenous 2-arachidonoylglycerol levels counteracts colitis and related systemic inflammation, M. Alhouayek, D.M. Lambert, N.D. Delzenne, P.C. Cani, G.G. Muccioli, *The FASEB Journal*, **2011**, 25(8):2711-21
2. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis. Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, Reigstad CS, Lambert DM, Delzenne NM, Cani PD. *Mol Syst Biol*. **2010**, 6:392, 1-15
3. Genetic Manipulation of Palmitoylethanolamide Production and Inactivation in *Saccharomyces cerevisiae*. Muccioli G.G., Sia A., Muchowski P., Stella N., *PlosOne*, **2009**, 4(6):e5942.
4. An optimized GC-MS method detects nanomolar amounts of anandamide in mouse brain. Muccioli G.G. and Stella N., *Analytical Biochemistry* **2008**, 373(2):220-8.
5. Microglia produce and hydrolyze palmitoylethanolamide. Muccioli G.G. and Stella N., *Neuropharmacology*, **2008**, 54(1):16-22.

Techniques utilisées : Bien entendu dépendent du sujet choisi par l'étudiant, quelques techniques représentatives sont :

- Pour les modèles inflammatoires : recherches possibles sur des modèles in vitro (culture cellulaire) et/ou des modèles in vivo (modèles animaux de sclérose en plaques, maladie de Crohn, obésité/diabète)
- Pour l'étude pharmacologique des mécanismes et rôle des lipides : biologie moléculaire (PCR quantitative, etc.), outils pharmacologiques (inhibiteurs enzymatiques et antagonistes des récepteurs)
- Pour les dosages des lipides bioactifs : utilisation (et/ou mise au point) de méthodes HPLC, HPLC-MS et GC/MS

Mots-clefs : inflammation, lipide bioactif, sclérose en plaques, maladie de Crohn, bioanalyse, endocannabinoïde

Localisation : Tour 72, 3^{ème} étage

Site web : <http://www.uclouvain.be/en-269728.html>

Groupe de recherche : Pharmacognosie

Institut : Louvain Drug Research Institute (LDRI)

Responsable(s) du groupe de recherches : Prof. Joëlle Quetin-Leclercq

Personnes de contact : Joëlle Quetin-Leclercq

Téléphone : 02/7647254

E-Mail : joelle.leclercq@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Le but de nos travaux est d'apporter des éléments pour la validation de certaines propriétés de plantes médicinales, l'identification de leurs principes actifs et mise au point de méthodes de dosage et de contrôle de qualité

En particulier, le laboratoire conduit des études portant sur :

- Les plantes utilisées en médecine traditionnelle africaine, sud-américaine ou asiatique
 - Évaluation de leurs propriétés vasorelaxantes, cytotoxiques, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antitrypanosomiales, antiangiogéniques, ...
 - Identification des composants actifs
- La mise au point et validation de méthodes de dosages de ces composés actifs dans des plantes ou extraits (contrôle de qualité – standardisation)

Techniques utilisées : tests biologiques *in vitro* en collaboration avec d'autres laboratoires, chromatographies préparatives et analytiques, HPLC-UV ou MS, TLC-densitométrie, GC-MS ou GC-FID, RMN

Mots-clefs : plantes médicinales – contrôle qualité – principes actifs

Localisation : tour 72, 3^{ème} étage

Plus d'info : <http://www.uclouvain.be/en-269738.html>

Laboratoire : Institut : **LDRI**
Groupe de recherches : Unité de pharmacie galénique

Responsable du groupe de recherches : Prof. Véronique Prémat

Personnes de contact : Fabienne Danhier

Téléphone : 02 764 73 21

E-Mail : fabienne.danhier@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Démonstration de l'effet EPR par une nouvelle technique de RPE validée

L'effet EPR (Enhanced Permeability and Retention) est un phénomène utilisé pour cibler de manière passive les tumeurs. En effet, l'endothélium tumoral présente des fenestrations permettant l'entrée dans la tumeur de nanovecteurs de taille comprises entre 20 et 200 nm (effet de perméabilité). D'autre part, le drainage lymphatique étant déficient, les nanovecteurs sont retenus au sein de la tumeur (rétention).

L'objectif est de démontrer qu'un pré-traitement anti-angiogénique pourrait augmenter l'effet EPR, rendant la tumeur plus accessible au traitement chimiothérapeutique.

Cet effet EPR sera étudié par la technique de Résonance Paramagnétique Electronique (RPE). Cette technique sera validée grâce à la microscopie intravitale.

Techniques utilisées :

Modèles in vivo (souris)

RPE

Microscopie intravitale (Dorsal Skin chamber)

Etude de croissance tumorale

Formulation de nanovecteurs : micelles polymériques

Mots-clefs :

Effet EPR, Ciblage anti-tumoral, Micelles polymériques

Localisation :

Unité de pharmacie galénique, Tour Van Helmont (73), niveau +2 (formulation, modèles in vivo)

Unité de Résonance magnétique biomédicale, Tour Van Helmont (73), niveau -2 (RPE)

Unité de Pharmacothérapie, Tour Vésale (52), niveau +5 (microscopie intravitale)

Site web :

<http://www.uclouvain.be/farg.html>

Laboratoire : Institut : LDRI
Groupe de recherches : Pharmacie Galénique

Responsable du groupe de recherches : Rita VANBEVER

Personnes de contact : idem

Téléphone : 02 764 73 25

E-Mail : rita.vanbever@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

L'objectif du projet est d'améliorer la prophylaxie et la thérapie des maladies pulmonaires graves par l'administration locale de protéines thérapeutiques ou d'antigènes. Trois pathologies sont considérées : l'asthme, la tuberculose et le cancer du poumon.

Notre approche dans l'asthme consiste à optimiser la structure d'anticorps monoclonaux dirigés contre des cytokines clé du développement de l'hyperréactivité bronchique et de délivrer ces anticorps aux poumons. L'optimisation de la structure des anticorps implique leur fragmentation ainsi que leur PEGylation.

Nous explorons également les bénéfices de l'administration pulmonaire de vaccins (par rapport à leur administration conventionnelle par injection) pour la prophylaxie de la tuberculose et pour le traitement du cancer du poumon. Des adjuvants de vaccination ont été sélectionnés sur base de leur innocuité pour le poumon ainsi que de leur efficacité d'immunisation lorsqu'ils sont combinés à un antigène de *Mycobacterium tuberculosis*. L'efficacité de ces adjuvants sera ensuite évaluée pour l'immunothérapie du cancer du poumon.

Ces travaux de recherche sont réalisés en collaboration avec l'Institut Ludwig pour la recherche contre le cancer et l'Institut Scientifique de Santé Publique.

Techniques utilisées :

SDS-PAGE, Fast Protein Liquid Chromatography, ELISA, essai de compétition sur plaque, culture de cellules (Calu-3, macrophages, splénocytes), instillation intratrachéale chez la souris, lavage broncho-alvéolaire.

Mots-clefs :

administration pulmonaire des médicaments, protéines, anticorps monoclonaux, antigènes, asthme, tuberculose, cancer du poumon

Localisation : Tour 73 Van Helmont, 2^{ème} étage

Site web : <http://www.uclouvain.be/en-269736.html>

Laboratoire : Institut : Louvain Drug Research Institute
Groupe de recherches : Clinical pharmacy research group

Responsable du groupe de recherches : Anne Spinewine

Personnes de contact : Anne Spinewine

Téléphone : 081/42.33.18 et 02/764.72.36

E-Mail : anne.spinewine@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Malgré tous les progrès scientifiques importants qui concernent le développement et la mise sur le marché de médicaments très efficaces, il est clairement démontré que les médicaments sont souvent utilisés de façon sous-optimale, que ce soit au niveau de la prescription, de l'administration ou du suivi du traitement. Cette mauvaise utilisation a des conséquences majeures en termes cliniques (effets iatrogènes délétères, voire mortalité augmentée), économiques (augmentation des coûts) et humains (diminution de la qualité de vie des patients). Il est donc essentiel de pouvoir, via des projets de recherche, caractériser les différents composants de l'utilisation sous optimale des médicaments en pratique clinique pour ensuite mettre en place des approches d'amélioration et évaluer leur effet. C'est précisément le but du groupe de recherche en pharmacie clinique.

Nous travaillons actuellement sur les thématiques suivantes : sédation aux soins intensifs (voir infra), utilisation des médicaments chez les personnes âgées, et problématique de la continuité des traitements.

Le projet qui sera proposé en priorité à un futur étudiant chercheur portera sur l'administration d'analgésiques et de sédatifs aux soins intensifs. En effet, ces médicaments sont fréquemment responsables d'effets indésirables. Le travail aura pour but d'évaluer l'impact de la mise en place d'une procédure d'amélioration de l'utilisation de ces médicaments sur les effets iatrogènes médicamenteux.

Un autre projet possible concerne la continuité des traitements lorsqu'un patient est hospitalisé, et plus particulièrement lors de son entrée et de sa sortie. Le travail aura pour but d'évaluer l'impact de la mise en place d'un processus continu d'amélioration de la continuité des traitements aux Cliniques universitaires de Mont-Godinne.

Techniques utilisées :

Il ne s'agit pas d'un travail de laboratoire, mais de recherche clinique sur le terrain. Les techniques utilisées sont variées et incluent des interviews, enquêtes, observations sur le terrain, analyse de dossiers de patients, rappels téléphoniques, utilisation d'outils de dépistage d'effets iatrogènes médicamenteux,... Le travail implique le plus souvent des collaborations multidisciplinaires, notamment avec des médecins, infirmiers, responsables qualité des soins.

Mots-clefs :

Pharmacie clinique, pharmacothérapie, qualité des soins, événements iatrogènes, soins intensifs, gériatrie, continuité des soins

Localisation : Le groupe de recherche se situe dans la Tour Ehrlich (72). En fonction du sujet de recherche sélectionné, il est très probable qu'une partie de la collecte des données soit réalisée aux Cliniques Universitaires St Luc et/ou au CHU Mont-Godinne.

Site web : <http://www.uclouvain.be/en-350108.html>

Laboratoire d'accueil pour étudiants-chercheurs FARM (BAC 13) ou pour étudiants en Maîtrise FARM (Finalité approfondie)

Laboratoire : Pharmacologie cellulaire et moléculaire

Responsable du groupe de recherches : M. P. Mingeot-Leclercq

Personnes de contact :

M.P. Mingeot-Leclercq	02/764.73.74	marie-paule.mingeot@uclouvain.be
F. Van Bambeke	02/764.73.78	francoise.vanbambeke@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

L'unité s'intéresse à la pharmacologie anti-infectieuse, cherchant à mieux comprendre au niveau moléculaire et cellulaire l'interaction des antibiotiques avec les bactéries, mais aussi avec les cellules de l'hôte, dans le but de proposer des stratégies visant à améliorer l'usage de ces médicaments en clinique. Les sujets de recherche proposés couvrent donc :

- pharmacologie moléculaire :
 - o étude biophysique des interactions médicaments-membranes
 - o étude du mécanisme d'action et de toxicité de nouveaux composés porteurs de chaînes lipidiques
 - o étude de la reconnaissance des antibiotiques par les transporteurs d'efflux

- pharmacologie cellulaire
 - o études pharmacocinétiques : mécanismes d'accumulation et d'efflux des antibiotiques dans les cellules eucaryotes, avec un intérêt particulier pour les transporteurs d'efflux ; études d'interactions médicamenteuses par compétition pour ces transporteurs
 - o études pharmacodynamiques : étude de l'activité des antibiotiques dans des modèles d'infections intracellulaires ; étude des facteurs cellulaires ou bactériens qui modulent cette activité
 - o études toxicologiques : mécanismes de la mort cellulaire par apoptose induite par certains antibiotiques

- pharmacologie clinique :
 - o étude de la relation entre l'usage des antibiotiques et la résistance bactérienne
 - o études pharmacocinétiques pour l'optimisation du dosage des antibiotiques.

Les étudiants intéressés peuvent s'intégrer dans chacun de ces projets. Certains d'entre eux sont détaillés dans les pages suivantes à titre exemplatif.

Localisation : Tour Van Helmont 73, +1

Plus d'info : <http://www.facm.ucl.ac.be>

Thème de recherche et objectifs

Pharmacocinétique et pharmacodynamie des antibiotiques dans des modèles d'infections persistantes (F. Van Bambeke)

Les infections persistantes sont souvent associées à des échecs thérapeutiques. Une des raisons réside dans le manque d'efficacité des antibiotiques, lié à une pénétration insuffisante dans le foyer infecté ou à un manque d'activité sur des formes dormantes de bactéries. Un premier exemple de ce type d'infection sont les infections intracellulaires (bactéries capables de se multiplier à l'intérieur des cellules de l'hôte, où elles sont à l'abri des défenses immunitaires et peu accessibles aux antibiotiques, telles que les infections pulmonaires chez les patients atteints de mucoviscidose, les infections compliquées de l'os ou de la peau, les endocardites. Un second exemple sont les biofilms (bactéries enchâssées dans une matrice complexe où elles se multiplient lentement), qui se développent notamment sur les cathéters, mais aussi dans des infections chroniques de la peau, des poumons, ...

Dans un tel contexte, il apparaît primordial d'étudier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui gouvernent l'activité des antibiotiques dans ce type d'infection.

En ce qui concerne la pharmacocinétique, notre laboratoire s'intéresse particulièrement aux transporteurs multidrogues. Ces protéines transmembranaires capables d'expulser les médicaments hors des cellules, sont bien connues pour conférer la résistance aux anticancéreux dans les cellules eucaryotes et aux antibiotiques dans les bactéries. Elles possèdent toutefois une large spécificité de substrats, de telle sorte qu'elles transportent également les antibiotiques. Ce transport peut moduler leur capacité à s'accumuler dans les cellules, et dès lors, leur activité vis-à-vis de bactéries intracellulaires.

En ce qui concerne la pharmacodynamie, notre laboratoire a développé plusieurs modèles d'infections intracellulaires et de biofilm par des souches cliniques d'infections issues d'infections persistantes.

Le travail d'un étudiant chercheur peut s'inscrire dans les lignes suivantes :

Pharmacocinétique :

- caractérisation moléculaire des transporteurs responsables de l'efflux d'une classe d'antibiotiques
- études du transport d'antibiotiques en relation avec leur pharmacocinétique
- interactions entre médicaments liées à une compétition pour un transporteur commun

Pharmacodynamie

- relation entre l'activité des pompes à efflux et l'activité des antibiotiques dans des modèles d'infections intracellulaires.
- Etude de l'activité d'antibiotiques (y compris de molécules nouvelles en développement clinique) dans des modèles d'infection intracellulaire ou de biofilm

Techniques utilisées : biologie cellulaire, biologie moléculaire

Selon le sujet choisi : microbiologie, microscopie, HPLC

Mots-clés : antibiotique, pharmacologie cellulaire, transporteur d'efflux, infections intracellulaires, biofilm

Thème de recherche et objectifs

Les membranes lipidiques : une cible pour la modulation des processus apoptotiques et le développement de nouveaux agents pharmacologiques (M.P. Mingeot)

Les membranes jouent un rôle majeur dans la physiologie cellulaire puisqu'elles sont à l'origine du processus de compartimentalisation et que leurs propriétés physico-chimiques permettent de réguler l'activité de nombreuses protéines et de processus comme l'apoptose et l'endocytose. L'interaction de médicaments ou de nutriments avec les membranes peut donc avoir des conséquences importantes tant au niveau de ces processus que pour l'activité pharmacodynamique des médicaments.

Les *sujets proposés* dans ce contexte par l'Unité de pharmacologie cellulaire et moléculaire se situent à l'interface entre la pharmacologie, la biophysique, la biologie cellulaire, la biologie moléculaire, la biochimie et l'histologie. Les travaux développés portent sur l'

- étude des mécanismes impliqués dans l'apoptose induite par des antibiotiques du groupe des aminoglycosides ou des triterpènes extraits de plantes
 - caractérisation des voies apoptotiques et rôle des organites intracellulaires (lysosomes, mitochondries, reticulum endoplasmique, protéasome)relation entre apoptose et toxicité induite par ces composés
- étude du mécanisme d'action de nouveaux dérivés d'aminoglycosides
- étude des modifications de propriétés de membrane (fluidité, formation de domaines latéraux) induites par des agents pharmacologiques ou des nutriments en relation avec la physiologie cellulaire ou l'activité et la toxicité de médicaments

Techniques utilisées : Cultures cellulaires et bactériennes, microscopie, dosages biochimiques, dosages fluorimétriques, biophysique, biologie moléculaire
Certaines expériences sont réalisées en collaboration avec des laboratoires experts dans des domaines particuliers (RMN [Résonance magnétique nucléaire] / AFM [microscopie à force atomique]...)

Mots-clefs : Apoptose – Cellules – Membrane – Antibiotiques - Propriétés biophysiques de membrane

Groupe de recherche : Pôle d'endocrinologie, diabète et nutrition

Institut : Institut de recherches expérimentale et clinique (IREC)

Responsable(s) du groupe de recherches : Jean-Christophe Jonas

Personnes de contact : Jean-Christophe Jonas

Téléphone : 02 764 95 75

E-Mail : jean-christophe.jonas@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Les recherches menées au laboratoire ont pour but de mieux comprendre les mécanismes responsables de l'insuffisance de sécrétion d'insuline dans le diabète de type 2 (DT2) afin d'identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. En particulier, le laboratoire ENDO conduit des études portant sur les effets délétères de l'hyperglycémie sur la fonction, la survie et le degré de différenciation des cellules bêta pancréatiques insulino-sécrétrices.

Dans le cadre de l'étude de la glucotoxicité dans les cellules bêta, l'étudiant chercheur ou mémorand participera à un des projets mené par les chercheurs de l'unité (doctorants, post-doctorants, promoteur) :

- Mesures du stress oxydatif dans les compartiments cellulaires et effet de divers antioxydants (MnTBAP, ZnCl₂, métallothionéines...)
- Rôle du stress du réticulum endoplasmique et effet de chaperones chimiques
- Rôle de l'hypoxie et effet de substances améliorant l'apport cellulaire en oxygène

Techniques utilisées : mesures fonctionnelles dynamiques (calcium cytosolique, sécrétion d'insuline, production de ROS), mesures d'expression de gènes (RT-PCR, PCR en temps réel, western blot, immunohistochimie), transfections plasmidiques, infections adénovirale, ARN interférants, modèles in vitro et animaux y compris souris transgéniques.

Mots-clefs : diabétologie – cellules beta pancréatiques - physiopathologie – pharmacologie – stress oxydatif – anti-oxydants – stress du réticulum endoplasmique - hypoxie

Localisation : Tour Harvey 55, 1^{er} étage, salle au fond du couloir.

Plus d'info : <http://www.>

Groupe de recherche : Pôle de Pharmacologie et de Thérapeutique – **Groupe Cancer**

Institut : Institut de Recherche Expérimentale et Clinique

Responsable(s) du groupe de recherches : Prof. Olivier FERON et Pierre SONVEAUX

Personnes de contact : Olivier FERON - Pierre SONVEAUX

Téléphone : 02/ 764 5264 - 02/764 5267

E-Mail : olivier.feron@uclouvain.be - pierre.sonveaux@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

- identifier et comprendre les spécificités du métabolisme tumoral pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques ; ces travaux impliquent l'extinction de gènes codant pour des enzymes ou transporteurs clés du métabolisme (par transduction virale) , la caractérisation biochimique des clones de cellules tumorales obtenus dans des expériences in vitro et in vivo, leur utilisation pour l'évaluation et la bioguidage de nouvelles molécules chimiques (collaboration avec la chimie organique)
- identifier et valider de nouveaux biomarqueurs sanguins du cancer ; un intérêt particulier est porté aux auto-anticorps dirigés contre des antigènes tumeurs-spécifiques et à leur utilisation à des fins diagnostiques ou prédictives (anticipation de l'évolution de la maladie). Les cancers étudiés sont le cancer colorectal, le cancer du sein et les hépatocarcinomes.

Techniques utilisées :

- **In vitro** :
 - o Culture cellulaire
 - o Biochimie (western blots, immunoprécipitation)
 - o Protéomique (gels 2D, 2D-DIGE, chromatographie liquide, immuno-affinité)
 - o Biologie moléculaire (clonage, PCR)
 - o Immuno-histochimie (cytochimie, cryocoupes de tumeurs)
 - o Microscopie à fluorescence et pseudo-confocale
- **In vivo** :
 - o Modèles animaux de tumeurs murines et humaines
 - o Imagerie de la dissémination métastatique par bioluminescence in vivo
 - o Microscopie intravitale

Mots-clefs : cancer, métastases, immunologie, biomarqueurs, métabolisme

Localisation : Tour Vésale (52), 5^{ème} étage (52, Avenue E. Mounier, B-1200 Bruxelles)

Plus d'info : <http://www.fath.ucl.ac.be>

Groupe de recherche : Pôle Pharmacologie et Thérapeutique (FATH) – **Groupe Cardiovasculaire**

Institut : Institut de Recherche Expérimentale et Clinique

Responsable du groupe de recherche : Prof. Chantal DESSY

Personnes de contact : Prof. Chantal DESSY

Téléphone : 02/764 5263 (direct) ; 02/764 5260 (secr.)

E-Mail : chantal.dessy@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

La thématique du groupe cardiovasculaire est l'étude de la biologie vasculaire dans le contexte des maladies cardiovasculaires.

Les objectifs visent d'une part une meilleure compréhension des mécanismes fondamentaux responsables du développement des maladies cardiovasculaires, et d'autre part, la recherche de stratégies thérapeutiques nouvelles. L'éventail des techniques disponibles au laboratoire permet de valider les résultats les plus prometteurs issus de la recherche fondamentale dans des modèles animaux et humains pour une recherche plus appliquée. Le laboratoire développe par ailleurs ses activités au sein d'un réseau de collaborations avec de nombreux laboratoires belges, européens et américains.

Techniques utilisées :

- **In vitro et Ex vivo** :
 - o Cultures de cellules primaires (endothéliales, musculaires lisses, cardiaques, cellules souches) et de lignées
 - o Cultures d'explants, modèles de culture en 3D, cultures en conditions hypoxiques
 - o Biochimie, western blots, sous-fractionnement cellulaire, proximity ligation assay.
 - o Biologie moléculaire, clonage, PCR en temps réel, siRNA
 - o Plateforme d'expression par adéno-, rétro- et lentivirus
 - o Immunohistochimie, Microscopie à fluorescence et pseudo-confocale
 - o Mesure des mouvements ioniques (calcium) sur cellules et tissus
 - o Mesure de contractilité sur vaisseaux isolés (y compris humains)

- **In vivo** :
 - o Modèles animaux de maladies cardiovasculaires : ischémie, hypercholestérolémie
 - o Modèles chirurgicaux de maladies cardiovasculaires : infarctus du myocarde, hypertrophie cardiaque, ischémie périphérique.
 - o Modèles d'animaux transgéniques
 - o Mesures des paramètres hémodynamiques par télémetrie
 - o Imagerie de la perfusion sanguine par Laser Doppler
 - o Microscopie intravitale

Mots-clefs : cardiologie, biologie vasculaire, ischémie, angiogenèse, cœur, endothélium

Localisation : Tour Vésale (52), 5^{ème} étage (52, Avenue E. Mounier, B-1200 Bruxelles)

Groupe de recherche : Groupe de Neuropharmacologie

Institut : Institut des Neurosciences (IoNS)

Responsable(s) du groupe de recherches : Pr Emmanuel HERMANS, Pharm, PhD

Personnes de contact : Pr Emmanuel HERMANS

Téléphone : 02 764 93 39

E-Mail : emmanuel.hermans@uclouvain.be

Thèmes de recherche et objectifs :

Thème 1. Etude des mécanismes de régulation du transport astrocytaire du glutamate

L'élimination du glutamate extracellulaire par le biais de transporteurs membranaires spécifiques constitue une fonction majeure des astrocytes. Ce processus protège les neurones contre l'excitotoxicité glutamatergique laquelle participe à la progression de nombreuses pathologies nerveuses. L'objectif du projet de recherche concerne l'étude des mécanismes biologiques impliqués dans la régulation des transporteurs du glutamate dans les astrocytes dans divers contextes pathologiques (douleurs chroniques, maladies neurodégénératives). De nombreux modèles *in vitro* et *in vivo* sont utilisés, permettant l'étude des mécanismes de régulation au niveau moléculaire, cellulaire et tissulaires. Les deux principaux axes actuellement considérés sont 1. le dysfonctionnement des cellules gliales dans la progression de la sclérose latérale amyotrophique ; 2. les régulations de la transmission glutamatergique au cours de réponses neuroinflammatoires, en particulier dans le contexte de la douleur

Thème 2. Pharmacodynamie des récepteurs couplés aux protéines G

La grande majorité des substances utilisées en neuropharmacologie interagissent avec divers récepteurs couplés aux protéines G. Ces substances modifient le déclenchement de réponses cellulaires et influencent l'activité ou l'expression de ces récepteurs membranaires. Nous étudions la complexité de la signalisation associée à divers récepteurs à la fois dans des modèles de culture cellulaires, mais également chez l'animal. En particulier, nous étudions les propriétés pharmacodynamiques de nouveaux composés neuroleptiques. Nous étudions aussi les signalisations cellulaires induites par différents ligands des récepteurs cannabinoïdes.

Techniques utilisées : Culture cellulaire, analyse de protéine, biologie moléculaire (clonage), tests pharmacologiques *in vitro*, immunohistochimie, microscopie, tests comportementaux de motricité et de sensibilité à la douleur, etc...

Mots-clefs : Glutamate, transporteur, astrocytes, maladie dégénérative, lésion nerveuse, récepteurs couplés aux protéines G, adaptation pharmacologique

Localisation : Tour Claude Bernard (54), niveau 3

Plus d'info : <http://www.uclouvain.be/276857.html>

Laboratoire : **Institut** : Institut de Duve
Groupe de recherches : Médecine Expérimentale (MEXP)

Responsable du groupe de recherches : Jean-Christophe Renaud

Personnes de contact : J.-C. Renaud / L. Dumoutier

Téléphone : 02 764 74 64 : 02 764 74 65

E-Mail : Renaud@bru.licr.org

Thèmes de recherche et objectifs :

Caractérisation du mode d'action des cytokines dans les réponses inflammatoires et immunitaires

Les cytokines sont de petites protéines produites par différentes cellules du système immunitaire, et impliquées dans la communication entre ces cellules. Notre laboratoire étudie depuis plusieurs années les activités de l'Interleukine-9 (IL-9), une cytokine produite par les lymphocytes T et impliquée dans le développement de certains cancers et de réactions allergiques comme l'asthme, ainsi que de l'IL-22 qui est produite au cours de réactions inflammatoires de la peau et des muqueuses..

Un de nos objectifs est de caractériser au niveau moléculaire les mécanismes par lesquels ces cytokines exercent leurs activités. Elles agissent par l'intermédiaire de récepteurs qui sont des protéines transmembranaires dont nous étudions le fonctionnement en introduisant des mutations dans le domaine cytoplasmique. Nous analysons l'effet de ces cytokines sur la phosphorylation de protéines cytoplasmiques, et sur la régulation de l'expression de différents gènes cibles. L'utilisation de récepteurs mutés nous permet de déterminer quelles régions du récepteur et quelles voies de signalisation intra-cellulaires sont impliquées dans les différentes activités de ces cytokines.

Par ailleurs, nous avons obtenu des souris dont les gènes codant ces cytokines ou leurs récepteurs ont été mutés. Nous utilisons ces souris afin de caractériser in vivo le rôle de l'IL-9 et de l'IL-22 dans différents modèles expérimentaux représentatifs de maladies telles que le psoriasis au niveau de la peau ou la maladie de Crohn au niveau des muqueuses intestinales.

Techniques utilisées :

Les techniques utilisées sont les techniques de base d'immunologie et de biologie cellulaire et moléculaire : western blots, clonages, mutagenèse dirigée, séquençage, RT-PCR, transfections, etc...

Mots-clefs :

Inflammation, Système immunitaire, cytokines, transduction du signal

Localisation : Tour 74+4 (ICP)

Site web : http://www.deduveinstitute.be/cytokines_activities_and_signaling.php