

CAMPAGNE D'EMPLOIS ENSEIGNANTS-CHERCHEURS 2024

ETABLISSEMENT : Université de Montpellier

COMPOSANTE : Pharmacie

IDENTIFICATION DU POSTE

N° :

Corps : MCU

Section CNU : 86

Article de référence :

Mots clefs :

Pharmacologie fondamentale et thérapeutique,
Physiopathologie,
Médicament,
Produits naturels bioactifs,
Interaction ligand-cible,
Interface chimie/biologie.

Profil pour publication :

Enseignement : Pharmacologie fondamentale et thérapeutique – Pharmacologie des micronutriments

Recherche : Pharmacologie (RCPG ; Micronutriments) - Désordres neurométaboliques

Job profile :

Teaching: Pharmacology and therapeutics - Pharmacology of micronutrients

Research: Pharmacology (GPCR ; Micronutriments) - Neurometabolic disorders

Research field : Pharmacological sciences

ENSEIGNEMENT :

Profil d'enseignement :

Les enseignements du (de la) candidat(e) recruté(e) s'intégreront au sein de plusieurs diplômes nationaux de l'Université de Montpellier :

- Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie (DFGSP, DFASP),
- Trois masters : Sciences du médicament ; Nutrition et Sciences des Aliments et Biologie/Santé.

Le (la) candidat(e) recruté(e) est susceptible d'enseigner, sous la forme de cours magistraux, de travaux dirigés et de travaux pratiques :

- la pharmacologie des substances d'origine alimentaire à activité biologique (micronutriments ; polyphénols) dans le cadre du Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie en filière officine (UE Compléments alimentaires et UE nutrition, en DFASP1) et dans le master Nutrition et Sciences des Aliments (UE Micronutriments et suppléments alimentaires en Master 1 et UE Compléments alimentaires et UE Nutrition, modèle expérimental en Master 2),
- la pharmacologie fondamentale dans le cadre du Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie en formation commune de base (MED 1 Pharmacologie, MED3 Chimie Thérapeutique - Pharmacie Clinique – Pharmacologie en DFGSP3), dans le master Sciences du Médicament (UE Pharmacologie moléculaire et thérapeutique en Master 1) et dans le master Biologie Santé (UE Communications cellulaires et signalisation en Master 1),
- la pharmacologie expérimentale *in vitro* et *in vivo* dans le cadre du Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie en formation commune de base (UE Pharmacologie, toxicologie et physiologie expérimentales en DFGSP3) et en filière industrie (UE Initiation à la conception de projet en DFASP1 et DFASP2).

RECHERCHE :

Profil recherche

Mots clés : pharmacologie, RCPG, molécules naturelles, endocrinologie, neurosciences

Le poste sera rattaché à l’Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM, CNRS, ENSCM, UMR 5247), institut positionné à l’interface chimie-biologie dans l’équipe F13 de pharmacologie cellulaire. Cette équipe, dirigée par le Dr Jean-Louis Banères, étudie les mécanismes moléculaires et cellulaires qui jouent un rôle majeur dans la physiologie normale et pathologique. Nous nous intéressons notamment à des protéines susceptibles d’être la cible de nouvelles molécules à visée thérapeutique parmi lesquelles les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Pour mener à bien nos recherches, nous développons des approches technologiques complémentaires allant de l’étude des interactions ligand/récepteur *in vitro* à la réponse pharmacologique *in vivo*.

Le (la) MCU rejoindra le groupe « Diabète & Ghréline » sur un projet visant à caractériser l’activité et le mécanisme d’action de molécules d’origine naturelle (polyphénols) ou de synthèse (ligands du récepteur de la ghréline, un RCPG) dans la prévention et le traitement des désordres neurométaboliques. Ce projet s’intègre parfaitement dans le lab’MUSE Chimie dont l’un des objectifs est d’"améliorer la santé humaine dans des environnements changeants par une compréhension approfondie des mécanismes physiopathologiques à l’échelle moléculaire, la conception de molécules actives... en s’inspirant de la nature et en utilisant également la nature pour soigner".

Pour mener à bien nos travaux, nous utilisons différents systèmes biologiques : une lignée cellulaire β -pancréatique d’insulinome de rat (cellules INS-1), des îlots de Langerhans, des préparations de pancréas isolés de rats et des modèles animaux normaux et pathologiques.

A terme, notre objectif est donc de déterminer le mécanisme d'action de molécules susceptibles de moduler des processus neurométaboliques (prise alimentaire, homéostasie du glucose) et la fonctionnalité de la cellule β -pancréatique en conditions normale et pathologique.

Le (la) MCU recruté(e) sera intégré(e) aux deux axes de recherche développés dans le groupe « Diabète & Ghréline » :

Axe 1 : Activité et mécanisme d'action de molécules d'origine naturelle telles que des polyphénols ou des métabolites de polyphénols (Gautheron et al *Br J Pharmacol.* 2023 (en révision), Toubal S et al *Fundam Clin Pharmacol.* 2020 ; Bayle M, et al *Br J Pharmacol.* 2019). Les polyphénols et leurs dérivés ne sont plus considérés uniquement comme des antioxydants mais sont désormais décrits pour réguler de nombreuses voies de signalisation intracellulaires en interagissant avec des protéines membranaires (ex. RCPG, canaux ioniques) dans des tissus impliqués dans les régulations métaboliques. Cet axe de recherche vise donc à identifier et/ou développer des molécules dotées plus particulièrement d'activités pharmacologiques dirigées vers le pancréas endocrine.

Axe 2 : Activité et mécanisme d'action de ligands du récepteur de la ghréline (Péraldi-Roux S, et al. *Biochem Pharmacol.* 2022 ; Bayle M, et al *Fundam Clin Pharmacol.* 2022 ; Ben Haj Salah K et al. *J Med Chem.* 2022 ; M'Kadmi C, *J Med Chem.* 2019).

Les ligands synthétiques du récepteur de la ghréline font actuellement l'objet d'une intense recherche préclinique et clinique pour développer des molécules dans le traitement des désordres métaboliques (ex. obésité, diabète de type 2) et neurologiques (ex. addiction, désordres alimentaires, anxiété, maladies dégénératives). En effet, la ghréline régule de nombreux processus physiologiques centraux et périphériques en lien avec le métabolisme énergétique en activant son récepteur exprimé notamment au niveau de l'hypothalamus, de la voie mésolimbique, du nerf vague et du pancréas. Cet axe se positionne à l'interface de la chimie et de la biologie grâce à une étroite collaboration entre les équipes F9 (Acides Aminés, Hétérocycles, Peptides & Protéines) et F13 (Pharmacologie Cellulaire) de l'IBMM. Nos recherches sont menées sur des modèles cellulaires dysfonctionnels ou des modèles animaux de troubles neurométaboliques afin d'évaluer le potentiel thérapeutique de la modulation pharmacologique du GHSR par des ligands de synthèse issus du laboratoire.

Au sein de ces deux axes, le (la) candidat(e) recruté(e) sera donc intégrée dans des projets *in vitro* (îlots de Langerhans, lignées cellulaires, culture de neurones) et/ou *in vivo* (souris et/ou rat normal et pathologique) afin d'étudier l'activité et le mécanisme d'action des polyphénols et des ligands ghrélinergiques sur l'homéostasie énergétique (régulation de la glycémie, de l'insulinémie, de la glucagonémie, de l'adiposité, de la dépense énergétique etc.) et sur le contrôle de la prise alimentaire (composante hédonique ou motivationnelle). Il est entendu que le (la) candidat(e) recruté(e) pourra faire évoluer ces projets en mettant à profit ses propres compétences technologiques.

Il serait donc souhaitable que le(la) candidat(e) ait une expérience de recherche en pharmacologie cellulaire et en expérimentation animale ainsi qu'un intérêt dans l'étude des processus métaboliques et/ou endocriniens et/ou neuronaux.

Pôle scientifique : Chimie

Structure de recherche : Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM)

Intitulé de l'équipe : Pharmacologie cellulaire (F13)

N° de la structure de recherche : UMR 5247, CNRS, ENSCM

Nom du chef d'équipe : Jean-Louis Banères

Composition de l'équipe : 2 PU, 4 DR, 4 MCU, 1 CR, 5 ITA/IATOS, 1 post-doc, 2 doctorants

Contexte scientifique local, national et international :

L'expertise en chimie reconnue internationalement de l'IBMM, membre fondateur du Pôle Chimie Baland de Montpellier, concerne le design, la conception, la synthèse de molécules d'intérêt pharmacologique. Les différentes forces et complémentarités disciplinaires de l'IBMM nous permettent de développer des programmes de recherche uniques et transversaux situés à l'interface de la chimie et de la biologie. Plusieurs résultats remarquables sont issus de cette approche pluridisciplinaire, parmi lesquels la synthèse d'un composé agoniste pseudopeptidique du GHSR, la macimoréline/Macrilen™ (JMV-1843), premier médicament ciblant ce récepteur mis sur le marché américain pour être utilisé dans le diagnostic du déficit en hormone de croissance chez l'adulte.

L'équipe F13 de pharmacologie cellulaire de l'IBMM étudie les mécanismes moléculaires et cellulaires qui jouent un rôle majeur dans la physiologie normale et pathologique. Nous nous intéressons notamment à des protéines susceptibles d'être la cible de nouvelles molécules à visée thérapeutique parmi lesquelles les récepteurs couplés aux protéines G (RCPG), les canaux ioniques et les protéines kinases. Pour moduler l'activité de ces cibles pharmacologiques, nous utilisons des ligands de synthèse conçus à l'IBMM ou des molécules d'origine naturelle. Pour mener à bien nos recherches, nous développons des approches technologiques complémentaires allant de l'étude des interactions ligand/récepteur *in vitro* à la réponse pharmacologique *in vivo*.

L'équipe de pharmacologie cellulaire étudie notamment les changements conformationnels, l'activation et les voies de signalisation des récepteurs couplés aux protéines G (RCPGs) en utilisant le récepteur de la ghréline (GHSR) comme modèle, cible thérapeutique potentielle pour le traitement des dérégulations de la sécrétion de l'hormone de croissance, de l'obésité, du diabète, et de l'abus de drogues et d'alcool. En lien direct avec les chimistes de l'IBMM, son objectif est de développer des ligands agonistes, inverses, biaisés ou antagonistes du récepteur GHSR avec des applications potentielles de traitement de ces différentes pathologies.

Les travaux de l'équipe ont montré, qu'à l'instar d'autres RCPG, le GHSR fonctionne comme une machine allostérique capable d'adopter de multiples conformations lui conférant la capacité de déclencher des réponses diverses en fonction des propriétés pharmacologiques du ligand mais aussi de l'équipement protéique et lipidique de la cellule (contexte cellulaire). Cette signalisation versatile du GHSR doit être désormais maîtrisée afin de développer des candidats médicaments aux effets thérapeutiques ciblés. L'équipe de pharmacologie cellulaire souhaite renforcer une activité de recherche émergente concernant la caractérisation pharmacologique des ligands du GHSR dans des systèmes biologiques intégrés, *in vitro* et *in vivo*, dans lesquels le récepteur est exprimé de façon endogène. Compte tenu, de l'expertise du groupe « Diabète & Ghréline » et du rôle physiologique du GHSR dans le métabolisme énergétique, cette recherche vise la caractérisation préclinique de molécules dans le traitement des désordres neurométaboliques (ex. obésité, diabète de type 2).

L'étude de l'activité pharmacologique de molécules d'origine naturelle sur l'activité insulino-sécrétrice de la cellule β -pancréatique constitue également un axe de recherche du groupe « Diabète & Ghréline ». Il vise à identifier des bioactifs, notamment des polyphénols, capables d'améliorer la fonctionnalité β -pancréatique en condition normale et en condition de dysfonction. En collaboration avec des équipes françaises (Pr JF Quignard, Bordeaux ; J Movassat, Paris ; A Virsolvay et B Chabi Montpellier) et étrangères (D Del Rio, Parme ; A Crozier, Davis ; Anna Kiss, Varsovie), plusieurs résultats majeurs ont été obtenus montrant que parmi les dizaines de molécules étudiées, certaines sont capables de restaurer l'activité insulino-sécrétrice d'îlots pancréatiques prélevés chez des animaux diabétiques.

Les activités de l'équipe s'inscrivent dans les thématiques de l'IBMM, institut qui a une excellent visibilité locale, nationale et internationale reconnue par l'Hcéres. Elles s'intègrent également dans les thématiques du Lab'MUSE Chimie en particulier l'axe 3 visant à améliorer la santé humaine dans des environnements changeants.

- Collaborations locales, nationales et internationales :

• Collaborations locales

- S Dalle, M Ravier et G Bertrand, IGF, Montpellier
- S Richard et A Virsolvay, PhyMedExp, Montpellier
- B Chabi et C Cabello, UMR DMEM, INRAE 866, Montpellier
- N. Sibille, P. Bron, JF Guichou, CBS, Montpellier

• Nationales

- JF Quignard, INSERM 1045, Bordeaux
- J Movassat, Université Paris Cité UMR 8251
- R Gomeni et F Bressolle, Pharmacometrika, La Fouillade.
- A. Milon, IPBS, Toulouse
- L. Catoire, IBPC, Paris
- E. Lescop, ICSN, Gif-sur-Yvette
- C. Galès, I2MC, Toulouse
- R. Wagner, IREBS, Illkirch

• Internationales

- Anna Kiss, Université de Varsovie, Pologne
- D Del Rio, Université de Parme, Italie
- A Crozier, Université de Davis, USA
- B. Kobilka, Stanford University, Stanford, USA
- H. Hamm, Département de Pharmacologie, Université de Vanderbilt, Vanderbilt, USA
- C. Tate, MRC, Cambridge, Angleterre.
- M. Perello, IMBICE, Université de La Plata, Argentine.

Compétences particulières requises :

- Pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- Pharmacologie des micronutriments
- Pharmacologie *in vitro / in vivo*
- Nouveaux outils pédagogiques pour l'enseignement
- Capacités organisationnelles et autonomie
- Bonne communication avec les membres de l'équipe pédagogique, de recherche et les étudiants

Evolution du poste :

Au niveau pédagogique, le (la) candidat(e) recruté(e) devra, comme l'ensemble des enseignants de la discipline, s'engager dans une démarche continue d'innovation et d'amélioration des acquis en Pharmacologie (utilisation d'outils numériques pour dynamiser les enseignements, rapid-mooc, capsules vidéo ...). Le (la) candidat(e) recruté(e) assurera la coordination des UEs dans lesquelles il (elle) sera particulièrement impliqué(e).

Le (la) candidat(e) recruté(e) devra interagir au niveau local avec les enseignants de la discipline ainsi qu'avec l'ensemble des enseignants de l'UFR Pharmacie et de façon plus générale avec les collègues de l'UM. Il (elle) sera également impliqué(e) dans les actions menées au sein de l'Association des Enseignants de Pharmacologie des Facultés de Pharmacie (AEPFP).

Le (la) candidat(e) recruté(e) sera intégré(e) dans le suivi des Projets d'Orientation Professionnels (POP) des étudiants en pharmacie.

Au niveau de la recherche, le (la) candidat(e) recruté(e) intégrera les projets en cours en mettant à profit ses compétences en pharmacologie pour étudier le potentiel thérapeutique de molécules destinées au traitement des désordres neurométaboliques.

Il (elle) participera à la rédaction des publications.

Contact : catherine.oiry-cuq@umontpellier.fr