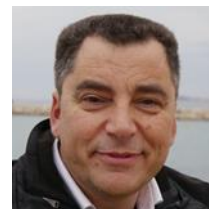


## CV

Kovacic Hervé



### **Diplômes :**

1990 Maîtrise de Biochimie, Univ. Aix-Marseille I.

1991 DEA de Pharmacocinétique fondamentale et clinique, Univ. Aix-Marseille II.

1993 Doctorat de l'Université d'Aix-Marseille II, Directeur de thèse : Pr. A.CREVAT. « Contribution à l'étude des propriétés anti-ischémiques du bépridil : effet sur la Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase et sur l'échangeur Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> ».

1994 Certificat de Biophysique, Univ. Aix-Marseille I.

2003 Habilitation à diriger les recherches : Rapporteurs : Pierre Chardin (Institut de Pharmacologie du CNRS, Sophia Antipolis, France), Agnès Görlach (German Heart Center Munich ; Allemagne).

### **Activité professionnelle :**

1989 Service National

1991-1994 **Allocataire de recherche** (Bourse MRES), UFR de Pharmacie, Univ. Aix-Marseille II.

1994-1996 **ATER**, UFR de Pharmacie, Univ. Aix-Marseille II.

1998-1999 **Maître de Conférences**, UFR de Pharmacie, Univ. Aix-Marseille II

1999-2000 **Chercheur en délégation** auprès du "Heart and Lung Research Institute, Ohio State University, USA" et "Division of Cardiology, Duke University Medical Center, Durham, USA. "

2007- **Professeur des Universités**, UFR de Pharmacie, Université de la Méditerranée. (1ere Classe 09/2011).

2012-2017 Centre de Recherche en Oncologie biologique et Oncopharmacologie (CRO2), UMR U911.

**Co-Responsable équipe 2** : microenvironnement redox, cytosquelette et progression tumorale.

2018-2022 Institut de NeuroPhysiopathologie (INP), création UMR CNRS 7051.

**Co-Responsable équipe 9** « cytosquelette et physiopathologie »,

2018-2022 **Responsable de la plateforme interactome** NeuroTimone (PINT) associé à l'INP labélisée par l'Université en octobre 2017 pour la période 2018-2020.

### **Thèmes de recherche :**

Je codirige depuis 2012, l'équipe 2 du CRO2 (U911). Cette équipe est actuellement constituée de 11 enseignant-chercheurs et de 5 Biatss. Les thématiques de notre équipe consistent à comprendre le mécanisme moléculaire de régulation du cytosquelette dans les pathologies, identifier les biomarqueurs et les nouveaux composés pharmacologiques actifs pour le cancer et les maladies neurodégénératives en mettant l'accent sur le cytosquelette de la tubuline et les protéines associées, les Rho-GTPases, les intégrines et la signalisation redox.

### **Activités d'enseignement :**

170 à 200h équivalent ED/an en PACES, en Pharmacie (2eme à 5eme année) et en Master.

Biophysique, Statistique et Biologie cellulaire.

Co-Responsable UE3 PACES (Biophysique)

Responsable de divers UE cursus Pharmacie (Statistique, Initiation à la recherche en oncopharmacologie).

### **Autres responsabilités ou expériences professionnelles :**

**Vice-Président du CNU** Section 85 depuis 2012

**Président de l'ABIOPM** (Association des enseignants-chercheur de Biophysique et Biomathématique des facultés de Pharmacie de Langue Française) depuis 2013. (Voir [www.abiopm.fr](http://www.abiopm.fr))

**Membre du conseil scientifique** de l'UFR de Pharmacie depuis 2013

**Membre du CEFVU** de l'UFR de Pharmacie depuis 2018

### **Fonctions antérieures**

**Membre élu du CA de l'UFR** de Pharmacie de Marseille (2004-2007).

**Membre élu de la Commission de Spécialiste** 39ème, Marseille (2004-2007) et Montpellier (2006).

**Expert des concours ITRF BAP A** science du vivant. Admissibilité (1998-2001) Admission de 2008 à 2012 (notamment Nice, Marseille, Lyon, Montpellier, Nice).

**Membre de la commission pour l'égalité homme-Femme de l'université (2014-2016).**

**Président de la commission internat de l'UFR de Pharmacie (2014-2016).**

**Production scientifique :** auteur de 40 publications scientifiques internationales, H index de 18.

### **Principales avancées :**

#### -Un principe actif pour les enfants de la lune :

Dans notre récente publication, *Mousslim M, et al. Peptide screen identifies a new NADPH oxidase inhibitor: impact on cell migration and invasion. Eur J Pharmacol. 2017 Jan 5;794:162-172* nous avons identifié un nouveau peptide inhibiteur de la NADPH oxydase Nox1. Avec cette information mécanistique, notre partenaire ayant déposé un brevet sur les applications potentielles pour des crèmes visant à limiter le stress oxydant a pu céder son brevet pour exploitation à la société Progelife (<http://www.progelife.com/>). Cette société a déjà développé des crèmes pour limiter les effets néfastes du soleil pour les enfants souffrant de xeroderma pigmentosum à partir de peptides inhibiteurs de Nox 1 identifié par une équipe bordelaise. Le peptide NF02 que nous avons identifié est donc en cours de validation pour ces applications.

#### Optimiser le traitement à l'oxaliplatine pour les cancers colorectaux métastatiques :

L'utilisation de thérapies ciblées a apporté beaucoup d'espoir pour le traitement des cancers. Cependant l'association de plusieurs principes actifs reste exposée à la possibilité d'antagonisme médicamenteux. Dans la publication de Dahan et al. (*Modulation of cellular redox state underlies antagonism between oxaliplatin and cetuximab in human colorectal cancer cell lines. Br J Pharmacol. 2009 Sep;158(2):610-20*), nous avons montré que l'association de l'oxaliplatine au Cetuximab (anticorps antiEGFR) était antagoniste pour traiter les cancers colorectaux. Nous avons identifié la NADPH oxydase Nox1 comme l'élément clé de cet antagonisme. Ce rôle des NADPH oxydases a été confirmé *in vivo* (Santoro et al. *J Natl Cancer Inst. 2015*). Nous avons plus récemment montré comment le stress oxydant et la NADPH oxydase impactait la résistance au traitement à l'oxaliplatine (Chocry et al. *Oncotarget 2017*).

#### Rôle physiopathologique de Nox1 :

Depuis la découverte et le clonage de Nox1 en 1999 dans des cellules colorectales, la fonction de Nox1 est restée peu comprise. Nox1 forme un complexe enzymatique producteur de superoxyde dans les cellules. Ces enzymes sont les seules dont la fonction principale est la production d'un stress oxydatif. Nous avons identifié en 2008 que Nox1 était un paramètre majeur pour le contrôle de la migration cellulaire (Sadok et al. *BBA: molecular cell research. 2008*). Ces travaux ont montré le rôle majeur de Nox1 dans le contrôle de la migration de cellules de cancer colorectal. Nous avons par la suite décortiqué les voies de signalisations impliquées (D. de Carvalho D., et al. *International Journal of Cancer 2008 ; Sadok et al. Mol Cell Biol. 2009*). Ces travaux montrent en particulier que Nox1 module la migration cellulaire en affectant la plasticité cellulaire. Nox1 est nécessaire à la persistance directionnelle de la migration. Ce rôle a par la suite été confirmé *in vivo* par une autre équipe (Hattori et al. *PNAS 2010*).

#### Une nouvelle voie de régulation de l'activité de la GTPase Rac1 :

Kovacic et al. *J Biol Chem. 2001 7;276(49):45856-61*. Ces travaux ont montré un nouveau mode de régulation de l'activation de la GTPase Rac1 par le protéasome qui a par la suite été confirmé par d'autres équipes (Doye et al. *Cell 2002*, Lores et al. *FEBS J. 2010* ) et l'ubiquitin ligase impliquée, HACE1, identifiée récemment (Torrino et al. *Dev Cell, 2011*). Nos travaux ont donc identifié un nouveau mode d'inactivation de la GTPase Rac1.

#### La signature thermodynamique sanguine : un marqueur de pathologie ?

Au cours de ma thèse j'ai mis au point différentes méthodes biophysiques de mesure de l'activité de transporteurs sodiques (Kovacic et al. *J Pharmacol Exp Ther. 1993 ; Kovacic et al. Biochem Pharmacol. 1992*). Ces méthodes ont permis d'identifier une signature spécifique de plasma de sujet cancéreux et nous avons montré que la signature de patient en rémission revenait vers la signature des sujets sains (Kovacic et al. *Oncol Res. 1998 ; Borg et al. Cancer Res. 1996*).