



**AMBASSADE
DE FRANCE
EN ALLEMAGNE**

*Liberté
Égalité
Fraternité*

Service pour la Science
et la Technologie
Abteilung für Wissenschaft
und Technologie

PRIX
FORCHEURS
PREIS

2024



Université
franco-allemande
Deutsch-Französische
Hochschule

sanofi





Préface

Einleitende Rede

Prof. Jean-Marie Lehn

Parrain du Prix Forcheurs - Prix Nobel de Chimie 1987

Schirmherr des Forcheurs-Preises - Nobelpreis für Chemie 1987

C'est pour moi un grand plaisir et un honneur de parrainer, pour la huitième année consécutive, la remise du Prix Forcheurs.

Ce prix symbolise la synergie et l'interconnexion entre les scientifiques de nos deux nations, qui travaillent ensemble chaque jour pour repousser les frontières de la connaissance.

Depuis sa création en 2017, le Prix Forcheurs a su mettre en lumière des travaux de recherche exceptionnels menés par de jeunes chercheuses et chercheurs, issus d'institutions françaises et allemandes. Cette récompense illustre non seulement l'excellence scientifique, mais aussi l'importance des partenariats internationaux pour le progrès scientifique.

Cette année, nous avons l'honneur de célébrer les réalisations de deux chercheuses remarquables, les Dr. Caroline Rouaux et Sabine Liebscher, dont les travaux sur l'hyperexcitabilité corticale et la noradrénaline ouvrent de nouvelles perspectives pour la recherche et la médecine. Je les félicite chaleureusement pour leurs travaux de très grande qualité et leur contribution au progrès de nos connaissances.

Es ist mir eine große Freude und Ehre, zum achten Mal in Folge die Schirmherrschaft über die Verleihung des Forcheurs-Preises zu übernehmen.

Dieser Preis symbolisiert die Synergie und die Vernetzung zwischen Forschenden unserer beiden Länder, die tagtäglich gemeinsam daran arbeiten, über die etablierten Grenzen unseres Wissens hinauszugehen.

Seitdem der Forcheurs-Preis 2017 ins Le-ben gerufen wurde, hat er dazu beigetragen, auf die außergewöhnlichen Forschungsleistungen von Nachwuchsforschenden aus deutschen und französischen Einrichtungen aufmerksam zu machen. Diese Auszeichnung zeugt nicht nur von der wissenschaftlichen Exzellenz, sondern auch von der Bedeutung internationaler Partnerschaften für den wissenschaftlichen Fortschritt.

In diesem Jahr haben wir die Ehre, die Leistungen zweier herausragender Forscherinnen, Dr. Caroline Rouaux und Dr. Sabine Liebscher, zu feiern, deren Arbeiten zur kortikalen Übererregbarkeit und zu Noradrenalin neue Perspektiven für Forschung und Medizin eröffnen. Ich gratuliere ihnen herzlich zu ihren qualitativ sehr hochwertigen Arbeiten und ihrem Beitrag zur Erweiterung unserer wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Prix Forcheurs

Le terme « Forcheur », néologisme fusionnant les mots allemand « Forscher » et français « chercheur », est emprunté à l'ouvrage éponyme de Gérard Foussier et désigne les scientifiques qui collaborent quotidiennement des deux côtés du Rhin. L'Ambassade de France en Allemagne et l'Université Franco-Allemande, en partenariat avec Sanofi Deutschland et BASF France, organisent chaque année le Prix Forcheurs afin de récompenser un binôme franco-allemand de jeunes chercheuses et chercheurs (moins de 45 ans) dans les domaines de la chimie, de la biochimie, de la pharmacologie ou à l'interface entre la chimie et la santé. Le Prix Forcheurs est parrainé par le professeur Jean-Marie Lehn, prix Nobel de chimie 1987.

Cette brochure met à l'honneur les travaux de huit paires de jeunes chercheuses et chercheurs parmi les meilleures candidatures au Prix Forcheurs 2024. Nous adressons tout particulièrement nos félicitations aux lauréates du Prix, Dr. Caroline Rouaux et Dr. Sabine Liebscher, pour leurs recherches sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Forcheurs-Preis

Der Begriff „Forcheur“, ein Neologismus aus dem deutschen Wort „Forscher“ und dem französischen „chercheur“, ist dem gleichnamigen Werk von Gérard Foussier entnommen und bezeichnet die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die täglich beiderseits des Rheins zusammenarbeiten. Die Französische Botschaft in Deutschland und die Deutsch-Französische Hochschule organisieren in Partnerschaft mit Sanofi Deutschland und BASF France jedes Jahr den Forcheurs-Preis, um ein deutsch-französisches Tandem von Nachwuchsforschenden (unter 45 Jahren) im Bereich der Chemie, der Biochemie, der Pharmakologie oder an der Schnittstelle zwischen Chemie und Gesundheit auszuzeichnen. Der Forcheurs-Preis steht unter der Schirmherrschaft von Professor Jean-Marie Lehn, Nobelpreisträger für Chemie 1987.

Diese Broschüre würdigt die Arbeiten von acht Teams junger Forscherinnen und Forscher, die zu den besten Bewerbungen für den Forcheurs-Preis 2024 gehören. Wir gratulieren insbesondere den Preisträgerinnen Dr. Caroline Rouaux und Dr. Sabine Liebscher für ihre Forschung im Bereich der amyotrophen Lateralsklerose (ALS).

Sommaire

Lauréates du Prix Forcheurs 2024

Dr. Caroline Rouaux & Dr. Sabine Liebscher

Hyperexcitabilité corticale et noradrénaline:

4 biomarqueur et cible thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Dr. Anton Granzhan & Dr. Evgeny Kataev

6 Reconnaissance supramoléculaire de la structure et des séquences d'acides nucléiques

Dr. Laure Gallay & Dr. Corinna Preuß

8 Mieux comprendre la pathogenèse du syndrome des anti-synthétases: une approche multi-omics

Prof. Dr. Jérôme Lhoste & Prof. Dr. Nikolay Kornienko

10 Conception rationnelle d'électrocatalyseurs à oxyfluorures multimétalliques

Dr. Alexandre Bellier & Prof. Dr. Maximilian Ackermann

Radiomique morphomoléculaire du cancer de la prostate

utilisant la micro-tomographie computationnelle par rayonnement

12 synchrotron à contraste de phase (HiP-CT) et l'imagerie MALDI-TOF

Dr. Nicolas Serafini & Dr. Laura Surace

Décryptage de l'adaptation métabolique des cellules

14 lymphoïdes innées (ILCs) au cours de la tumorigenèse

Dr. Eva Kowalinski & Prof. Dr. Stefanie Kaiser

16 Caractérisation et potentiel thérapeutique des enzymes de modification de l'ARN

Prof. Dr. Susanne Muschert & Prof. Dr. Maïke Windbergs

18 Systèmes de transport avancés pour une administration orale de médicaments sur mesure

Inhalt

Preisträgerinnen des Forcheurs-Preises 2024

Dr. Sabine Liebscher & Dr. Caroline Rouaux

Kortikale Übererregbarkeit und Noradrenalin:

Biomarker und therapeutisches Ziel der Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)..... 5

Dr. Evgeny Kataev & Dr. Anton Granzhan

Supramolekulare sequenz- und strukturspezifische Nukleinsäureerkennung 7

Dr. Corinna Preuße & Dr. Laure Gallay

Die Pathogenese des Anti-Synthetase-Syndroms besser verstehen: ein Multi-omics-Ansatz 9

Prof. Dr. Nikolay Kornienko & Prof. Dr. Jérôme Lhoste

Rationales Design multimetallischer Oxyfluorid-Elektrokatalysatoren..... 11

Prof. Dr. Maximilian Ackermann & Dr. Alexandre Bellier

Morphomolekulare Radiomik des Prostatakrebses mittels

Phasenkontrast-Synchrotronstrahlungs-basierter

Mikro-Computertomographie (HiP-CT) und MALDI-TOF-Bildgebung 13

Dr. Laura Surace & Dr. Nicolas Serafini

Entschlüsselung der metabolischen Anpassung der lymphoide

Zellen des Immunsystems (ILCs) während der Onkogenese 15

Prof. Dr. Stefanie Kaiser & Dr. Eva Kowalinski

Charakterisierung und therapeutisches Potenzial von RNA-modifizierenden Enzymen 17

Prof. Dr. Maike Windbergs & Prof. Dr. Susanne Muschert

Innovative Transportsysteme für eine

maßgeschneiderte orale Verabreichung von Medikamenten 19



Hyperexcitabilité corticale et noradrénaline : biomarqueur et cible thérapeutique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

Dr. Caroline Rouaux

Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg, Université de Strasbourg, Inserm

Présentation du binôme

Le Prof. Dr. Sabine Liebscher et le Dr. Caroline Rouaux consacrent leurs recherches à mieux comprendre les mécanismes cellulaires et les circuits qui régissent la maladie neurodégénérative mortelle qu'est la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Leur collaboration de longue date a débuté en 2017, alors qu'elles venaient toutes deux de créer leur propre laboratoire indépendant et venaient d'être présentées par un collègue commun. La clé de leur succès est leur expertise scientifique complémentaire : le Dr. Rouaux est biologiste moléculaire, formée à la neurodégénérescence et au neurodéveloppement, et le Dr. Liebscher est médecin, formée aux neurosciences avec une expertise dans les technologies d'imagerie in vivo pour étudier la neurodégénérescence. Grâce à cette combinaison, elles ont abordé la SLA sous un nouvel angle, en tenant compte de la complexité de notre cerveau et de ses circuits. Ensemble, elles ont obtenu des financements prestigieux, co-organisé des réunions scientifiques, attiré d'autres chercheurs de part et d'autre du Rhin, et ont récemment publié leurs travaux dans le journal Science Translational Medicine.

Sujet de recherche

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative causée par la dégénérescence des neurones moteurs supérieurs et inférieurs du cortex cérébral et de la moelle épinière. Elle est généralement fatale dans les 3 à 5 ans suivant son apparition. À ce jour, il n'existe aucun traitement efficace pour traiter ou ralentir la maladie. Pendant des décennies, la moelle épinière a été le principal centre d'intérêt de la recherche préclinique. Les docteurs Liebscher et Rouaux ont décidé d'étudier la contribution du cortex cérébral à la maladie, et en particulier un phénomène appelé "hyperexcitabilité corticale", une caractéristique unificatrice de la SLA, qui précède l'apparition des symptômes et dont la gravité est négativement corrélée à la survie des patients atteints de SLA. Leur programme de recherche commun a permis de mettre au point un nouveau mode de détection de l'hyperexcitabilité corticale, en clinique, qui est actuellement testé en tant que nouveau biomarqueur diagnostique et pronostique de la maladie. En outre, elles ont commencé à décrypter les mécanismes sous-jacents à l'hyperexcitabilité corticale et ont identifié de manière inattendue un déficit des concentrations et de la libération de noradrénaline dans le cortex moteur des patients atteints de SLA. Cette découverte ouvre de nouvelles voies thérapeutiques, qu'elles explorent actuellement ensemble.

Kortikale Übererregbarkeit und Noradrenalin: Biomarker und therapeutisches Ziel der Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)



Dr. Sabine Liebscher

Institut für Klinische Neuroimmunologie, LMU Klinikum, Ludwig-Maximilians-Universität

Prof. Dr. Sabine Liebscher und Prof. Dr. Caroline Rouaux widmen ihre Forschung dem Ziel, Einblicke in die Störungen von neuronalen Schaltkreisen in der tödlichen neurodegenerativen Erkrankung Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) zu gewinnen. Ihre langjährige Zusammenarbeit begann 2017, als beide gerade ihre eigenen unabhängigen Forschungsgruppen aufbauten und einander von einem gemeinsamen Kollegen vorgestellt wurden. Ihr Erfolg beruht auf ihrer komplementären wissenschaftlichen Expertise: Dr. Rouaux ist Molekularbiologin mit einer Ausbildung in Neurodegeneration und Neuroentwicklung, und Dr. Liebscher ist Ärztin mit einer Ausbildung in Neurowissenschaften und Experte in bildgebenden in vivo-Technologien in der Untersuchung von neurodegenerativen Prozessen. Gemeinsam haben beide Wissenschaftlerinnen prestigeträchtige Förderungen eingeworben, wissenschaftliche Treffen organisiert und auch weitere Forschende für Ihre Arbeit gewinnen können. Eines ihrer gemeinsamen Projekte wurde kürzlich in der angesehenen Fachzeitschrift Science Translational Medicine veröffentlicht.

Vorstellung des Forscherpaares

Die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) ist eine tödlich verlaufende neurodegenerative Krankheit, die durch den Verlust von Motoneuronen in der Großhirnrinde und im Rückenmark entsteht und typischerweise innerhalb von 3 bis 5 Jahren nach ihrem Ausbruch zum Tode führt. Für die Behandlung der ALS stehen leider bis heute weder eine Heilung noch effektive krankheitsmodifizierende Behandlungen zur Verfügung. Jahrzehntlang stand das Rückenmark im Mittelpunkt der vorklinischen Forschung. Dr. Liebscher und Dr. Rouaux haben sich stattdessen entschlossen, die Rolle der Großhirnrinde in der Krankheitsentstehung und progression zu untersuchen. Hierbei erforschen sie insbesondere die sogenannte "kortikale Übererregbarkeit", ein gemeinsames Merkmal aller ALS-Formen, welches dem Auftreten von Symptomen vorausgeht und dessen Ausprägungsgrad negativ mit dem Überleben von ALS-Patienten korreliert. Durch ihr gemeinsames Forschungsprogramm konnten sie eine neue Methode zum Nachweis der kortikalen Übererregbarkeit in klinischen Settings entwickeln und testen nun das Potenzial dieser Methode als neuen diagnostischen und prognostischen Biomarker der Krankheit. Darüber hinaus haben sie begonnen, die Mechanismen zu entschlüsseln, die der kortikalen Übererregbarkeit zugrunde liegen und stießen hierbei unerwarteterweise auf einen Mangel an Noradrenalin in der motorischen Großhirnrinde als eine Ursache der kortikalen Übererregbarkeit. Diese Befunde eröffnen nun völlig neue Therapieansätze, welche beide gemeinsam erforschen und testen werden.

Forschungsthema



Reconnaissance supramoléculaire de la structure et des séquences d'acides nucléiques

Dr. Anton Granzhan

Institut Curie, CNRS

Présentation du binôme

Le Dr. Anton Granzhan et le Dr. Evgeny Kataev ont tous deux effectué des séjours postdoctoraux au laboratoire de chimie supramoléculaire (LCS) dirigé par le Professeur Kay Severin à l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL), sans toutefois se connaître. Après avoir entamé leurs carrières scientifiques indépendantes vers 2010, ils se sont rencontrés pour la première fois lors de l'International Symposium on SupraBiomolecular Systems en 2019 à Barcelone. Fascinés par la diversité structurelle des acides nucléiques, ils ont rapidement réalisé que leurs approches respectives, en chimie supramoléculaire pour Evgeny Kataev et en biochimie des acides nucléiques pour Anton Granzhan, étaient complémentaires. Après avoir publié leur premier article commun en 2021, ils continuent à collaborer dans ce domaine.

Sujet de recherche

L'objectif de leurs recherches est de concevoir de nouveaux récepteurs supramoléculaires pour des structures très particulières d'acides nucléiques, telles que celles impliquées dans le développement du cancer ou des maladies neuromusculaires. Les connaissances fondamentales acquises dans ce domaine constitueraient un changement majeur dans le ciblage des acides nucléiques et ouvriraient de nouvelles perspectives pour les sondes cellulaires ou in vitro des structures de l'ADN et de l'ARN. Ces sondes pourraient ainsi représenter des prototypes de médicaments ou être utilisées comme outils de diagnostic pour détecter et visualiser la présence de ces structures dans les cellules. Dans leur première étude commune, le Dr. Anton Granzhan et le Dr. Evgeny Kataev ont développé une série de nouveaux récepteurs synthétiques pour la structure secondaire de l'ADN appelée G-quadruplexe, en combinant un macrocycle liant les phosphates (phosphate-binding macrocycle, PBM) avec un fluorophore (conception PBM-dye). L'un des récepteurs a démontré une sélectivité très intéressante pour les G-quadruplexes parallèles parmi d'autres topologies possibles (Chem. Commun. 2021, 67, 10632–10635). Actuellement, ils étudient l'interaction des récepteurs supramoléculaires avec un autre type de structure d'ADN inhabituelle appelée i-motif, dont la présence dans les cellules fait l'objet d'un débat de longue date. Le développement d'un outil moléculaire capable de détecter cette structure particulière de l'ADN (par exemple, via un signal fluorescent) et/ou de la stabiliser dans le contexte cellulaire contribuera à résoudre cette énigme.

Supramolekulare sequenz- und strukturspezifische Nukleinsäuerkennung



Dr. Evgeny Kataev

Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

Dr. Anton Granzhan und Dr. Evgeny Kataev absolvierten beide Postdoktoranden-Aufenthalte am Labor für Supramolekulare Chemie (LCS) unter der Leitung von Prof. Kay Severin an der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne (EPFL), ohne sich jedoch über den Weg zu laufen. Nachdem sie um 2010 ihre jeweiligen wissenschaftlichen Laufbahnen begonnen hatten, trafen sie sich zum ersten Mal beim International Symposium on SupraBiomolecular Systems 2019 in Barcelona. Fasziniert von der strukturellen Vielfalt der Nukleinsäuren, erkannten sie schnell, dass sich ihre - Ansätze - Evgeny Kataev in der supramolekularen Chemie und Anton Granzhan in der Biochemie der Nukleinsäuren - ergänzten. Nachdem sie 2021 ihren ersten gemeinsamen Artikel veröffentlichten, setzen sie ihre Zusammenarbeit auf diesem Gebiet fort.

Vorstellung des Forscherpaares

Ziel ihrer Forschung ist es, neue supramolekulare Rezeptoren für sehr spezielle Nukleinsäurestrukturen zu entwickeln, die beispielsweise eine Rolle bei der Entstehung von Krebs oder neuromuskulären Erkrankungen spielen. Die in diesem Bereich gewonnenen grundlegenden Erkenntnisse würden eine bedeutende Veränderung im Targeting von Nukleinsäuren darstellen und neue Perspektiven für zelluläre oder in vitro-Sonden für DNA- und RNA-Strukturen eröffnen. Diese Sonden könnten somit Prototypen für Medikamente darstellen oder als diagnostische Instrumente eingesetzt werden, um das Vorhandensein dieser Strukturen in Zellen zu erkennen und sichtbar zu machen. In ihrer ersten gemeinsamen Studie entwickelten Dr. Anton Granzhan und Dr. Evgeny Kataev eine Reihe neuer synthetischer Rezeptoren für die G-Quadruplex genannte Sekundärstruktur der DNA, indem sie einen phosphatbindenden Makrozyklus (phosphate-binding macrocycle, PBM) mit einem Fluorophor (PBM-dye-Design) kombinierten. Einer der Rezeptoren hat neben anderen möglichen Topologien eine sehr interessante Selektivität für parallele G-Quadruplexe gezeigt (Chem. Commun. 2021, 67, 10632-10635). Derzeit untersuchen sie die Interaktion von supramolekularen Rezeptoren mit einer anderen Art von ungewöhnlicher DNA-Struktur, die als i-Motiv bezeichnet wird und über deren Vorkommen in Zellen seit langem diskutiert wird. Die Entwicklung eines molekularen Instruments, das in der Lage ist, diese besondere DNA-Struktur zu erkennen (z. B. über ein Fluoreszenzsignal) und/oder sie im zellulären Kontext zu stabilisieren, wird zur Lösung dieses Rätsels beitragen.

Forschungsthema



Mieux comprendre la pathogenèse du syndrome des anti-synthétases: une approche multi-omics

Dr. Laure Gallay

Institut NeuroMyoGène de Lyon, CNRS, Inserm

Présentation du binôme

Le Dr. Laure Gallay, clinicienne et chercheuse, s'intéresse à la myosite et est spécialisée dans les cellules souches musculaires. La biologiste Dr. Corinna Preusse travaille également sur des projets liés à la myosite depuis le début de sa thèse. Leur première rencontre a eu lieu lors d'un congrès international sur les myopathies inflammatoires à Berlin en 2018. Cette rencontre a marqué le début d'une étroite collaboration, tirant parti des expertises respectives de chacune pour mener des projets ambitieux visant à comprendre les mécanismes sous-jacents des myosites. Un manuscrit commun a déjà été publié à la suite de cette collaboration, dont les résultats ont récemment été intégrés dans les critères de diagnostic du syndrome des antisynthétases (ASyS).

Sujet de recherche

L'ASyS est une maladie musculaire inflammatoire caractérisée par des anticorps spécifiques, en corrélation avec les phénotypes cliniques. Bien que les connaissances sur la maladie évoluent et que la classification s'affine, les mécanismes pathologiques restent mal compris.

Il est admis que les patients atteints d'ASyS présentent une signature d'interféron (IFN). Cependant, l'implication de l'IFN dans la pathogenèse a été peu étudiée et il n'existe notamment aucun test permettant d'évaluer les conséquences fonctionnelles au niveau musculaire. De même, aucun sous-groupe d'anticorps n'a été envisagé pour stratifier l'analyse de tels patients. L'hypothèse est qu'il existe une réponse hautement spécifique liée à l'IFN dans les tissus et les cellules souches des patients, qui diffère selon les groupes d'anticorps.

L'objectif de l'étude est de réaliser une analyse complète et intégrative des patients atteints d'ASyS. Pour ce faire, les données cliniques, les études sur l'expression des gènes et des protéines liés à l'IFN dans le muscle seront examinées à l'aide de méthodes protéomiques et transcriptomiques. Ensuite, des tests fonctionnels sur des cellules souches musculaires de patients atteints d'ASyS seront réalisés. L'objectif final de ce travail est d'améliorer la compréhension de la maladie afin d'en optimiser le traitement et de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Die Pathogenese des Anti-Synthetase-Syndroms besser verstehen: ein Multi-omics-Ansatz



Dr. Corinna Preuße

Institut für Neuropathologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Die Klinikerin und Forscherin Dr. Laure Gallay beschäftigt sich mit Myositis und ist auf Muskelstammzellen spezialisiert. Die Biologin Dr. Corinna Preuße arbeitet seit Beginn ihrer Doktorarbeit ebenfalls an Projekten zur Myositis. Zum ersten Mal trafen sie sich 2018 auf einem internationalen Kongress zu entzündlichen Myopathien in Berlin. Dieses Treffen war der Beginn einer engen Zusammenarbeit, bei der das jeweilige Fachwissen in die ehrgeizigen Projekte zum besseren Verständnis der Mechanismen einfließt, die der Myositis zugrunde liegen. Als Ergebnis dieser Kooperation wurde bereits ein gemeinsames Manuskript veröffentlicht, dessen Ergebnisse kürzlich in die Diagnosekriterien für das Anti-Synthetase-Syndrom (ASyS) aufgenommen wurden.

Vorstellung des Forscher- paares

Das ASyS ist eine entzündliche Muskelerkrankung, bei der sich spezifische Antikörper finden, die mit bestimmten klinischen Phänotypen korrelieren. Obwohl das Wissen zu dieser Erkrankung zunimmt und die Klassifizierung verfeinert wurde, sind die Pathomechanismen nur unzureichend verstanden. ASyS ist eine entzündliche Muskelerkrankung, die durch spezifische Antikörper gekennzeichnet ist und mit klinischen Phänotypen in Zusammenhang steht. Obwohl die Krankheit zunehmend besser erforscht ist und die Klassifizierung immer genauer wird, ist das Wissen über die krankheitsauslösenden Mechanismen nach wie vor nur unzureichend untersucht. Es wird davon ausgegangen, dass Patienten mit ASyS eine Interferon (IFN)-Signatur aufweisen. Der Einfluss der Interferone auf die Pathogenese wurde jedoch bislang kaum untersucht, und es gibt vor allem keine Tests, mit denen die funktionalen Auswirkungen auf muskulärer Ebene beurteilt werden können. Ebenso wurde keine Antikörper-Untergruppe in Betracht gezogen, um die Analyse solcher Patienten einzuordnen. Es wird vermutet, dass es zu einer hochspezifischen IFN-bezogenen Reaktion in den Geweben und Stammzellen der Patienten kommt, die sich durch die Antikörpergruppen unterscheidet. Ziel der Studie ist es, eine umfassende und integrative Analyse von ASyS-Patienten zu erstellen. Dazu werden klinische Daten und Studien zur IFN-bezogenen Gen- und Proteinexpression im Muskel mithilfe von proteomischen und transkriptomischen Methoden untersucht. Anschließend werden funktionelle Tests an Muskelstammzellen von ASyS-Patienten durchgeführt. Das letztendliche Ziel dieser Arbeit ist es, die Krankheit besser zu verstehen, um die Behandlung zu optimieren und neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

Forschungs- thema



Conception rationnelle d'électrocatalyseurs à oxyfluorures multimétalliques

Prof. Dr. Jérôme Lhoste

Institut des Molécules et Matériaux du Mans, Le Mans Université, CNRS

Présentation du binôme

Le Professeur Jérôme Lhoste et le Professeur Nikolay Kornienko se sont rencontrés en 2019 grâce à des collègues communs. Bien qu'ils travaillaient dans des domaines de recherche différents, ils partageaient tous deux un intérêt pour le développement durable. Avec le soutien de leurs équipes respectives, ils ont eu l'idée d'intégrer les matériaux étudiés dans le laboratoire de Jérôme Lhoste dans les réacteurs électrocatalytiques développés dans le laboratoire de Nikolay Kornienko. Le système initial a montré des performances étonnamment élevées, incitant l'équipe à relever le défi de comprendre les raisons de ce succès et d'utiliser ces connaissances pour innover dans les systèmes de nouvelle génération.

Sujet de recherche

L'un des principaux obstacles à l'utilisation généralisée des carburants verts est le développement d'électrocatalyseurs capables de les produire efficacement. Dans ce contexte, ce projet met en synergie l'expertise en synthèse de matériaux de l'Institut français avec les compétences en électrocatalyse et en analyse de l'Institut allemand, afin de faire progresser une nouvelle famille de matériaux catalytiques. En particulier, des catalyseurs d'oxyfluorures sont créés au Mans grâce à des méthodes de synthèse récemment développées et brevetées, et leur comportement catalytique est étudié à l'aide de techniques électrochimiques et spectroscopiques de pointe à l'Université de Bonn. Ces matériaux ont le potentiel de dépasser les performances des oxydes conventionnels grâce à des mécanismes catalytiques fondamentalement différents.

Rationales Design multimetallischer Oxyfluorid-Elektrokatalysatoren



Prof. Dr. Nikolay Kornienko

Institut für Anorganische Chemie, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Professor Jérôme Lhoste und Professor Nikolay Kornienko lernten sich 2019 über gemeinsame Kollegen kennen. Obwohl sie in unterschiedlichen Forschungsbereichen tätig waren, teilten sie beide das Interesse für nachhaltige Entwicklung. Mit der Unterstützung ihrer jeweiligen Teams kamen sie auf die Idee, die im Labor von Jérôme Lhoste erforschten Materialien in die elektrokatalytischen Reaktoren zu integrieren, die im Labor von Nikolay Kornienko entwickelt wurden. Das ursprüngliche System zeigte eine überraschend hohe Leistung, was das Team dazu veranlasste, sich der Herausforderung zu stellen, die Gründe für diesen Erfolg zu verstehen und dieses Wissen für Innovationen in Systemen der nächsten Generation zu nutzen.

Vorstellung des Forscher- paares

Eines der größten Hindernisse für die breite Nutzung grüner Kraftstoffe ist die Entwicklung von Elektrokatalysatoren, die diese effizient herstellen können. Mit Blick auf diese Zielsetzung vereint dieses Projekt das Fachwissen des französischen Instituts im Bereich der Materialsynthese mit den Kompetenzen des deutschen Instituts im Bereich der Elektrokatalyse und der Analytik, um eine neue Familie von Katalysatormaterialien zu entwickeln. In Le Mans werden vor allem Oxyfluoridkatalysatoren mithilfe neu entwickelter und patentierter Synthesemethoden hergestellt, deren katalytisches Verhalten mithilfe modernster elektrochemischer und spektroskopischer Techniken an der Universität Bonn untersucht wird. Diese Materialien haben das Potenzial, die Leistung herkömmlicher Oxide aufgrund grundlegend anderer katalytischer Mechanismen zu übertreffen.

Forschungs- thema



Radiomique morphomoléculaire du cancer de la prostate utilisant la micro-tomographie computationnelle par rayonnement synchrotron à contraste de phase (HiP-CT) et l'imagerie MALDI-TOF

Dr. Alexandre Bellier

Laboratoire d'Anatomie des Alpes Françaises, Université Grenoble Alpes

Présentation du binôme

La collaboration entre le Dr. Alexandre Bellier, médecin anatomiste français, et le Dr. Maximilian Ackermann, médecin anatomopathologiste allemand, a débuté lors du développement de la technique d'imagerie HiP-CT au Synchrotron Européen en association avec University College London pour étudier les lésions pulmonaires du COVID-19. Les deux chercheurs ont des approches complémentaires : le Dr. Ackermann est spécialiste des organes pathologiques et le Dr. Bellier est spécialiste en anatomie normale. Partageant une passion pour l'imagerie morphomoléculaire, ils ont depuis combiné leurs expertises pour approfondir la compréhension du cancer de la prostate.

Sujet de recherche

Les travaux de recherche de Dr. Alexandre Bellier et Dr. Maximilian Ackermann se concentrent sur l'application de l'imagerie morphomoléculaire pour mieux comprendre le cancer de la prostate. Utilisant des techniques de pointe comme la tomographie computationnelle par rayonnement synchrotron à contraste de phase (HiP-CT) réalisée au Synchrotron Européen et l'imagerie MALDI-TOF, ils explorent la structure fine et les profils moléculaires des tissus prostatiques normaux et pathologiques. Cette approche innovante leur permet de visualiser les relations complexes entre les cellules et les structures tissulaires à une échelle microscopique, offrant ainsi de nouvelles perspectives sur la progression tumorale et les mécanismes de résistance aux traitements. En combinant leurs expertises respectives en anatomie normale et pathologique, ils visent à développer des méthodes de diagnostic plus précises et des stratégies thérapeutiques personnalisées pour améliorer la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate.

Morphomolekulare Radiomik des Prostatakrebses mittels Phasenkontrast-Synchrotronstrahlungs-basierter Mikro-Computertomographie (HiP-CT) und MALDI-TOF-Bildgebung



Prof. Dr. Maximilian Ackermann

Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Aachen

Die Zusammenarbeit zwischen dem französischen Facharzt für Anatomie, Dr. Alexandre Bellier, und dem deutschen Anatomopathologen, Dr. Maximilian Ackermann, begann im Rahmen der Entwicklung der Bildgebungstechnik HiP-CT im Europäischen Synchrotron in Kooperation mit dem University College London zur Untersuchung von durch Covid-19 verursachten Lungenschäden. Die beiden Forscher haben komplementäre Ansätze: Dr. Ackermann ist Spezialist für krankhafte Organveränderungen und Dr. Bellier für normale Anatomie. Da sie die Leidenschaft für die morphomolekulare Bildgebung teilen, haben sie seither ihre Fachkenntnisse kombiniert und nutzen diese Bildgebung zum besseren Verständnis von Prostatakrebs.

Vorstellung des Forscherpaares

Mit Hilfe modernster Techniken, wie der im Europäischen Synchrotron eingesetzten hierarchischen Phasenkontrast-Tomografie (HiP-CT) und der MALDI-TOF-Massenspektrometrie, untersuchen sie die Feinstruktur und die molekularen Profile von normalem und pathologischem Prostatagewebe. Dieser innovative Ansatz ermöglicht es ihnen, die komplexen Beziehungen zwischen den Zellen und den Gewebestrukturen auf mikroskopischer Ebene sichtbar zu machen und so neue Erkenntnisse über das Tumorstadium und die Resistenzmechanismen gegenüber medizinischen Behandlungen zu gewinnen. Durch die Kombination ihres jeweiligen Fachwissens in normaler und pathologischer Anatomie zielt ihre Arbeit darauf ab, genauere Diagnose-Methoden und maßgeschneiderte therapeutische Strategien zu entwickeln, um die Behandlung von Patienten mit Prostatakrebs zu verbessern.

Forschungsthema



Décryptage de l'adaptation métabolique des cellules lymphoïdes innées (ILCs) au cours de la tumorigenèse

Dr. Nicolas Serafini

Institut Pasteur, Inserm

Présentation du binôme

Dr. Laura Surace et Dr. Nicolas Serafini se sont rencontrés en 2017 à l'Institut Pasteur dans le laboratoire du Prof. Di Santo. A cette époque, le Dr. Serafini se concentrait sur les réponses ILCs, tandis que le Dr. Surace l'a rejoint comme post-doctorante pour étudier leur régulation métabolique. Leur collaboration a débuté avec l'étude des ILCs intestinales. Ensemble, ils ont élucidé les signaux tissulaires régissant le métabolisme et la fonction des ILCs dans un contexte infectieux et ont publié avec succès leurs résultats. Leurs intérêts scientifiques communs et la complémentarité de leurs expertises les ont conduits à concevoir un nouveau projet qui vise à disséquer la régulation métabolique des ILCs dans le cancer colorectal sporadique, l'un des plus fréquents.

Sujet de recherche

La perturbation de l'homéostasie métabolique intestinale est un facteur clé de la progression du cancer colorectal (CCR). Les cellules lymphoïdes innées (ILCs) résidentes dans l'intestin jouent un rôle crucial dans le maintien fonctionnel du tissu et la défense immunitaire de l'hôte, faisant de ces cellules une cible particulièrement pertinente pour comprendre les mécanismes sous-jacents au développement du CCR. Pour élucider ces mécanismes, Dr. Laura Surace et Dr. Nicolas Serafini ont élaboré une stratégie en exploitant l'expertise du Dr. Surace en immunométabolisme du cancer et celle du Dr. Serafini en immunité innée et immunologie des muqueuses. Dans ce projet, ils examineront le phénotype, la fonction et le métabolisme des ILCs au cours du développement tumoral, et analyseront les signaux provenant du régime alimentaire et du microbiote, deux facteurs majeurs modulant les réponses immunitaires antitumorales, dans des modèles murins et des échantillons humains. Leur but est de comprendre comment la situation métabolique du microenvironnement intestinal influence les cellules immunitaires innées résidentes à différents stades de la tumeur, les rendant potentiellement dysfonctionnelles et incapables de stopper la progression du cancer. L'objectif ultime est d'identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires pour mieux comprendre cette maladie et transposer leurs résultats en clinique.

Entschlüsselung der metabolischen Anpassung der lymphoide Zellen des Immunsystems (ILCs) während der Onkogenese



Dr. Laura Surace

Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn

Dr. Laura Surace und Dr. Nicolas Serafine lernten sich 2017 am Institut Pasteur im Labor von Professor Di Santo kennen. Seinerzeit beschäftigte sich Dr. Serafine mit den Antworten der ILCs (lymphoide Zellen des Immunsystems), als Dr. Surace als Post-Doktorandin ins Labor kam, um deren metabolische Regulation zu studieren. Ihre gemeinsamen Forschungen starteten mit der Untersuchung der ILCs im Darm. Gemeinsam haben sie die Gewebesignale entschlüsselt, die den Stoffwechsel und die Funktion der ILCs in einem infektiösen Kontext steuern, und die Ergebnisse erfolgreich veröffentlicht. Aufgrund ihrer gemeinsamen wissenschaftlichen Interessen und der Komplementarität ihrer Fachkenntnisse haben sie beschlossen, ein neues Projekt zu entwickeln, dessen Ziel die Analyse der metabolischen Regulation der ILCs bei sporadischem Kolorektalkrebs, einem der häufigsten Krebsarten, ist.

Vorstellung des Forscher- paares

Die Störung der metabolischen Homöostase im Darm ist ein Schlüsselfaktor für die Progression von Kolorektalkrebs (KRK). Die im Darm befindlichen angeborenen lymphoiden Zellen (ILCs) spielen eine entscheidende Rolle bei der funktionellen Aufrechterhaltung des Gewebes und der Immunabwehr des Wirts, was diese Zellen besonders relevant für das Verständnis der Mechanismen macht, die der Entwicklung von KRK zugrunde liegen. Um diese Mechanismen zu verstehen, haben Dr. Laura Surace und Dr. Nicolas Serafini eine Strategie entwickelt, bei der sie Dr. Suraces Expertise im Bereich des Immunstoffwechsels von Krebs und Dr. Serafinis Expertise auf dem Gebiet der angeborenen Immunität und Immunologie der Schleimhäute nutzen. In diesem Projekt werden sie den Phänotyp, die Funktion und den Stoffwechsel von ILCs während der Tumorentwicklung untersuchen und Signale aus der Ernährung und dem Mikrobiom - zwei wichtige Faktoren, die die Antitumor-Immunantworten beeinflussen - in Mausmodellen und menschlichen Proben analysieren. Ihr Ziel ist es, zu verstehen, wie der Stoffwechsel der Mikroumgebung im Darm die residenten angeborenen Immunzellen in verschiedenen Tumorstadien beeinflusst, wodurch sie potenziell dysfunktional und unfähig werden, um das Fortschreiten des Krebses aufzuhalten. Ziel ist es letztlich, die molekularen und zellulären Mechanismen zu identifizieren, um diese Krankheit besser zu verstehen und ihre Ergebnisse in die klinische Anwendung zu übertragen.

Forschungs- thema



Caractérisation et potentiel thérapeutique des enzymes de modification de l'ARN

Dr. Eva Kowalinski

Laboratoire Européen de Biologie Moléculaire (EMBL)

Présentation du binôme

Dr. Eva Kowalinski est chercheuse en biologie structurale spécialisée dans les interactions protéine-ARN et le Prof. Stefanie Kaiser est pharmacienne spécialisée dans l'analyse des modifications de l'ARN. Les deux chercheuses se sont rencontrées lors de conférences sur l'ARN et depuis, explorent ensemble ce monde fascinant. Bien que les chercheuses travaillent séparément (Kaiser à Francfort et Kowalinski à Grenoble), elles sont unies par leur curiosité pour METTL6, une enzyme de modification spécifique de l'ARN. Ensemble, elles ont résolu sa structure afin d'explorer comment METTL6 peut être utilisée à des fins thérapeutiques, par exemple dans le traitement du cancer. Les compétences complémentaires des deux chercheuses et leurs connaissances combinées permettront à l'avenir de percer d'autres secrets sur les modifications des ARN.

Sujet de recherche

Les enzymes de modification de l'ARN sont des acteurs importants dans le maintien de l'équilibre cellulaire. L'épitranscriptome qui en résulte (modifications de l'ARNm, de l'ARNr et de l'ARNt) garantit une traduction correcte et efficace des gènes en protéines. Une perturbation de l'épitranscriptome peut entraîner diverses maladies. C'est pourquoi les enzymes qui modifient les ARN sont de nouvelles cibles prometteuses pour les médicaments visant à inverser la prolifération cellulaire anarchique. Les laboratoires de Dr. Kowalinski et Prof. Kaiser ont uni leurs efforts pour comprendre les bases moléculaires d'une classe spécifique d'enzymes, les méthyltransférases, capables de modifier les ARNt. Récemment, ils ont décrypté le mécanisme de liaison de METTL6 à l'ARN, ce qui a conduit à la publication conjointe de la structure de METTL6 en complexe avec ses cofacteurs. Leur objectif est maintenant d'exploiter le potentiel de METTL6 et d'une famille de protéines apparentées en tant que cibles médicamenteuses, étant donné que les membres de cette famille d'enzymes jouent un rôle dans les cancers, les maladies métaboliques et neurologiques. La collaboration entre ces deux laboratoires est basée sur leur complémentarité dans la recherche sur la modification de l'ARN, en biologie structurale et chimie analytique. À l'avenir, les deux laboratoires feront évoluer le projet vers l'étude des aspects translationnels des méthyltransférases m3C et approfondiront le domaine de la modification de l'ARNt en étant les premiers à étudier si les enzymes de modification de l'ARNt peuvent être utilisées comme cibles pour des médicaments, ce qui est essentiel et déterminant pour la recherche fondamentale et translationnelle.

Charakterisierung und therapeutisches Potenzial von RNA-modifizierenden Enzymen



Prof. Dr. Stefanie Kaiser

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Dr. Eva Kowalinski ist Forscherin für Strukturbiochemie mit Schwerpunkt Protein-RNA-Interaktionen und Stefanie Kaiser ist Professorin für Pharmakologie und spezialisiert auf die Analyse von RNA-Modifikationen. Die beiden Forscherinnen haben sich auf Konferenzen zum Thema RNA kennengelernt und erforschen seitdem gemeinsam die faszinierende Welt der RNA. Obwohl die Forscherinnen räumlich (Kaiser in Frankfurt und Kowalinski in Grenoble) getrennt voneinander arbeiten, eint sie ihre Neugier für ein spezifisches RNA-modifizierendes Enzym, das METTL6. Gemeinsam entschlüsselten sie dessen Struktur, um nun zu erforschen, wie METTL6 therapeutisch zum Beispiel in der Krebstherapie genutzt werden könnte. Die sich ergänzenden Kompetenzen der beiden Forscherinnen und ihr kombiniertes Fachwissen wird in der Zukunft weitere Geheimnisse der RNA-Modifikationen entschlüsseln.

**Vorstellung
des Forscher-
paares**

RNA-modifizierende Enzyme sind wichtig für die Aufrechterhaltung des zellulären Gleichgewichts. Das daraus resultierende Epitranscriptom - Modifikationen von mRNA, rRNA und tRNA - gewährleistet eine korrekte und effiziente Transkription von Genen zu Proteinen. Eine Beeinträchtigung des Epitranscriptoms kann zu verschiedenen Krankheiten führen. Daher sind Enzyme, die RNA modifizieren, vielversprechende neue Zielstrukturen für Medikamente, um die fehlgeleitete Zellvermehrung umzukehren. Die Labore der Forscherinnen Kowalinski und Kaiser haben sich zusammengeschlossen, um die molekularen Grundlagen einer spezifischen tRNA-modifizierenden Methyltransferase-Enzymklasse zu verstehen. Vor kurzem haben sie sehr erfolgreich den Mechanismus entschlüsselt, der zur Bindung des METTL6-Enzyms an die RNA verantwortlich ist, was zur gemeinsamen Veröffentlichung der Struktur von METTL6 und seinen Kofaktoren führte. Ihr Ziel ist es nun, das Potenzial von METTL6 und einer Reihe von verwandten Proteinen als Zielstrukturen für neue Medikamente zu nutzen, da Mitglieder dieser Enzymfamilie bei Krebs, Stoffwechsel- und neurologischen Erkrankungen eine Rolle spielen. Die Zusammenarbeit zwischen den Laboren von Stefanie Kaiser (GUF, Deutschland) und Eva Kowalinski (EMBL Grenoble, Frankreich) basiert auf deren Komplementarität bei der Erforschung der RNA-Modifikation, der Strukturbiochemie und der analytischen Chemie. In einer nächsten Projektphase werden die beiden Labore die translationalen Aspekte der m³C-Methyltransferasen untersuchen und das Thema RNA-Modifikation vertiefen: Sie werden als Erste untersuchen, ob tRNA-modifizierende Enzyme als Zielstrukturen für Medikamente verwendet werden können, was für die Grundlagen- und die translationale Forschung von entscheidender Bedeutung ist.

**Forschungs-
thema**



Systemes de transport avances pour une administration orale de medicaments sur mesure

Prof. Dr. Susanne Muschert

Inserm, Universite de Lille

Présentation du binôme

Les travaux de Prof. Susanne Muschert sont axés sur les pastilles avec des revêtements complexes pour contrôler la libération des médicaments, ainsi que la compréhension approfondie et les simulations in silico des mécanismes et de la cinétique de libération des médicaments moléculaires. Les travaux de Prof. Maïke Windbergs sont centrés sur les nanoparticules pour l'administration ciblée de médicaments, l'essai de systèmes d'administration de médicaments grâce à des modèles humains complexes in vitro, et l'imagerie sans marquage. Ensemble, elles ont mis en place une coopération durable.

Sujet de recherche

Pour la prise de médicaments, la voie orale est favorisée, notamment en raison de l'auto-administration non invasive par le patient. Cependant, le micro-environnement physico-chimique complexe du tractus gastro-intestinal nuit à la stabilité du médicament et les barrières biologiques telles que le mucus et les cellules entravent son absorption et sa biodisponibilité. Étant donné que de nombreux médicaments en cours de développement présentent une faible solubilité aqueuse et manquent de stabilité, des méthodes de transport appropriées sont nécessaires pour protéger le médicament et contrôler sa libération dans le tractus gastro-intestinal. Le développement de tels systèmes convenant à une utilisation "réelle" chez le patient est extrêmement difficile. La recherche dans ce domaine nécessite une expertise pluridisciplinaire allant de l'analyse moléculaire des interactions et de la libération des vecteurs de médicaments jusqu'aux essais précliniques et aux simulations in silico pour prédire les performances dans le corps humain. Dans ce projet, Susanne Muschert et Maïke Windbergs mettent à profit leurs compétences complémentaires pour concevoir de nouveaux systèmes avancés de transport de médicaments permettant la protection et la libération sur mesure des substances actives dans le tractus gastro-intestinal humain.

Innovative Transportsysteme für eine maßgeschneiderte orale Verabreichung von Medikamenten



Prof. Dr. Maike Windbergs

Institut für Pharmazeutische Technologie, Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Die Arbeit von Prof. Susanne Muschert konzentriert sich auf Pastillen mit komplexen Beschichtungen zur gesteuerten Freisetzung von Medikamenten sowie auf ein tieferes Verständnis und In-silico-Simulationen der Mechanismen und der Kinetik der Freisetzung molekularer Arzneimittel. Prof. Maike Windbergs erforscht Nanopartikel für die gezielte Verabreichung von Medikamenten, prüft Systeme zur Verabreichung von Medikamenten durch komplexe humane in vitro-Modelle und beschäftigt sich mit markierungsfreier Bildgebung. Gemeinsam haben sie eine langfristige Zusammenarbeit aufgebaut.

Vorstellung des Forscher- paares

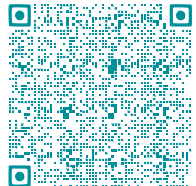
Bei der Einnahme von Medikamenten wird die orale Variante bevorzugt, insbesondere aufgrund der nichtinvasiven Selbstverabreichung durch den Patienten. Die komplexe physikalisch-chemische Mikroumgebung des Gastrointestinaltrakts beeinträchtigt jedoch die Stabilität des Medikaments und biologische Barrieren wie Schleim und Zellen behindern seine Absorption und Bioverfügbarkeit. Da viele, sich in der Entwicklung befindliche Arzneimittel eine geringe Wasserlöslichkeit und Stabilität aufweisen, sind geeignete Transportmethoden erforderlich, um das Arzneimittel zu schützen und seine kontrollierte Freisetzung im Gastrointestinaltrakt zu gewährleisten. Die Entwicklung solcher Systeme, die für den „echten“ Einsatz am Patienten geeignet sind, ist äußerst schwierig. Die Forschung in diesem Bereich erfordert multidisziplinäres Fachwissen, das von der molekularen Analyse der Interaktionen und der Freisetzung von Arzneimittelträgern bis hin zu präklinischen Tests und In-silico-Simulationen zur Vorhersage der Wirksamkeit im menschlichen Körper reicht. In diesem Projekt nutzen Susanne Muschert und Maike Windbergs ihre komplementären Fähigkeiten, um neue, fortschrittliche Arzneimitteltransportsysteme zu entwickeln, die den Schutz und die maßgeschneiderte Freisetzung von Wirkstoffen im menschlichen Gastrointestinaltrakt ermöglichen.

Forschungs- thema

Suivez l'actualité scientifique et
technologique en Allemagne en
vous abonnant à notre Newsletter :



Abonnieren Sie unseren Newsletter
für Infos über Forschung und
Innovation in Frankreich :



Service pour la Science et la Technologie

Ambassade de France en Allemagne
Pariser Platz 5,
D-10117 Berlin

Abteilung für Wissenschaft und Technologie

Französische Botschaft in Deutschland
Pariser Platz 5,
D-10117 Berlin



www.science-allemande.fr



Science Allemagne



@ScienceFr_De

www.wissenschaft-frankreich.de



Wissenschaft Frankreich



@ScienceFr_De

