



HAL
open science

UPCGI - Unité de pharmacologie chimique et génétique et d'imagerie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. UPCGI - Unité de pharmacologie chimique et génétique et d'imagerie. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031345

HAL Id: hceres-02031345

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031345>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique
et d'Imagerie

de l'Université Paris 5



mars 2009



agence d'évaluation de la recherche
et de l'enseignement supérieur

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique
et d'Imagerie

de l'Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Unité de pharmacologie chimique et génétique & d'imagerie

Label demandé : UMR_S INSERM - UMR CNRS

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Daniel SCHERMAN

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

CNRS

Ecole Nationale de Chimie de Paris (ENCP)

Date de la visite :

13 Janvier 2009

Membres du comité d'évaluation



Président :

M. Alain GUEIFFIER, Université de Tours

Experts :

M. Jean-Alain FEHRENTZ, Université de Montpellier 1

M. Jean-Marie RUYSSCHAERT, Université libre de Bruxelles, Belgique

Mme Annie-Claude GAUMONT, Université de Caen

Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

Mme Laurence BORDENAVE, représentant des CSS de l'INSERM

Mme Céline TARNUS épouse RONDEAU, représentant du CNU

M. Jean-François MOUSCADET, représentant du CoNRS

Observateurs



Délégué scientifique de l'AERES :

M. Jacques BARATTI

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

Représentant(s) des organismes tutelles de l'unité :

M. Alain FUCHS, ENSCP

M. Georges MASSIOT, CNRS

Mme Catherine LABBE-JULIE, INSERM

1 • Présentation succincte de l'unité

L'unité qui fait l'objet de la présente évaluation résulte de l'intégration à l'UMR U640 INSERM - UMR8151 CNRS, d'enseignants-chercheurs ne relevant d'aucune équipe dans le contrat actuel.

Effectif de l'unité : 49 personnes dont :

- 14 enseignants-chercheurs, dont 3 PR, 1 PU-PH et 10 MCU
- 10 chercheurs, dont 3 DR CNRS, 2 DR INSERM et 5 CR CNRS
- 1 post-doctorants
- 10 doctorants
- 10 techniciens et administratifs
- 4 techniciens contractuels

Parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs de l'unité:

- 10 ont une HDR (17 dans la future configuration)
- 2 ont une PEDR
- tous sont publiants

Lors des 4 dernières années, 13 thèses ont été soutenues avec une durée moyenne de 39 mois. Elles étaient toutes financées. Le porteur du projet a clairement indiqué qu'il avait de plus en plus de difficultés à obtenir des financements par l'une des 3 écoles doctorales de rattachement du laboratoire.

2 • Déroulement de l'évaluation

Les experts ont reçu les dossiers environ 2 semaines avant la visite. L'évaluation s'est déroulée sur une journée selon un protocole établi à l'avance avec le responsable de l'équipe et le délégué de l'AERES. La grande majorité des membres de l'équipe a participé à l'évaluation. Après une réunion préliminaire du comité organisée à partir de 8 heures, le directeur de l'équipe, a présenté le bilan et le projet de l'unité. L'unité étant répartie sur deux sites, un film sur les locaux mettant en avant les techniques d'analyses disponibles au laboratoire et réalisé pour l'occasion, a été présenté. Les responsables des équipes 1 à 3 ont ensuite présenté leurs bilans et projets (30 minutes de présentation et 30 minutes de questions par équipe). Le comité a déjeuné avec les membres de l'unité dans des locaux où étaient disposés des posters. Le comité a ensuite rencontré les tutelles pendant 30 minutes avant que le responsable de l'équipe 4 ne fasse sa présentation. La rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs, les personnels techniques et les doctorants et post-doctorants a précédé une dernière rencontre avec le directeur. Le comité s'est alors retiré à huis clos pour la réunion finale.

La visite s'est terminée à 18h30.

L'ensemble de l'évaluation s'est déroulée dans une ambiance cordiale. Les présentations orales étaient de bonne qualité et le comité a reçu un document reprenant l'intégralité des présentations.

Les membres du comité d'évaluation ont regretté des manques dans le dossier et en particulier certaines fiches individuelles. Elles ont été fournies durant la journée. Un recueil des posters présentés a également été reçu. Ce travail de documentation a été particulièrement clair et soigné.

3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Le projet proposé constitue la suite de l'unité de pharmacologie chimique et génétique (U640 INSERM - UMR 8151 CNRS) renforcée par l'arrivée d'enseignants-chercheurs de l'UFR des Sciences pharmaceutiques de Paris Descartes (galénistes et immunologistes). L'unité est clairement soutenue par les différentes tutelles, mais aucun engagement



de renforcer le potentiel humain n'a été pris. Les membres constituant l'unité adhèrent sans problème au projet. Le directeur est reconduit dans ses fonctions avec le soutien de l'ensemble de l'unité. Par rapport au contrat précédent, le directeur a souhaité rééquilibrer les différentes équipes en terme de personnel. Cette stratégie, en ce qui concerne l'équipe 1, n'a pas totalement convaincu le comité d'évaluation, l'intégration de nouveaux membres générant plutôt une nouvelle thématique qu'un renforcement de l'existant.

Le directeur de l'unité bénéficie d'une reconnaissance internationale incontestable.

La structuration de l'unité est claire et logique.

Les travaux réalisés dans le cadre du contrat précédent sont d'un bon niveau scientifique avec quelques articles dans des revues de très haut niveau. Les collaborations entre les différents axes sont nombreuses et clairement identifiées.

L'unité entretient de nombreuses collaborations nationales et internationales tant avec des organismes publics que des partenaires industriels comme en témoigne le nombre très important de brevets. Le faible taux de collaboration avec les Etats Unis a été relevé. Reconnu par le directeur, il l'a imputé à une compétition et à une conception différente des équipes de recherche françaises et américaines. Cependant, on peut noter que l'équipe 1 a une coopération suivie avec des équipes américaines (trois publications en commun).

Sur la durée du précédent contrat, la moyenne de publications des membres de l'unité est de 3.04/enseignant-chercheur/an. Le facteur d'impact moyen est de 3.5. La contribution des différents EC à la production scientifique est toutefois assez hétérogène. Les travaux ont également donné lieu à la prise de 5 brevets dont 4 sont internationalisés.

Les membres de l'unité appartiennent à différents réseaux : un STREP, un REX. Ils sont par ailleurs coordonnateurs de 3 ANR et partenaires de plusieurs autres. Les travaux réalisés lors du contrat précédent ont donné lieu à la création de différentes jeunes pousses. La promotion des personnels de l'unité est également une préoccupation de son directeur : 5 soutenances d'HDR durant le quadriennal passé, promotion IR1 ou CR1 par exemple.

La création d'un axe imagerie est en parfaite adéquation avec un axe stratégique de l'Université (Descartes-Image). Ce thème est inscrit dans le PRES Paris-Centre.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1 : Identification, structure et inhibition des cibles d'intérêt thérapeutique

L'équipe 1 a été renforcée par le rattachement de galénistes et d'immunologistes de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paris Descartes. La place de ces nouveaux membres reste cependant obscure et devra être mieux définie notamment dans la perspective des projets parmi lesquels un axe immunologique portant sur l'étude d'anticorps thérapeutiques ne paraît pas complètement en ligne avec la spécialité structurale de l'équipe. La production scientifique qui est honorable manque toutefois d'une certaine originalité et gagnerait à se recentrer sur des thèmes dans lesquels l'équipe pourrait affirmer un leadership et accroître ainsi sa visibilité.

L'équipe 1 est spécialisée dans l'étude RMN d'interaction protéine-protéine par une approche isotopes enrichis. Cette approche n'est pas nouvelle mais peu d'équipes de recherche françaises la possèdent et surtout possèdent l'expertise de synthèse de grands peptides. Cet aspect n'a pas du tout été mis en valeur. Pour le projet, certains thèmes de recherche ont été abandonnés, d'autres se sont recentrés essentiellement vers des molécules anti-tumorales et anti-inflammatoires. Le comité a salué l'effort pour faire émerger des projets communs avec les autres équipes de l'unité, de façon à se placer comme ressource de biologie structurale transversale. Cet effort devrait être poursuivi quitte à abandonner certains thèmes de recherche. Le précédent quadriennal a également vu un rapprochement instrumental avec un groupe de biologie structurale complémentaire permettant à l'équipe de bénéficier d'un environnement matériel de bonne qualité. Cette collaboration est à encourager notamment dans le cadre de l'IFR. Les publications majeures en premier ou dernier auteurs sont : J. Mol. Biol. ; Biochem. J. ; Protein Sci. Aux 24 publications dans l'équipe 1 de l'Unité jusqu'en 2008 s'ajoutent, pour la demande UPG&I, 10 publications pour les immunologistes, 28 publications pour les galénistes, et 88 publications pour le PR-émérite qui rejoint l'Unité, ce qui aboutit à un total de 141 publications.



Nom de l'équipe : Identification, structure et inhibition des cibles d'intérêt thérapeutique

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	NN	B

Equipe 2 : Synthèse organique, imagerie et électrochimie

Cette équipe est localisée dans le Département Friedel de l'ENSCP. Par rapport au contrat précédent, l'équipe 2 s'est vu renforcée par l'arrivée à mi-parcours d'un DR CNRS et d'un MCU de l'ENSCP. Les thématiques développées sont concentrées autour de la synthèse et de l'électrochimie. La thématique en « imagerie RMN » en retrait depuis le départ d'un des chercheurs de l'unité devrait retrouver sa place avec l'arrivée d'un CR1 CNRS qui reprend cet axe. L'activité principale de l'équipe 2 pendant le quadriennal était centrée autour de la synthèse de vecteurs originaux d'acides nucléiques résistant à l'opsonisation lors de la transfection. Ces dérivés non cationiques originaux susceptibles de générer de fortes liaisons hydrogène ont été préparés à partir de thiourées puis évalués par les équipes 3 et 4. Un second axe concerne le développement de systèmes de synthèse automatisés et miniaturisés pour la préparation de bibliothèques de molécules liées de façon covalente sur des SMM (puces à ADN) à partir de « click chemistry ». Les composés synthétisés sont ensuite testés comme régulateurs ou inhibiteurs de protéines par l'équipe 4. Cet axe qui présente un intérêt technologique certain (mise en place de la plate forme SAMSOC : Systeme Automatisé et Miniaturisé pour la Synthèse et le Criblage) n'est pas suffisamment mis en valeur. Le dernier axe développé par le groupe Bédoui est centré sur l'électrochimie et plus particulièrement sur la mise au point de capteurs électrochimiques miniaturisés pour la détection locale in vivo en temps réel de NO dans les tumeurs. Ce travail très original est effectué en collaboration avec l'équipe 4. Cet axe ambitieux a déjà conduit à des résultats de qualité et constituera un des axes majeurs de l'équipe 2 dans le prochain quadriennal.

La production scientifique de l'équipe 2 est importante et de bonne qualité (58 publications, 14 conférences, 5 chapitres d'ouvrage, 6 thèses soutenues et 6 en cours) démontrant une bonne reconnaissance de l'équipe. L'équipe partage activement ses compétences avec les autres équipes (3 et 4) en fournissant des bibliothèques de composés. Le projet est clairement défini et fait largement appels aux travaux antérieurs, en particulier la chimie "click" et celle du 1,2,3,-triazole pour la partie synthèse. Il est néanmoins regrettable que d'autres méthodologies exploitant la plate-forme SAMSOC n'ait pas été proposées. L'approche synthétique de macrocycles est originale et mérite d'être approfondie. La détection simultanée d'analytes multiples par des mini-électrodes représente le domaine de recherche le plus original et le plus ambitieux. Enfin l'intégration d'un CR spécialiste d'IRM rajoute une thématique de recherche qui paraît prometteuse en particulier dans l'approche de nanotubes de carbone fonctionnalisés. La situation de cette équipe sur un site indépendant aurait pu être un handicap pour son implication dans l'unité. L'évaluation a fait apparaître au contraire une très bonne intégration qui constitue une vraie valeur ajoutée à l'unité par la présence de chimie de synthèse ce qui justifie du maintien de la structure et par conséquent de l'implication de la tutelle ENSCP. Le chef d'équipe étant susceptible de quitter ses fonctions durant le prochain quadriennal, il est important de considérer sa succession pour maintenir la vitalité de l'équipe.

Les publications majeures en premier ou dernier auteurs sont : Anal. Chem. ; Org. Lett. ; Bioconj. Chem.

Nom de l'équipe : Synthèse organique, imagerie et électrochimie

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	NN	A



Equipe 3 : Conception, synthèse et validation de vecteurs pour le ciblage thérapeutique et l'imagerie

L'équipe 3 développe trois axes de recherche, la vectorisation d'agents thérapeutiques, les agents pour l'imagerie in vivo et l'études des mécanismes de pénétration cellulaire. Cette équipe de petite dimension pendant le dernier quadriennal se voit fortement renforcée par l'arrivée de chercheurs galénistes et d'agents techniques spécialisés dans l'imagerie et la manipulation animale. Cet apport renforce notablement son potentiel tout en lui conservant son homogénéité thématique. L'équipe est bien placée au plan national dans ce domaine ce qui se traduit par de nombreux contrats de recherche(10) dont 3 ANR. Par ailleurs, elle présente une production scientifique conséquente (26 articles) et un effort de valorisation (2 brevets). Avec l'arrivée des collègues galénistes qui se joignent au projet de cette équipe, le nombre de publications correspondant à la demande s'élève à 38 pour l'équipe 3. Des résultats avec un fort potentiel d'innovation ont été présentés dans le domaine de l'imagerie. On note en particulier le développement des nanotubes de carbone pour l'IRM et surtout l'étude de nanoparticules à luminescence persistante utilisables comme sondes pour l'imagerie in vivo qui présentent un intérêt exceptionnel et un très fort potentiel de valorisation. Cette dernière thématique est par ailleurs portée par de jeunes chercheurs que l'équipe a su faire émerger. Parmi les projets on note des applications nouvelles et originales comme le ciblage de cellules hépatiques dans un cadre de conservation des greffons. L'axe développement de nouveaux vecteurs pour les acides nucléiques est moins original et doit faire l'objet d'une réflexion au sein de l'unité pour assurer une bonne articulation avec l'équipe 4. L'équipe doit veiller à ne pas trop se disperser et capitaliser sur son expertise en imagerie. De ce point de vue, l'équipe a établi plusieurs collaborations nationales mais gagnerait néanmoins à se rapprocher des GDR spécialisés comme "Imagerie du vivant" au sein desquels elle pourrait faire valoir son savoir-faire. L'équipe 3 interagit fortement avec l'équipe 4. Une collaboration étroite doit également se maintenir avec l'équipe 2 de sorte à renforcer le potentiel de synergie entre synthèse et validation des composés pour l'imagerie. Comme pour l'équipe 2, le maintien de cette équipe innovante est nécessaire et doit donc faire l'objet d'une réflexion dans la perspective d'un départ de son animateur actuel.

Les publications majeures en premier ou dernier auteurs sont : Nano. Lett. ; Bioconj. Chem ; J. Neurosci. Res.

Avec l'arrivée d'un chercheur CR1 qui a rejoint l'Unité au mois de janvier 2009, après la visite du Comité d'évaluation, pour conforter le thème sur la thérapie génique des maladies rares, le nombre de publications s'élève à 62.

Nom de l'équipe : Conception, synthèse et validation de vecteurs pour le ciblage thérapeutique et l'imagerie

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	NN	A

Equipe 4 : Thérapies innovantes pour le cancer et les maladies rares

La production scientifique de cette équipe est très importante (47 publications). Les sujets proposés sont pour la plupart originaux, avec des projets novateurs et une prise de risque indéniable. L'équipe associe des sujets de pharmacologie antitumorale classique à des approches de thérapie génique ambitieuses. Du point de vue de la première thématique, placée sous la responsabilité d'un chercheur senior, des résultats originaux concernant la potentialisation d'agent antiogéniques par le cyclophosphamide ont été obtenus dans un modèle murin.

La constitution d'une plate-forme d'évaluation des antitumoraux a par ailleurs permis à l'équipe de valoriser son savoir-faire dans ce domaine. Concernant la seconde thématique, l'équipe 4 développe une multiplicité d'approches depuis le développement d'ARN interférent jusqu'au plasmides thérapeutiques dans des modèles variés soit de correction de déficience génique soit d'immunisation passive. L'équipe a su développer à la fois des modèles animaux



et des collaborations cliniques efficaces lui permettant d'obtenir des résultats intéressants dans des modèles de pathologies in vivo (maladies lysosomales, déficience oculaire, traitement de l'anémie). Cette équipe témoigne d'un potentiel de valorisation remarquable qui se traduit par 4 brevets dont 3 licences et de nombreuses collaborations industrielles. Cette diversité thématique autour d'une expertise reconnue lui permet de participer à deux réseaux Européens, l'un sur le développement de vecteurs thérapeutiques et l'autre sur les méthodes d'électrotransfert. Elle permet également à l'équipe 4 de proposer des solutions techniques dans le domaine de la mise au point de vecteurs sécurisés pour la production in vivo de facteurs recombinants. Les projets sont assez originaux en ce qui concerne l'axe pharmacologie génétique (utilisation des ARNs interférents). La thématique immunisation passive est également prometteuse dans le domaine de la vaccination contre les nouveaux agents anti-infectieux mais de ce point de vue les collaborations adéquates nécessaires n'ont pas encore été trouvées. Du fait de cette diversité, l'équipe a su faire émerger de jeunes chercheurs sur des thématiques prometteuses. Cette équipe possède donc un potentiel important pour la formation qui ne paraît pas être assez valorisé à travers les écoles doctorales de site.

Les publications majeures en premier ou dernier auteurs sont : Nano. Lett. ; Proc. Natl. Acad. Sci. ; J. Gene Med. Avec l'arrivée d'un chercheur CR1 qui a rejoint l'Unité au mois de janvier 2009, après la visite du Comité d'évaluation, pour conforter le thème sur la thérapie génique des maladies rares, le nombre de publications s'élève à 62.

L'unité, par ses contrats, est dotée de moyens financiers importants qui laissent penser que les différents projets sont réalisables. L'importance de l'appareillage scientifique a été souligné, ce qui pose le problème de l'entretien et du renouvellement.

Nom de l'équipe : Thérapies innovantes pour le cancer et les maladies rares

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	NN	A

5 • Analyse de la vie de l'unité

— En termes de management :

Le directeur de l'équipe est dynamique et sa légitimité reconnue. Les collaborations entre les différentes équipes sont nombreuses et justifient clairement l'association proposée. Le comité n'a pas d'éléments sur la gestion financière de l'équipe, elle est régie par le conseil de laboratoire.

— En termes de ressources humaines :

L'équipe va procéder au recrutement d'un MCU suite à un départ à la retraite. Les représentants de l'Université n'ont pas semblé envisager de redéploiement vers l'équipe. Les doctorants se sentent réellement intégrés. Il existe une commission hygiène sécurité. Elle est constituée du conseil de laboratoire et des ACOMO. Elle se réunit à l'issue de chaque conseil de laboratoire. Une formation hygiène sécurité est proposée aux nouveaux arrivants de l'équipe. Comme dans de nombreuses autres unités, le personnel ITA et BIATOSS a insisté sur la difficulté d'obtention de promotion.



— En termes de communication :

La communication apparaît aisée au sein de l'équipe. Les réunions de laboratoire sont régulières. Un conseil de laboratoire est proposé, ses attributions sont clairement définies. La localisation sur deux sites ne semble pas poser de problème particulier. Les chercheurs statutaires du laboratoire insistent sur l'excellente animation scientifique de l'unité.

Le comité d'évaluation juge pertinente l'intégration dans l'unité d'un PR qui bénéficie d'une très bonne notoriété.

6 • Conclusions

— Points forts :

Pris individuellement les différents groupes sont de très bon niveau scientifique, le groupe 1 apparaissant comme le plus faible.

La constitution actuelle de l'équipe montre des compétences dans tous les domaines du médicament, de sa conception jusqu'aux études cliniques. Cette pluridisciplinarité se doit d'être exploitée.

— Points à améliorer :

Le nombre restreint d'enseignants-chercheurs lors du contrat précédent semble la cause d'une implication relativement faible sur le plan pédagogique. L'arrivée d'enseignants-chercheurs de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques doit pallier cette lacune.

Certaines thématiques (par exemple la fonctionnalisation de surface : équipe 2) apparaissent prometteuses, peut être faudrait-il y engager plus de moyens ?

— Recommandations :

Compte tenu du départ en retraite probable du responsable de l'équipe 2 au cours du prochain contrat, une réflexion doit être entreprise pour pourvoir à son remplacement si l'unité souhaite maintenir une activité en synthèse organique.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 17 avril 2009

DRED 09/n° 171

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de l'AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité « UM 4 Unité de pharmacologie chimique et génétique et d'imagerie (UPCGI) » rattachée à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas de commentaire particulier de la part de l'Université.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université


Axel Kahn



Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique
UMR8151 CNRS - U640 INSERM

Directeur : Pr. Daniel SCHERMAN

Nos réf. DS/DC/2009.20

Paris, le lundi 13 avril 2009

*Monsieur le Président de l'AERES
AERES
20 rue Vivienne, 75002, 2ième arrondissement de Paris.*

Evaluation de l'Unité de recherche : Unité de Pharmacologie chimique et génétique
Demande d'Unité : Unité de Pharmacologie chimique et génétique & d'imagerie
Label demandé : UMR-S Inserm - UMR CNRS
Nom du directeur : M. Daniel Scherman

Monsieur le Président,

Le personnel de l'Unité remercie chaudement le Comité d'Evaluation de l'AERES pour la qualité de ses remarques et suggestions, et pour l'excellent esprit dans lequel s'est déroulée la journée d'évaluation.

Nous apportons ici quelques éléments de réponse et de réflexion concernant ce rapport et l'avenir de l'Unité.

1 • Présentation succincte de l'unité

Le nombre d'HDR de l'Unité à ce jour est bien de 10. Cependant, dans la future configuration (UPCGI), il sera de 17 avec la venue de nouveaux enseignants-chercheurs et chercheurs.

3 : Analyse globale de l'Unité

Remarque : « Le faible taux de collaboration avec les Etats-Unis a été relevé. Reconnu par le directeur, il l'a imputé à une compétition et à une conception différente des équipes de recherche françaises et américaines. »

Ces dernières années, nous avons essentiellement axé nos collaborations internationales au niveau européen, ce qui s'est caractérisé par la coordination d'un « Specific Targeted Research Project » (STREP) et l'appartenance à un réseau d'excellence (REX). Par ailleurs, comme indiqué, dans des domaines à forte orientation de valorisation telle que certains des nôtres, la compétition avec l'industrie de biotechnologie américaine rend parfois difficile les collaborations.

Nous aimerions toutefois mentionner que l'équipe 1 « Identification, structure et inhibition des cibles d'intérêt thérapeutique » collabore avec 3 équipes américaines avec lesquelles elle a publié en 2008 et 2009. Les collaborations portent sur les thèmes suivants :

1°) Etudes de Vpr, agent anti cancer potentiel avec le Department of Biology, College of Science and Technology, Temple University, Philadelphia, PA, USA.

Siddiqui et coll., Molecular mimicry in inducing DNA damage between HIV-1 Vpr and the anticancer agent, cisplatin. *Oncogene*. 2008, 27(1):32-43

2°) Etude de l'interaction entre Vpr et p6 en présence de DPC, Department of Chemistry, Wabash College, 301 West Wabash Avenue, Crawfordsville, Indiana 47933.

Salgado et coll. Structural Studies of HIV-1 Gag p6ct and Its Interaction with Vpr Determined by Solution Nuclear Magnetic Resonance *Biochemistry*. 2009, 48(11):2355-2367

3°) Etudes de nouvelles structures d'ADN quadruple, School of Physical and Mathematical Sciences, Nanyang Technological University and School of Biological Sciences, Nanyang Technological University, Singapore and Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA

Lim et coll. Structure of the human telomere in K⁺ solution: a stable basket-type G-quadruplex with only two G-tetrad layers. *J Am Chem Soc*. 2009, 131(12):4301-9

4 . Analyse équipe par équipe et par projet

Remarque préliminaire sur les publications:

Les publications mentionnées dans le rapport d'évaluation concernent le périmètre de l'ancienne Unité UPCG (Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique), dont le bilan devait être fait.

Les publications des membres Enseignants-Chercheurs rejoignant l'Unité n'ont pas été comptabilisées dans la présente évaluation.

De même, celle d'un CR1 qui a rejoint l'Equipe 4 en janvier 2009.

Pour le projet UPCG&I (Unité de Pharmacologie Chimique et Génétique & d'Imagerie), nous apportons donc ici, pour chaque équipe, un complément d'information permettant de tenir compte aussi de ces publications, car le nombre des publications

indiqué dans le rapport correspond à une sous-estimation de la production complète des participants au projet.

Equipe 1 : Identification, structure et inhibition des cibles d'intérêt thérapeutique

Remarque : « L'équipe 1a été renforcée par le rattachement de galénistes et d'immunologistes de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paris Descartes. La place de ces nouveaux membres reste cependant obscure et devra être mieux définie notamment dans la perspective des projets parmi lesquels un axe immunologique portant sur l'étude d'anticorps thérapeutiques ne paraît pas complètement en ligne avec la spécialité structurale de l'équipe. »

L'intégration de nouveaux membres immunologistes va permettre à l'équipe 1 de développer une nouvelle composante de notre activité : l'immunologie structurale. Deux projets structuraux sont apportés par ces nouveaux membres: (1) le ciblage des récepteurs à l'EGF (R-EGF), qui sont surexprimés dans les cellules tumorales et (2) inhibition de la protéine INSL4, impliquée dans les capacités invasives des cellules trophoblastiques et tumorales.

Nous pensons que cet axe biologie structurale / anticorps monoclonaux antitumoraux constitue une prise de risque autour d'un enjeu essentiel : la compréhension fine, au niveau moléculaire, du mode d'action de ces biothérapies antitumorales récentes, qui représentent aujourd'hui l'arsenal le plus prometteur de développement.

La RMN et la Modélisation Moléculaire nous permettront de caractériser au niveau structural la formation de complexes entre les R-EGF et les anticorps antiR-EGF commerciaux ou créés au laboratoire. Un « *mapping* » des récepteurs par ces anticorps sera effectué. L'objectif est d'améliorer la compréhension du mécanisme d'action de ces anticorps, afin éventuellement de proposer de nouvelles molécules thérapeutiques dirigées contre le récepteur à l'EGF.

La structure de la protéine INSL4 sera étudiée afin de concevoir rationnellement des molécules capables d'inhiber son activité et d'en étudier l'impact sur les capacités prolifératives, invasives et migratoires des cellules trophoblastiques. Ces molécules permettront le ciblage des cellules exprimant cette protéine et l'identification des tissus métastatiques.

Ces projets ne pourront être menés que grâce à l'apport des immunologistes qui, en parallèle aux études structurales, optimiseront les techniques de ciblage des cellules cancéreuses par conjugaison d'agent anticancéreux avec les anticorps étudiés. Les tests de toxicité in vitro et in vivo seront réalisés sur les lignées cellulaires dérivées de tumeurs primaires, ainsi que sur les colosphères utilisées comme modèle préclinique.

En ce qui concerne les collègues galénistes qui rejoignent l'équipe 1, leur présence permettra de tester les propriétés perforatrices des peptides cytotoxiques issus de Vpr par exemple. Ils seront bien entendu aussi impliqués dans l'optimisation des molécules inhibitrices identifiées ciblant R-EGF ou INSL4 (Q-SAR), et dans l'analyse de la capacité des composés à traverser les membranes Caco-2.

Finalement, nous voulons aussi préciser que l'intégration dans le projet d'Unité UPCGI des immunologistes de l'UFR des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paris Descartes se justifie aussi par la potentialité de collaborations avec :

- l'équipe 3 pour l'imagerie scintigraphique et la radiothérapie ciblée des tumeurs et métastases utilisant des anticorps monoclonaux antitumoraux marqués au technétium ou à d'autres atomes à rayonnement dur,
- l'équipe 4 pour compléter le plateau de caractérisation biologique des antitumoraux (PEBA).

Remarque : « L'équipe 1 est spécialisée dans l'étude RMN d'interaction protéine-protéine par une approche isotopes enrichis. Cette approche n'est pas nouvelle mais peu d'équipes de recherche françaises la possède et surtout possède l'expertise de synthèse de grands peptides. Cet aspect n'a pas du tout été mis en valeur. »

La synthèse des grands peptides sera poursuivie, et renforcée dans la mesure des moyens de l'Unité.

Publications :

Aux 24 publications dans l'équipe 1 de l'Unité jusqu'en 2008 s'ajoutent, pour la demande UPCGI, 10 publications pour les immunologistes, 28 publications pour les galénistes, et 88 publications pour le PR-émérite qui rejoint l'Unité, ce qui aboutit à un total de 141 publications.

Equipe 2 : Synthèse organique, imagerie et électrochimie

Remarque : « Il est néanmoins regrettable que d'autres méthodologies exploitant la plateforme SAMSOC n'aient pas été proposées. »

Nous reconnaissons ce point. Compte tenu de notre manque de moyen humain, nous avons jusqu'à présent privilégié la « chimie click », mais, dès que notre potentiel humain sur ce sujet aura augmenté, nous envisageons de développer plus efficacement d'autres méthodologies chimiques.

Une réflexion est déjà bien engagée concernant la succession de l'actuel chef d'équipe. Cette réflexion est confortée par la récente nomination au grade de DR1 d'un des membres de l'équipe susceptible d'assurer cette succession, et par le fait que l'un de nos objectifs principaux en termes de ressources humaines sera de soutenir le potentiel humain en chimie organique de cette équipe.

Equipe 3 : Conception, synthèse et validation de vecteurs pour le ciblage thérapeutique et l'imagerie

Remarque : « L'axe développement de nouveaux vecteurs pour les acides nucléiques est moins original et doit faire l'objet d'une réflexion au sein de l'Unité pour assurer une bonne articulation avec l'équipe 4 ».

En accord avec cette remarque, nous avons déjà commencé à orienter nos travaux de formulation et de vectorisation d'agents thérapeutiques sur les ARN interférents et les petites molécules chimiques à activité antivasculaire. Il s'agit d'appliquer nos compétences de vectorisation et de physico-chimie des systèmes auto-organisés à des objets autre que l'ADN plasmidique qui, comme cela a été relevé, est devenu moins original avec le temps.

Une réflexion est déjà engagée concernant la succession de l'actuel chef d'équipe.

Remarque : « Par ailleurs, elle présente une production scientifique conséquente (26 articles) et un effort de valorisation (2 brevets) »

Avec l'arrivée des collègues galénistes qui se joignent au projet de cette équipe, le nombre de publications correspondant à la demande s'élève à 38 pour l'équipe 3.

Equipe 4 : Thérapies innovantes pour le cancer et les maladies rares

Remarque : « L'équipe associe des sujets de pharmacologie antitumorale classique à des approches de thérapie génique ambitieuses. »

Nous aimerions souligner la prise de risque que constitue le choix de notre approche « antivasculaire » dans le domaine antitumoral, par rapport aux approches plus classiques portant sur les molécules cytotoxiques et antiangiogéniques.

Publications :

Avec l'arrivée d'un chercheur CR1 qui a rejoint l'Unité au mois de janvier 2009, après la visite du Comité d'évaluation, pour conforter le thème sur la thérapie génique des maladies rares, le nombre de publications s'élève à 62.

6. Conclusions

Remarque : « Certaines thématiques (par exemple la fonctionnalisation de surface : équipe 2 apparaissent prometteuses, peut-être faudrait-il y engager plus de moyens ? »

Comme nous l'avons indiqué dans le point concernant l'équipe 2, nous sommes conscients du manque de moyens de cette équipe. L'un de nos objectifs principaux en termes de ressources humaines sera de conforter le potentiel humain en chimie moléculaire organique de cette équipe.



Pr. Daniel SCHERMAN