



HAL
open science

Apoptose, cancer et immunité

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Apoptose, cancer et immunité. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032140

HAL Id: hceres-02032140

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032140v1>

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 :

Apoptose, Cancer et Immunité
de l'Université Paris 11



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Apoptose, Cancer et Immunité
de l'Université Paris 11



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 : Apoptose et cancer

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U848

Nom du directeur : M. Guido KROEMER

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Institut Gustave ROUSSY

Date de la visite :

5 Novembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Eric WATTEL, Université Lyon 1

Experts :

M. Bernard DUCOMMUN, CNRS, Toulouse

M. Joël BOCKAERT, Université Montpellier 1

M. Christophe CAUX, INSERM, Centre Léon Berard, Lyon

M. Peter VANDENABEELE, Université de Ghent, Belgique

M. Simone FULDA, University of Ulm, Danemark

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

M. Pierre JALINOT, CSS, INSERM

Aucun représentant de CNU n'était présent.

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

Charles DUMONTET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

Mme Anita BERSELLINI, Université Paris 11

M. Dominique EMILIE, Université Paris 11

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

Mme Danièle MURCIANO, INSERM, Institut du Cancer



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

L'unité comporte 29 membres dont:

- 5 chercheurs
- 1 enseignant-chercheur
- 12 post-doctorants
- 10 doctorants, tous financés
- 1 secrétaire et 3 techniciens

Parmi les 6 chercheurs et enseignants-chercheurs,

- 3 ont une HDR
- tous sont publiants: 6 sur 6

L'unité occupe des locaux dans les bâtiments de recherche de l'IGR.

2 • Déroulement de l'évaluation

Le comité disposait avant la visite d'un document de 95 pages détaillant l'activité scientifique du laboratoire, son projet de recherche, l'organigramme du laboratoire, ses ressources, les thématiques développées par chaque équipe et les activités d'enseignement. L'évaluation a commencé par l'audition du Directeur qui a présenté en 30 mn une revue générale de l'activité de l'U848, unité « mono-équipe » et monothématique. La présentation des acquis scientifiques récents s'est articulée, pour chaque thématique, sur les bases théoriques, les démonstrations scientifiques fondamentales et leur valorisation. Le projet de recherche poursuivait le même raisonnement en se basant sur des acquis technologiques récents, notamment une plateforme de métabolomique.

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

L'activité scientifique de l'unité 848, « Mono-équipe - mono-thématique », est caractérisée par son niveau d'excellence ayant fait l'unanimité de la part des experts. Pendant les 18 derniers mois, l'activité scientifique de l'U848 s'est articulée autour de 6 axes : instabilité génomique et apoptose, chimiorésistance et chimiosensibilisation, dérégulation de l'apoptose dans les syndromes myélodysplasiques, apoptose immunogénique et vaccination antitumorale, cytoprotection caspase-indépendante, signalisation proapoptotique induite par le VIH-1.

Sur les 4 dernières années l'unité a produit 112 publications de rang A dont 48 revues, dans des revues telles que Cell, Blood, Nature Reviews Molecular Cellular Biology, Oncogene, Cancer Research, Cancer Cell, Journal of Clinical Investigation, Journal of Biological Chemistry. Le niveau de publication est donc exceptionnel avec une très forte productivité pour une équipe de cette taille, et semble augmenter avec plus de 50 publications répertoriées sur PubMed en 2008.

Ces travaux s'effectuent dans le cadre de collaborations locales (IFR54-IGR), régionales (Cancéropole), nationales (INCa, ANR) et internationales impliquant plus de dix pays. Ils sont validés par la publication de 100 articles en 18 mois, incluant 10 papiers dans des revues ayant un facteur d'impact supérieur à 20.

L'évolution de l'Unité repose sur l'évolution de son projet scientifique. Ce dernier repose sur l'étude systématique des voies cataboliques induites par les chimiothérapies et irradiations thérapeutiques des cellules tumorales. Concrètement ces travaux feront appel aux approches « omiques » (incluant la métabolomique), au développement de tests viéomicroscopiques, au criblage siRNA et de banques de molécules. Le but à terme est



de caractériser les différentes voies immunogènes et non immunogènes conduisant à la mort cellulaire. Parallèlement aux investigations dans le domaine du cancer, le projet comporte la poursuite des thématiques de cytoprotection dont l'un des objectifs à termes est de développer des stratégies capables d'inhiber la mort cellulaire pathogène dans le domaine du sida ou des affections neurodégénératives.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Les 6 thématiques de recherche du laboratoire ont été présentées par les 6 chefs de groupes incluant 4 chercheurs titulaires, un médecin sous contrat Inserm et une assistante-chef de clinique de l'hôpital Avicenne. Les résultats importants des différentes équipes sont les suivants :

1. Instabilité génomique et apoptose : Les travaux ont exploré les relations entre l'autophagie, le cycle cellulaire, et l'intabilité génétique. Il a ainsi été montré que Apaf-1 jouait un rôle dans le maintien de la stabilité génomique, en particulier dans le cancer du poumon, pouvant expliquer son rôle de gène suppresseur de tumeur. Une hypothèse du passage à l'état aneuploïde implique le passage par un état tétraploïde métastable.

2. Chimiorésistance et chimiosensibilisation : Les travaux ont permis la caractérisation préclinique d'un nouvel inhibiteur de l'EGFR ainsi que d'une nouvelle épothilone, se sont intéressés à l'implication de VDAC dans la mort cellulaire induite par les sels de platine et à la détermination des gènes impliqués dans la réponse ou la résistance aux sels de platine. Cette équipe a en particulier étudié le rôle de la perméabilisation de la membrane mitochondriale et l'apoptose des cellules cancéreuses et étudié les interrelations entre autophagie et apoptose (contrôle de l'autophagie par le domaine BH3 des protéines antitapoptotiques, par IP3 et les récepteurs à l'IP3, par P53).

3. Dérégulation de l'apoptose dans les syndromes myélodysplasiques (SMD): Cette équipe a mis en évidence une dérégulation de la voie NF-kB qui est retrouvée activée de façon constitutive dans les syndromes myélodysplasiques. Les approches thérapeutiques développées comportent le ciblage de l'activation d'IKK par la kinase FLT3, le ciblage de la voie NF-kB et les inhibiteurs d'ADN méthyltransférase et d'histone déacétylase. Cette équipe a par ailleurs montré un effet antitumoral de l'erlotinib dans les SMD.

4. Apoptose immunogénique et vaccination antitumorale : Une hypothèse très originale émise par cette équipe est le rôle de la chimiothérapie dans l'induction d'une apoptose immuogène, responsable de la mise en jeu du système immunitaire pour la destruction de cellules cancéreuses résiduelles. Ce mécanisme implique la translocation membranaire de la calréticuline dans l'immunogénicité des cellules cancéreuses induite par les chimiothérapies, met en évidence le rôle de TLR4 dans l'immuno-élimination des cellules tumorales après chimiothérapie et souligne l'activation ATP-dépendante de la voie NALP3-inlammasome dans l'élimination des cellules tumorales après chimiothérapie.

5. Cytoprotection caspase-indépendante : Cette équipe a caractérisé l'Apoptosis Inducing Factor (AIF) comme effecteur caspase-indépendant de mort cellulaire et a démontré son importance dans la mort neuronale et des photorécepteurs lors de la souffrance néonatale. Des applications thérapeutiques sont envisagées, notamment par le biais d'inhibiteurs du relargage d'AIF.

6. Signalisation proapoptotique induite par le VIH-1 : Cette équipe a montré l'induction d'un signal apoptotique original par l'enveloppe du VIH, mettant en jeu les voies de réponse aux dommages à l'ADN (ATM, ATR) avec production de corps PML. Une approche translationnelle a été mise en œuvre pour démontrer la pertinence clinique de ces molécules dans l'infection par le VIH.

Dans l'ensemble cette unité a démontré une productivité exceptionnelle et a été à l'origine d'hypothèses physiopathologiques et thérapeutiques innovantes et originales. L'ensemble des thématiques explorées a permis la publication dans des journaux d'excellent niveau.

5 • Analyse de la vie de l'unité

Le comité a successivement rencontré les étudiants, le personnel technique, les chercheurs statutaires puis les représentants de l'Université Paris 11 et de l'Inserm, et le représentant de l'IGR ayant été rencontré séparément. Les étudiants se sont déclarés satisfaits de l'encadrement, des conditions de travail ainsi que de la



possibilité d'assister à des congrès. Le personnel IATOS a soulevé plusieurs points, y compris la nécessité de pérenniser certains postes.

6 • Conclusions

- Points forts:

L'excellence scientifique de l'U848 constitue le premier et plus important des points forts relevés à l'unanimité par le comité. Cette conclusion se base sur l'exceptionnelle production scientifique (tant au plan qualitatif, en termes de facteurs d'impact, que quantitatif) du groupe, le nombre de brevets déposés et les collaborations industrielles développées.

Le second point fort consiste en l'originalité et la nature avant-gardiste de la recherche menée par l'U848, attribuant souvent une importance majeure aux découvertes effectuées, ainsi qu'aux nouveaux concepts mis à jour et validés par l'Unité. De ces qualités exceptionnelles découle le rayonnement international de l'équipe.

Au total le comité considère que l'équipe se situe au tout premier plan de la recherche mondiale en cancérologie.

- Points faibles:

Les points faibles relevés lors de la visite correspondent

1°) à la politique de recrutement de l'Unité, plus affiliée à une technologie particulière qu'à une équipe ou un sujet de recherche ;

2°) au manque de relations entre l'Unité et l'Université, notamment dans la valorisation universitaire des travaux scientifiques ;

3°) à l'insuffisance de valorisation hospitalière locale de l'activité de l'Unité, notamment pour la recherche translationnelle ;

4°) au défaut de lisibilité de l'émergence des jeunes chercheurs de l'Unité et responsables de projets de recherche.

- Recommandations

L'excellence scientifique de l'U848 définit le point majeur relevé lors de la visite d'évaluation et conduit unanimement le comité d'évaluation à encourager avec force tous les soutiens possibles à l'U848.

Le comité encourage la direction de l'U848 à établir des priorités dans les demandes effectuées aux différentes instances (Inserm, Université, IGR) notamment pour les postes de personnel technique. Ce dernier est actuellement plus affilié à une technologie qu'à une équipe ou un sujet de recherche. La direction de l'U848 déplore une faiblesse de la « mémoire du laboratoire » et le personnel ITA/IATOS de l'Unité souhaiterait pérenniser d'avantage les différents postes. Un élément positif nouveau répond à ce problème : le développement de la plateforme de métabolomique au sein de l'U848 s'accompagnera du recrutement d'un ingénieur par l'IGR.

L'optimisation des relations entre l'U848 et l'université correspond à la troisième recommandation du comité, dans l'optique d'améliorer d'une part le rayonnement universitaire de l'activité de recherche du laboratoire et d'autre part le recrutement des enseignants-chercheurs.

La quatrième recommandation concerne l'implication physiopathologique et thérapeutique du volet translationnel de l'activité de recherche de l'U848 dans le domaine du cancer. Elle apparaît évidente à la lecture du rapport d'activité et des publications du groupe, de même qu'au cours des différentes présentations scientifiques effectuées lors de la visite. Par conséquent le comité encourage l'U848 à augmenter ses liens avec l'environnement hospitalier de l'IGR. La cinquième remarque concerne l'émergence des chercheurs titulaires de l'équipe que le comité encourage à soutenir en favorisant notamment leur position comme dernier signataire des articles correspondant aux projets qu'ils ont développés et menés à bien.



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 de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 10 avril 2009.

N/Réf. : 123/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012416

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le vingt sept mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Apoptose, cancer et immunité » - UMR S 848, et je vous en remercie.

L'université prend bonne note de l'appréciation et des suggestions faites par le Comité.

Veillez trouver ci-joint un message du directeur d'unité précisant les données factuelles et ajoutant quelques commentaires.

En ce qui concerne la réponse du Directeur sur le point 2, mettant nettement en cause Paris 11, l'université considère que la réponse de Monsieur KROEMER trouve son origine dans une méconnaissance des modes de financement du système français de recherche.

Sur ce dernier point, l'université tient à rappeler que l'établissement n'étant pas passé à ce jour au budget global de la recherche envisagé lors de l'acquisition des compétences élargies prévue par la loi, l'université percevait du Ministère chaque année, dans le cadre de son contrat quadriennal, des dotations totalement fléchées pour chaque unité de recherche. Dans ce contexte la comptabilité de l'université n'était qu'un intermédiaire des dotations fixées par la tutelle. En aucune manière, l'université ne peut être tenue responsable d'un apport économique "nul" stigmatisé par Monsieur KROEMER, qui a d'ailleurs reçu un soutien financier dans le cadre de notre BQRF 2008.

Nous tenons à ajouter, que pour le prochain quadriennal, au cours duquel les capacités de gestion de l'université devraient être élargies sur les moyens humains comme sur les finances, nous avons fait des propositions à Monsieur KROEMER et que celui-ci les a refusées, sans doute pour aller à plus offrant.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

Guy COURRAZE
Président



P.J. : Commentaires de Mr KROEMER

Guido Kroemer, M.D. Ph.D.
Director of INSERM U848
Institut Gustave Roussy, PR1
F-94805 Villejuif, France

Tel: +33-1-42116046 Fax: +33-1-42116047
E-mail: kroemer@igr.fr

à l'attention de l'AERES

27 Mars, 2009

Madame, Monsieur,

Member of Academia Europaea
Member of the European Academy of
Sciences and Arts (EASA)
Member of the European Molecular
Biology Organization (EMBO)
Member of the German National
Academy of Sciences (Leopoldina)
Corresponding Member of the
Austrian Academy of Sciences
Member of the Board of Directors of
the European Cell Death Society
(ECDO)
President of the International
Nomenclature Committee for Cell
Death Modalities (NCCD)
Editor-in-Chief of Cell Death in
Medicine (Nature Publishing Group)
Editor of Biochemical Biophysical
Research Communications (BBRC)
Associate Editor of:
Autophagy, Cancer Research,
Current Bioactive Compounds,
Oncogene
Editorial Board Member of:
Aging, Apoptosis, African Journal of
Cancer, Asian Journal of
Biochemistry, Biochimie, Cancer
Therapy, Chinese Journal of Cancer,
Current Cancer Therapy Reviews,
Cell Cycle, Cell Death &
Differentiation, Chemical Biology &
Drug Design, EMBO Journal, EMBO
Reports, Experimental Cell
Research, Genes & Cancer,
International Journal of Oncology,
Journal of Molecular Cell Biology,
The Open Cancer Journal, The
Open Breast Cancer Journal, The
Open Cell Signaling Journal, The
Open Enzyme Inhibition Journal,
The Open Leukemia Journal, The
Open Pharmacology Journal, The
Open Surgical Oncology Journal
Laureate of the Descartes Prize of the
European Union
Laureate of the Académie Nationale
de Médecine (France)
Laureate of the Grand Prix de
l'Académie Nationale de Sciences
(Institut de France)

Le rapport de l'AERES souligne les "points faibles" de notre Unité:

1°) la politique de recrutement de l'Unité, plus affiliée à une technologie particulière qu'à une équipe ou un sujet de recherche ;

Notre réponse : Notre Unité est une Unité mono-équipe et mono-thématique. Il est donc étonnant de nous reprocher que notre politique de recrutement ne soit pas orientée vers les équipes ou sujets de recherche : il n'y a qu'une seule équipe et un seul sujet de recherche. D'ailleurs, il nous semble clair que notre unité a pour objectif une production scientifique qui ne peut se faire qu'à l'aide de développements technologiques. La technologie au service de la science, pas le contraire.

2°) la manque de relations entre l'Unité et l'Université, notamment dans la valorisation universitaire des travaux scientifiques ;

Notre réponse : L'université Paris 11 a décidé de ne pas financer notre Unité, sous le prétexte que notre Unité a été créée "hors phase". Etant donné que l'apport économique de l'Université Paris 11 est nulle, nous avons aucune motivation de valoriser nos travaux scientifiques par l'intermédiaire de Paris 11. En effet, nos brevets sont gérés par une agence de valorisation qui se trouve dans le même bâtiment que notre Unité de recherche, IGR&D. Aucune agence de valorisation de Paris 11 nous a contacté pour se substituer à l'IGR&D.

En dehors de ces considérations, nous souhaitons souligner la participation de notre Unité à l'enseignement universitaire puisque de nombreux étudiants doctorants sont admis dans notre Unité et former pendant des années pour devenir de futurs chercheurs. En continue, une dizaine d'étudiants affiliés à l'École Doctorale de Cancérologie (Paris 11) sont formés par nos chercheurs. Nous osons espérer que ceci ne peut être interprété comme un "manque de relations entre l'Unité et l'Université".

3°) l'insuffisance de valorisation hospitalière locale de l'activité de l'Unité, notamment pour la recherche translationnelle ;

Notre réponse : Notre Unité est hébergée par l'Institut Gustave Roussy (IGR), dont les difficultés financières sont de notoriété publique. Nous ne recevons donc aucun soutien financier par l'IGR alors que le soutien technique est précaire. Par exemple, le chauffage de plusieurs pièces (y compris du bureau du directeur de l'Unité) ne fonctionne pas (est n'a pas été réparé) depuis l'année 2000. Dans ces conditions, l'Unité ne peut faire à elle seule une recherche translationnelle en se substituant à l'hôpital. En effet, l'Institut Gustave Roussy ne nous a confié aucune

République Française

INSERM - U848 - Apoptose, Cancer et Immunité
Institut Gustave Roussy - PR1 - 39 rue Camille Desmoulins
94805 Villejuif cedex - France
Tél : 33 (0)1 42 11 60 48 - Fax : 33 (0)1 42 11 66 65

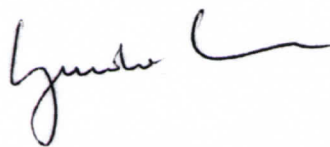
mission officielle, ni octroyé des moyens spécifiques pour la recherche translationnelle. Nous n'avons même pas été invité à participer à des structures translationnelles déjà existantes. Malgré cela, nous avons réussi à publier de nombreux travaux de recherche translationnelle avec des équipes cliniques de l'IGR pendant la période évaluée par l'AERES (Janvier 2007 à Juin 2008), en suivant une démarche individuelle et personnelle, notamment avec le Prof. Soria (*Cancer Res.* 2007 Jul 1;67(13):6253-62; *Mol Cell.* 2007 Nov 30;28(4):624-37), le Prof. Zitvogel (*Nat Med.* 2007 Jan;13(1):54-61; *Nat Med.* 2007 Sep;13(9):1050-9; *Nat Rev Immunol.* 2008 Jan;8(1):59-73; *J Clin Invest.* 2008 Jun;118(6):1991-2001), le Dr. Eric Deutsch (*Oncogene.* 2008 May 22;27(23):3244-55) et le Dr. de Botton (*Blood.* 2008 Feb 15;111(4):2170-80), entre autres. Ces travaux ont donné lieu à la découverte de nouveaux facteurs pronostiques dans le cancer bronchique et dans le cancer mammaire ainsi qu'au développement d'un nouveau traitement de leucémie aiguë myéloïde issue de syndrome myélodysplasique. Quatre brevets ont été déposés avec les Prof. Soria et Zitvogel. Si cela traduit une "insuffisance de valorisation hospitalière", nous ne demandons qu'à améliorer nos prestations.

4°) le défaut de lisibilité de l'émergence des jeunes chercheurs de l'Unité et responsables de projets de recherche.

Notre réponse : Malgré le fait que l'Unité est mono-équipe et mono-thématique, nous avons organisé la présentation des thématiques de recherche en mettant avant les chercheurs responsables des différents projets de l'Unité afin de les présenter aux membres de la commission AERES. Il faut se rappeler que notre unité s'est constituée en Janvier 2007 et que la commission AERES nous a évalué en Novembre 2008. L'intervalle pour permettre "l'émergence des jeunes chercheurs" a donc été relativement court : moins de deux ans.

Nous avons réussi de recruter une nouvelle chargée de recherche pour début 2009, Chiara Maiuri, au sein de notre unité, ce qui traduit notre volonté de faire émerger de jeunes chercheurs. Plusieurs d'autres jeunes chercheurs sont dans une bonne position pour se faire recruter par les organismes publics de recherche.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'expression de mes salutations distinguées.



Guido Kroemer