



**HAL**  
open science

# Biothérapies et génétique des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Biothérapies et génétique des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032207

**HAL Id: hceres-02032207**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032207v1>**

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

Génétique et biothérapies des maladies  
dégénératives et prolifératives du système nerveux  
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

Génétique et biothérapies des maladies  
dégénératives et prolifératives du système nerveux  
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 : Génétique et Biothérapies des Maladies Dégénératives et Prolifératives du Système Nerveux

Label demandé : UMR\_S INSERM

N° si renouvellement : 745

Nom du directeur : M. Patrick AUBOURG

## Université ou école principale :

Université Paris 5

## Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

## Date(s) de la visite :

11 février 2009



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

M. Hubert de VERNEUIL, Université Bordeaux 2, France

## Experts :

M. Enrico BERTINI, Bambino Gesù Children's Research Hospital, Rome, Italie

M. Eric LEGUERN, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

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

M. Romain GHERARDI, CSS INSERM

# Observateurs

## Déléguée scientifique de l'AERES :

Mme Jocelyne CABOCHE

## Représentant(s) de l'université ou école :

Mme Martine AIACH, Université Paris 5

M. Arnaud DUCRUIX, Université Paris 5

M. Bruno VARET, Université Paris 5

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

Mme Annick BERTAULT, INSERM

Mme Chantal LASSERRE, INSERM



# Rapport d'évaluation

## 1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif : 19 dont
  - 6 enseignants-chercheurs
  - 2 chercheurs statutaires (1.5 ETP)
  - 2 postdocs
  - 3 doctorants, tous financés
  - 6 ingénieurs et ITA
- Nombre de HDR : 5
- Nombre de thèses soutenues lors des 4 dernières années : 4
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 1
- Nombre de publiants : 8 sur 8 C et EC

## 2 • Déroulement de l'évaluation

La visite s'est déroulée sans problème, conformément au programme prévu, en présence du représentant de l'AERES, avec une présentation générale de l'unité, une présentation scientifique des thèmes des deux axes de l'équipe (thérapies géniques/génétique humaine), une rencontre avec les représentants de la faculté de pharmacie, de l'IFR, de l'université, des organismes de recherche, une rencontre séparée avec les chercheurs, les étudiants en thèse et post-docs et les personnels ingénieurs, techniques et administratif.

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

La stratégie scientifique de l'unité vise à développer de nouvelles thérapeutiques pour lutter contre des maladies du système nerveux sources de handicaps sévères et de mortalité précoce. Ces maladies incluent 2 maladies héréditaires de la myéline adrénoleucodystrophie (ou ALD), leucodystrophie métachromatique (ou LDM), la maladie d'Alzheimer (ou MA) et un axe génétique correspondant en l'étude des corrélations génotype/phénotype et l'identification de gènes modificateurs (neurofibromatose de type 1 ou NF1 et ALD). (adrénoleucodystrophie, ALD, leucodystrophie métachromatique, LDM), la neurofibromatose de type 1 (NF1) et la maladie d'Alzheimer.

Les projets de l'unité, scientifiquement organisés autour de 2 axes (biothérapie et génétique) visent à :



- Développer des approches de transfert de gène « ex vivo » ou « in vivo » dans l'ALD et la LDM, qui peuvent être mis en œuvre en clinique.

Dans la maladie d'Alzheimer (MA), nous avons démontré que la surexpression neuronale du gène CYP46A1 (codant pour un enzyme qui convertit le cholestérol into 24S-hydroxycholestérol) par le moyen d'un vecteur AAV, réduit la formation de peptide A $\beta$ , d'oligomères A $\beta$ , de plaques amyloïdes, et améliore les fonctions cognitives d'un modèle murin (APP23) de MA. Envisageant la possibilité d'un essai de thérapie génique dans la MA, les projets viseront aussi à déterminer plus précisément par des approches in vitro et in vivo comment le métabolisme du cholestérol agit sur la production de peptides A $\beta$  et de plaques amyloïdes dans la MA. En particulier en manipulant l'expression du gène 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA reductase (l'enzyme limitante de la synthèse du cholestérol) et en inhibant l'expression du gène CYP46A1.

- Développer une plateforme de criblage de molécules déjà en phase III ou ayant l'AMM pour le traitement de tumeurs malignes dans la NF1. Le succès de cette stratégie ouvrira la possibilité d'élargir cette approche pour un grand nombre de maladies rares qui font l'objet de nombreuses recherches sur le site Paris-Descartes, et ce à travers le développement d'une plateforme dédiée de la Faculté de Pharmacie Paris-Descartes.

- Identifier les gènes modificateurs du phénotype dans la NF1 et l'ALD. L'identification de variants génétiques contribuant à la variabilité phénotypique de maladies Mendéliennes rare est un objectif difficile. Par une approche « gène candidat » et « génome entier », nous avons identifié 2 variants qui sont très significativement associés au risque de développer une forme cérébrale d'ALD. Les études en cours visent à étudier la fonctionnalité de ces 2 variants. Nous poursuivrons la même stratégie dans la NF1, avec ici la possibilité de tester des traits quantitatifs dans de large cohortes de patients NF1 (>1000). Le recrutement de patients ALD et NF1 parfaitement phénotypés a été possible grâce aux liens étroits de l'unité UMR745 avec la recherche clinique dans les leucodystrophies et la NF1 (Hôpital Saint-Vincent de Paul).

Le nombre des publications scientifiques n'est pas très élevé mais de très bonne qualité. Il est à noter que la recherche thérapeutique est à haut risque et peu productive, tant que les résultats ne sont pas positifs.

Depuis 2005, les membres de l'unité ont publié 65 articles 2008 21 en premier ou en dernier auteur dans des revues dont le facteur d'impact est supérieur à 3 : 1 Nature Genet, 2 Hum Mol Genet, 1 Cancer Res, 2 Gene Ther, 1 Clin Cancer Res, 1 Eur J Hum Genet, 1 Virology, 1 Proteins, 1 FEBS Lett. Au regard des résultats présentés, l'unité devrait obtenir une très importante publication dans le domaine de la thérapie génique de l'ALD (manuscrit soumis).

L'unité a développé une excellente collaboration avec de nombreuses équipes académiques françaises et étrangères et avec des compagnies de biotechnologie.

Les étudiants en thèse sont encadrés par 4 HDR. La durée des thèses est de 3 ou 4 ans. Les thésards (tous français) se déclarent satisfaits de la qualité de l'encadrement et de la politique de signature du laboratoire. Deux ou trois articles internationaux sont produits en moyenne par chaque thèse soutenue. Les étudiants rencontrés, sauf une scientifique en 2ème année, ont déjà ou auront une insertion professionnelle définie à l'issue de leur thèse (emplois de MCU de Pharmacie, ou CDD de R&D, notamment à INSERM transfert, ou CDI à l'agence de Biomédecine).

L'unité est fortement soutenue par les tutelles (IFR, Inserm et université Paris 5) avec le développement d'une plateforme de PCR quantitative au niveau de l'IFR (initiée par l'unité) et l'extension de l'animalerie pour les projets de l'unité. Le comité a émis un avis favorable pour l'insertion de l'unité dans le cadre du futur Institut Médicament Chimie Toxicologie Environnement (IMCTE).

En conclusion, il s'agit d'une unité bien structurée, prenant en charge un ensemble de pathologies génétiques pour lesquelles la recherche se situe autant sur le plan diagnostique, pronostic et thérapeutique, remplissant parfaitement les missions d'une unité mixte Inserm et Université avec une excellente collaboration hospitalière.



## 4 • Analyse de la vie de l'unité

Durant les deux dernières années, l'unité a été capable de collecter les fonds importants nécessaires aux différents projets : elle a en effet obtenu 69% de son budget de fonctionnement grâce à de nombreux contrats (FP6, ANR, INCA, Fondations et Associations, Industrie).

L'unité a développé une excellente collaboration avec de nombreuses équipes françaises et étrangères.

## 5 • Conclusions

– Points forts :

Excellence de la recherche avec une percée très importante dans le domaine de la thérapie génique.

– Points à améliorer :

De l'avis général, l'animation scientifique au sein du laboratoire pourrait être un peu mieux formalisée.

L'unité ne possède qu'un seul chercheur temps plein. D'autre part, nous n'avons pas rencontré de post-doctorant travaillant dans le laboratoire. Ces deux points pourraient être améliorés dans l'avenir.

– Recommandations :

Une question importante que doivent se poser les membres de l'unité est : faut-il orienter l'unité vers une recherche très appliquée ou bien vers un aspect plus fondamental (physiopathologie des maladies) ou les deux aspects peuvent-ils être développés de front ? Dans ce dernier cas, il est important de recruter un scientifique confirmé spécialisé en neurophysiologie pour combler ce déficit.

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 31 mars 2009

DRED 09/n°122

**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 «**UMR-S 745 Biothérapies et génétique des maladies dégénératives et prolifératives du système nerveux**» 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

DIVISION DE LA RECHERCHE  
ET DES ECOLES DOCTORALES

*Paris, le 3 avril 2009*

**UMR-S 745 Biothérapies et génétique des maladies dégénératives et prolifératives  
du système nerveux**

**Retour sur le rapport du comité AERES – Observations de portée générale**

**Pas d'observations.**