



HAL
open science

Réparation de l'ADN, sirtuines, homéostasie énergétique et dégénérescences rétiniennes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Réparation de l'ADN, sirtuines, homéostasie énergétique et dégénérescences rétiniennes. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032227

HAL Id: hceres-02032227

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032227v1>

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 :

Réparation de l'ADN, sirtuines, homéostasie
énergétique et dégénérescences rétiniennes
de l'Université Paris 5



Février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Réparation de l'ADN, sirtuines, homéostasie
énergétique et dégénérescences rétiniennes
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 : Réparation de l'ADN, Sirtuines, Homéostasie énergétique et Dégénérescences rétiniennes

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 2502

Nom du directeur : M. Marc ABITBOL

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

Date de la visite :

3 Février 2009



Membres du comité d'experts

Président :

M. Pascal REYNIER (Université d'Angers)

Experts :

M. Daniel SCHORDERET (Université de Lausanne)

M. Charles WHITE (Université de Clermont-Ferrand)

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

M. Olivier CHOSIDOW, Paris, représentant du CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Gérard FRIELANDLER, représentant de l'Université Paris 5

M. Patrick BERCHE, représentant de l'Université Paris 5



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectifs : 18 personnes dont:
 - 2 enseignants-chercheurs, dont 1 PU-PH et 1 MCU-PH
 - 2 chercheurs dont 1 CR1 INSERM et 1 contractuel en CDI
 - 4 cliniciens dont 2 CCA, 1 PH, 1 Assistant en Ophtalmologie
 - 3 post-doctorants
 - 3 doctorants, tous financés
 - 4 ingénieurs et techniciens dont 1 Assistante ingénieure en CDI, 1 Technicien universitaire, 1 Adjoint technique universitaire, 1 Technicienne en CDD
- Nombre de HDR : 2
- Nombre de Thèses soutenues depuis 2006 : 7
- Taux d'abandon : 0
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 0
- Nombre de publiants : 4 sur 4

2 • Déroulement de l'évaluation

- 12:00-12:30 : Réunion des membres du comité d'évaluation. Présentation des modalités d'évaluation par le Délégué Scientifique de l'AERES
- 12:30-13:10 : Déjeuner/discussion avec le directeur de l'unité
- 13:10-13:30 : Discussion avec le représentant de l'IFR 94 (IRNEM)
- 13:30-14:20 : Présentation du bilan et du projet de l'unité par le directeur
- 14:20-14:50 : Exposé des travaux du groupe « Réparation de l'ADN »
- 14:50-15:10 : Exposé des travaux du groupe « Homéostasie énergétique »
- 15:10-15:30 : Exposé des travaux du groupe « Recherche thérapeutique »
- 15:30-16:00 : Discussion avec chacun des membres de l'équipe en l'absence du directeur
- 16:00-16:15 : Discussion avec le Doyen de l'UFR Médecine
- 16:15-17:15 : Délibération du comité de visite. Elaboration de la grille d'évaluation et préparation du rapport d'évaluation



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

Le laboratoire CERTO (Centre d'Etudes et de Recherches Thérapeutiques en Ophtalmologie) a développé depuis 1995 un programme de recherche principalement axé sur les pathologies rétinienne. L'équipe est actuellement labélisée Equipe d'Accueil (N°2502). Elle est principalement financée par l'association Retina-France qui rémunère les contrats (CDI) de plusieurs jeunes chercheurs. Ses principaux axes de recherche concernent l'épithélium pigmentaire, l'angiogenèse oculaire et les maladies génétiques ophtalmologiques. Cette équipe a développé une expertise tout à fait remarquable dans ces domaines et dispose d'une plateforme d'étude morphologique et fonctionnelle de la rétine performante et innovante. Plusieurs modèles animaux originaux ont été développés dans le laboratoire pour mettre en œuvre ces projets. L'équipe entretient de nombreuses collaborations, davantage nationales et internationales que locales. On peut regretter qu'en dépit de son expertise et de ses nombreux contacts internationaux, l'équipe n'ait pas intégré de réseaux de recherche et ne bénéficie pas à ce jour de contrats ANR ou Européens, qui lui permettraient d'accroître sa visibilité. Mis à part l'accès aux plateformes technologiques sur le site, les connections locales avec d'autres équipes sont probablement elles aussi insuffisantes, dans un contexte de restructuration de la recherche en Ophtalmologie sur le site universitaire et sur Paris de manière plus générale. Plusieurs partenariats industriels sont en cours et l'équipe est très active sur le plan de la production scientifique et du dépôt de brevets. Le projet 2010-2013 exprime une volonté de recentrage sur l'étude de la réparation de l'ADN dans la rétine, incluant l'impact des sirtuines sur ces systèmes de réparation, et sur l'étude de l'homéostasie énergétique dans les dégénérescences rétinienne. Ce projet est original et potentiellement très porteur mais les projets développés parallèlement restent relativement nombreux. Ceci dénote indéniablement d'une richesse scientifique sur le plan des idées et d'un réel enthousiasme pour le développement de nouvelles approches expérimentales. Mais les contours du projet sont en conséquence difficiles à appréhender. Cette relative dispersion thématique ne permet pas de se faire une idée précise de la faisabilité du projet.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Analyse du bilan

Le bilan du précédent contrat quadriennal (2006-2009) est de bon niveau avec une vingtaine de publications dans de très bonnes revues d'Ophtalmologie et de Génétique, les meilleurs impact factor relevant le plus souvent de travaux collaboratifs.

L'axe focalisé sur l'épithélium pigmentaire a principalement porté sur l'identification du gène responsable de la dégénérescence rétinienne chez le rat RCS, sur la caractérisation de ce modèle et sur le développement d'une approche thérapeutique expérimentale originale (transplantation de cellules génétiquement modifiées, produisant ou non un facteur de croissance, et encapsulées dans un biomatériau non immunogène). Plusieurs maladies génétiques en relation avec une dégénérescence de l'épithélium pigmentaire ont parallèlement été étudiées.

L'axe focalisé sur l'étude des systèmes réparation de l'ADN rétinien a principalement porté sur l'étude phénotypique morphologique et fonctionnelle de la rétine de modèles animaux invalidés pour des facteurs clefs des systèmes de réparation (souris KO pour OGG1 et ATM). Ce travail de caractérisation des systèmes de réparation de l'ADN dans la rétine est très original et judicieux.

L'axe focalisé sur l'angiogenèse implique à la fois le développement de projets thérapeutiques et la création de modèles d'études originaux (modèle d'ischémie-reperfusion, modèle de néovascularisation sous rétinienne après l'administration d'impacts Laser-Krypton).

Ces projets ont fait appel à des méthodologies innovantes (morphologie et fonction rétinienne, micro-arrays, protéomique, double-hybride,...) et ont tous été valorisés par des publications de bon niveau.

Plusieurs travaux complémentaires de génétique ont par ailleurs été conduits et publiés.



Analyse du projet

L'axe d'étude de la réparation de l'ADN au sein de la rétine sera poursuivi grâce aux différents modèles et méthodes mis en place. L'idée de caractériser les systèmes de réparations actifs dans la rétine, d'étudier leur implication après induction de lésions de l'ADN (UV, stress oxydant,...) et de rechercher leur implication en physiopathologie humaine est très originale, pertinente et porteuse. Le projet sera étendu à l'étude des sirtuines qui jouent un rôle important dans la réparation de l'ADN mais aussi dans de multiples fonctions cellulaires. Cette approche est probablement très judicieuse car cette famille de protéines est susceptible de devenir une cible thérapeutique importante dans les prochaines années. Des résultats originaux ont d'ores et déjà été obtenus par l'équipe ce qui laisse présager un axe de recherche particulièrement porteur et lisible pour cette équipe.

L'axe portant sur l'angiogenèse sera aussi poursuivi, principalement dans un objectif thérapeutique. Plusieurs molécules sont testées en partenariat avec des sociétés de biotechnologies qui bénéficient ainsi de l'expertise du CERTO. Cet axe de recherche est essentiel et pourrait avoir d'importantes retombées en particulier dans le cadre de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.

L'axe « homéostasie énergétique » concerne principalement l'étude du gène Tubby et de son impact en pathologie. Une forme familiale de pathologie associant anomalies métaboliques et rétinienne est en cours de description par l'équipe. Au vu des résultats présentés le jour de l'évaluation, ce travail pourrait être publié dans une revue de premier plan.

Globalement le projet est original, cohérent et pertinent. Il est cependant très ambitieux et multiple, dans un contexte d'encadrement par des chercheurs seniors relativement limité (2 HDR actuellement, 1 seule HDR dans un an ?). Bien que chaque axe de recherche soit intéressant et original en soi, cela fait craindre que certains d'entre eux ne puissent pas être réellement étudiés de manière approfondie.

5 • Analyse de la vie de l'unité

L'équipe réunie autour du directeur apparaît particulièrement soudée, dynamique et motivée. Elle est majoritairement composée de jeunes chercheurs en CDI financés par l'association Retina-France. Les réunions d'unités sont régulières, les jeunes chercheurs participent à des formations méthodologiques et à des congrès. Les doctorants sont bien encadrés et valorisent en général assez rapidement leurs résultats sous forme de publications. Le laboratoire participe activement à l'encadrement de techniciens, de doctorants et de post-doctorants. La plupart de ces derniers ont trouvé un emploi ou de nouveaux contrats à la suite de leur passage dans l'unité. Le directeur apparaît comme un excellent animateur de son équipe particulièrement apprécié par ses collaborateurs. Ses compétences scientifiques, son dynamisme et l'originalité de ses idées et de ses projets sont des atouts indéniables qui permettent aux jeunes chercheurs de son équipe de développer leurs projets de recherche dans de bonnes conditions. Le chercheur INSERM, particulièrement spécialisé et reconnu dans le domaine de l'angiogenèse oculaire, seconde le directeur dans ses fonctions d'animation de l'équipe. Son départ à la retraite dans un an va cependant fragiliser l'équipe qui ne bénéficiera plus que d'une seule HDR.

6 • Conclusions

— Points forts :

L'équipe dispose indéniablement d'un savoir faire de bon niveau en ce qui concerne les analyses morphologiques et fonctionnelles de la rétine normale et pathologique et en ce qui concerne l'angiogenèse rétinienne et la maîtrise de plusieurs modèles animaux originaux.

Le directeur est un bon chercheur qui a publié 20 articles lors du précédent quadriennal, dont plusieurs dans des revues d'Ophtalmologie de premier plan (IOVS, Mol Vis) ou dans de bonnes revues de Génétique (J Med Genet, Hum Mutat, BMC Med Genet). Il est tout à fait reconnu comme un expert des pathologies rétinienne. Il entretient de multiples collaborations nationales et internationales. Enfin, il a su orienter son équipe vers des sujets de recherche émergents et innovants.



La production scientifique de l'équipe est tout à fait honorable avec d'une part des publications régulières dans des revues de premier plan (le plus souvent dans le cadre de collaborations) et d'autre part, des publications régulières de l'équipe dans les meilleures revues d'Ophtalmologie.

L'équipe entretient de nombreux partenariats avec des entreprises de biotechnologies et est à l'origine du dépôt de plusieurs brevets.

— Points à améliorer :

Le soutien principal du laboratoire repose sur des financements accordés par l'association Retina-France. Ceci est à la fois un point fort (cela permet de financer les CDI de plusieurs jeunes chercheurs) et un point faible (le laboratoire est très dépendant de cette source quasi-unique de financement, relative autonomie par rapport à l'école doctorale sur les financements de thèses ce qui risque de conduire à un certain isolement). L'équipe ne bénéficie pas de contrats de recherche nationaux (ANR) ou Européens.

L'équipe dispose seulement à ce jour de 2 HDR. Le départ dans un an du chercheur INSERM privera l'équipe de l'une d'entre elles. Cela pose un problème certain de capacité d'encadrement pour les prochaines années.

Malgré la qualité des travaux et des projets de l'équipe, les sujets de recherche principaux et secondaires sont trop nombreux ce qui nuit à la lisibilité et à l'efficacité de l'équipe.

En dépit de son savoir faire original, l'équipe apparaît comme relativement isolée au sein de son IFR et de son université alors que la recherche en Ophtalmologie est en cours de restructuration sur le site et plus généralement sur Paris.

— Recommandations :

Le travail effectué par cette équipe est tout à fait important et original dans le domaine considéré. Cependant, le comité d'évaluation recommande vivement au directeur de recentrer davantage ses objectifs scientifiques sur une ou deux thématiques afin d'éviter une certaine forme de dispersion.

Il est aussi fortement recommandé soit de recruter un ou des enseignants-chercheurs ou chercheurs afin de qu'il y ait plusieurs HDR au sein de l'équipe, soit d'essayer de s'associer à d'autres équipes de recherche en Ophtalmologie.

Il serait souhaitable de diversifier les sources de financement de l'équipe dans le cadre de réseaux de recherche.

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

Le Président

Axel KAHN

Paris, le 27 mars 2009

DRED 09/n° 118

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'équipe d'accueil 2502 «Réparation de l'ADN, sirtuines, homéostasie énergétique et dégénérescences rétiniennes» rattachée à mon établissement.

L'Université a cherché à favoriser un rapprochement entre les laboratoires et services de l'établissement menant des recherches en ophtalmologie. L'équipe du CERTO est partie prenante de cette réflexion qui pourrait en cas de consensus, déboucher sur la création d'un axe thématique prioritaire Paris Descartes.

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

Le Président de l'Université



Axel Kahn

Centre de Recherches Thérapeutiques en Ophtalmologie
EA n°2502 du Ministère de L'Enseignement, de la Recherche et de la Technologie
 Directeur : Dr Marc Abitbol MCU-PH titulaire d'une HDR

Faculté de Médecine PARIS-DESCARTES-Site Necker-

Enfants Malades

156 rue de Vaugirard
 75015 PARIS
 TEL : 33 (0)1 40 61 56 57
 FAX : 33 (0)1 40 61 54 74

Le 25 Mars 2009

**PRECISIONS A L'ATTENTION du COMITE DE L'AERES
 CONCERNANT L'EVALUATION DE L'EA n°2502**

Je tiens tout d'abord à remercier Tous les Membres du comité d'évaluation pour leur analyse de notre bilan, de notre projet et de nos perspectives.

- 1) Je tiens à souligner que, compte tenu des financements disponibles, il n'y aura aucun projet annexe engagé autres que les projets précisés dans notre programme de recherche. Il y a une limitation du nombre de modèles animaux étudiés drastique
- 2) En ce qui concerne le Nombre d'HDR, nous aurons 3 HDR supplémentaires soutenues d'ici Fin Décembre 2009 :

Dr Karine BIGOT
Dr Christel Masson

Dr Magali Saint-Geniez
 qui rejoint notre équipe pour renforcer l'axe thérapeutique anti-angiogéque .

Le Dr Magali Saint-Geniez après une Thèse sur L'Angiogenèse soutenue à TOULOUSE sous la direction d'Yves AUDIGIER a passé 6 ans à la Harvard Medical School sous la Direction du Pr Patricia D'Amore
 Ses dernières publications parues au MEDLINE en 2009 sont les suivantes

1: Endogenous VEGF is required for visual function: evidence for a survival role on müller cells and photoreceptors.

Saint-Geniez M, Maharaj AS, Walshe TE, Tucker BA, Sekiyama E, Kurihara T, Darland DC, Young MJ, D'Amore PA.
PLoS ONE. 2008;3(11):e3554. Epub 2008 Nov 3.

2:Role of cell and matrix-bound VEGF isoforms in lens development.Saint-Geniez M, Kurihara T, D'Amore PA. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009 Jan;50(1):311-21. Epub 2008 Aug 29.

Outre la présence de la chercheuse senior contractuelle Christel Masson, la venue de Magali Saint-Geniez, d'ores et déjà décidée, y compris si il le faut sur un CDI PRIVE, constitue un renforcement de premier ordre de notre Equipe et garantit davantage encore la clarté, la lisibilité et la visisibilité internationales et surtout la faisabilité de notre programme de recherche. Nous n'avons pas promis de faire plus que nous ne pourrions faire. Le Phénotypage des Souris KO OGG1 et ATM est quasiment achevé.

- 3) Ce sont 7 Thèses de Sciences qui ont été soutenues sous ma direction avant la fin de ce plan quadriennal et non 5 :

Dr Sandrine Boutboul en 2007 MD.PhD

Dr Hélène Mayeur PhD

Dr Bahija Raji PhD

Dr Julia Leemput PhD

Dr Christelle Vêtu PhD

Dr Véronique Vieira (allocataire MRT) PhD et désormais Post doc au CERTO

Dr Guillaume de la Houssaye PhD

Une autre sera soutenue en Octobre 2009 par Melle Anouk DANSAULT

Ce sont donc 17 thèses de Science qui auront été soutenues sous ma direction depuis la création du CERTO DE NOVO en 1995. 12 DEA ou Masters 2, 3 Diplômes d'Ingénieur du CNAM et de l'EPHE , 30 BTS ou Licences professionnelles et 2 Doctorats en Médecine ont en outre été soutenus sous ma direction depuis 1995.

- 4) Nos collaborations dans le Site NECKER ne se limite pas à l'utilisation des Plateformes : Je les citerai une par une

41) Collaboration depuis 2005 avec l'équipe de Josseline KAPLAN ce dont témoigne un Poster commun au POSTER de L'ARVO et une nouvelle collaboration qui vient e débiter sur ABCA4 gène muté dans la maladie de Stargardt

42) collaboration avec l'équipe de Sophie SAUNIER (Unité de INSERM de Corinne ANTIGNAC et caractérisation de la dégénérescence rétinienne de la souris KO pour la Néphrocystine 6

43) Collaboration avec L'UMR CNRS du Pr Daniel RICQUIER dont témoignent 3 publications au MEDLINE

44) collaboration avec l'Unité INSERM de Claude-Agnès RAYNAUD et de Jean-Claude WEILL sur ATM dont témoigne une Publication Parue récemment au MEDLINE

45) Collaboration avec le Groupe INSERM de Frédéric GEISSMANN sur les souris KO CX3CR1 et la Fraktalkine : ces souris sont des modèles animaux de DMLA. Une Publication dans J Exp MED témoigne de cette Collaboration

46) Collaboration avec l'Unité de Raphaël SCHARFFMANN pour les techniques d'Hybridation in situ isotopiques et non isotopiques

47) Collaboration avec l'équipe de Jean Pierre de VILLARTAY de l'Unité INSERM d'Alain FISHER sur les souris KO ARTEMIS et CERNUNNOS en ce qui concerne leur possible phénotype oculaire

48) Collaboration Permanente avec l'EA de Paul LANDAIS et plus particulièrement avec Jean-Philippe JAÏS qui est attestée par plusieurs publications au MEDLINE et des collaborations en cours sur Microarrays , ChIP on chips et MicroARNs.

Ces collaborations locales très intenses n'ont nullement empêché l'éclosion de collaborations fructueuses avec l'Unité INSERM de Francine BEHAR-COHEN et L'EA de Jean-Marc LEGEAIS avec des publications sous presse ou sur le point de l'être ni la poursuite des collaborations avec L'Institut de la VISION, notamment avec le Dr Sandrine BOUTBOUL membre de l'équipe de Vincent BORDERIE

Ces collaborations marquent notre enracinement dans le site NECKER et notre volonté d'entrer dans le bâtiment IMAGINE prioritairement. L'excellence d'un site est fondée en très grande partie sur la multidisciplinarité. C'est ce qui fait la Force de PARISDESCARTES avec la volonté d'excellence et d'originalité, la volonté de valorisation industrielle aussi.

- 5) Nous n'avons déposé qu'une seule demande D'ANR l'an Passé. Nous déposons une ANR Blanche d'ici quelques jours avec Simon HEATH, Diana ZELENIKA et Mark LATHROP du CNG. J'ai participé à 3 Demandes européennes de crédits au sein de réseaux qui sont passées tout juste sous la barre (Avec Tom STRACHAN, allan WERIGHT et Rüdi BALLING). A l'époque, je disposai de services et qualifications d'une secrétaire. Actuellement, si nous disposions d'un poste de secrétariat affecté par l'université, nous pourrions plus facilement obtenir des crédits européens compte tenu de la moisson des résultats Majeurs obtenus au décours d'efforts pugnaces, persistants qui ont duré pour certains projets 12 ans.....Nous nous focalisons avec acharnement, avec détermination sur un très petit nombre d'axes de recherches conformément aux recommandations des membres du comité d'experts de l'AERES

Très Respectueusement

Dr Marc abitbol

Dr Marc ABITBOL
 MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS
 PRATICIEN HOSPITALIER
 (MCU - PH)
 Faculté de Médecine NECKER
 CERTO