



HAL
open science

MSITO - Métabolisme des stéroïdes et innovations thérapeutiques en oncologie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. MSITO - Métabolisme des stéroïdes et innovations thérapeutiques en oncologie. 2010, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032315

HAL Id: hceres-02032315

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032315v1>

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 de l'AERES sur
l'unité :

Métabolisme des stéroïdes et Innovation thérapeutique
en oncologie

sous tutelle des établissements et
organismes

Université Toulouse 3

INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Métabolisme des stérols et Innovation thérapeutique
en oncologie

Sous tutelle des établissements et organismes

Université Toulouse 3

INSERM

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité: Métabolisme des stérols et Innovation thérapeutique en oncologie

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Marc POIROT

Membres du comité d'experts

Président :

M. Michel RENOIR, Université Paris 11

Experts :

M. Philippe BOUGNOUX, Université de Tours

Expert(s) proposés par des comités d'évaluation des personnels :

Mme Jane-Lise SAMUEL, représentante des CSS de l'INSERM

M. Patrick BOURGUET, représentant du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

Mme Marie-Annick BUENDIA

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

Mme Catherine LABBE-JULLIE, chargée de mission INSERM

Mme Mireille BLANC, ADR4 de l'INSERM

M. Jean-François ARNAL, membre du Conseil Scientifique de l'Université Toulouse 3



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite

La visite du comité AERES a eu lieu le 18 Novembre 2009. Après une brève réunion du comité avec le délégué de l'AERES, le directeur Marc Poirot a présenté les activités antérieures et les projets de l'Unité et une discussion s'est établie avec les membres du comité. Le comité s'est entretenu avec les représentants des tutelles, l'entretien avec les différents personnels a duré 30 minutes, puis le comité s'est retiré pour délibérer.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités

L'équipe émane de l'U563 INSERM de l'Institut Claudius Régaud, dans laquelle le PI dirige une équipe intitulée « Métabolisme, oncogenèse et différenciation cellulaire » depuis 2007. Cette équipe dont l'activité se situe à l'interface de la chimie et de la biologie dans le domaine de la cancérologie a mis en évidence de nouvelles voies métaboliques des stérols conduisant à la sécrétion par les cellules de cancer du sein exposées au tamoxifène de matériel anticancéreux par de petites vésicules lipidiques (exosomes). L'un des points forts est constitué par des brevets qui ont conduit à la création d'une start-up (Affichem) à laquelle s'adosse l'équipe de M. Poirot pour effectuer une recherche translationnelle de haut niveau ; celui-ci se caractérise par un niveau important de publications originales, les plus importantes étant à venir car retardées par la prise de brevets. Plusieurs des molécules identifiées sont au catalogue Cayman et des collaborations industrielles vont permettre la commercialisation de trousse de dosages de certaines de ces molécules anti-tumorales, des enzymes identifiées et d'anticorps. Cette activité a permis la création d'emplois, dont 3 CDD et 1 CDI chercheurs par la société Affichem. Les différentes expertises s'exercent dans le domaine de la biochimie des protéines, des lipides, de la chimie des stérols et de la signalisation (cancers, maladies neuro-dégénératives). Au cours des ans, l'équipe de Marc Poirot est devenue l'une des équipes européennes de premier ordre dans l'étude du métabolisme des stérols.

- Equipe de Direction :

Marc Poirot

- Effectifs de l'unité (sur la base du dossier déposé à l'AERES)

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	1
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	3	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0	0
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	5	5
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4



2 • Appréciation sur l'unité

• Avis global

L'équipe a effectué des avancées significatives très importantes dans le domaine du métabolisme des stérols en relation avec le cancer. Elle participe de façon régulière aux congrès majeurs de la discipline et démontre une forte capacité à recruter des chercheurs post-doctorants de haut niveau et à obtenir des financements (70% des crédits obtenus en dehors de l'organisme de tutelle). Son activité scientifique est bien perçue au niveau régional, national et international. Le nombre de publications a été cependant limité par une politique active de valorisation. Néanmoins des publications de qualité dans les meilleures revues de spécialité ont été obtenues. L'équipe, de taille modeste, exprime une dynamique forte. Le projet de recherche montre une très grande originalité dans un domaine déserté jusqu'alors, le métabolisme du cholestérol, et les résultats de l'équipe dans cet axe de recherche novateur ouvrent des pistes majeures en recherche fondamentale, génèrent de la propriété intellectuelle et un transfert technologique vers la clinique et l'industrie.

• Points forts et opportunités

Cette équipe, à l'interface chimie-biologie, participe à l'innovation thérapeutique en ayant identifié de nouvelles voies métaboliques du cholestérol. Quatre découvertes essentielles justifient la demande de création d'équipe : 1/ l'induction de la différenciation des cellules cancéreuses par le tamoxifène nécessite la formation d'oxystérols, 2/ production d'oxystérols par inhibition de l'hydrolase de l'époxide de cholestérol (ChEH), 3/ synthèse chimique des alkylaminooxystérols dont HiCD qui induisent la différenciation de lignées cancéreuses, 4/ identification d'un switch métabolique dans les cellules cancéreuses qui permet la production d'un marqueur métabolique (OCDO) dont la structure est maintenant établie. Ces recherches ont donc conduit à la découverte de nouvelles molécules à activité antimétastatique, capables d'induire la différenciation cellulaire, constituant ainsi de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles rapidement utilisables pour le diagnostic et la thérapie. Des méthodes originales de dosage et d'analyse de ces molécules ont été mises au point. Un brevet a été obtenu, et licencié à la société AFFICHEM, crée par deux chercheurs de l'équipe, un autre est à l'étude en partenariat avec l'INSERM, et deux autres sont en préparation. L'organisation de l'équipe démontre beaucoup d'interactions entre les chercheurs qui favorisent l'interface : 4 chercheurs titulaires, 4 projets bien définis bénéficiant d'une forte complémentarité des compétences. On note un fort accueil de thésards, des bourses CIFRE, et des étudiants en BTS. Un MCU PH de l'équipe devrait passer PU en 2010 (classement positif au CNU). Ce dernier est impliqué dans le groupe imagerie du Cancéropôle de la Région (utilisation des molécules identifiées par l'équipe, rendues radiomarquées pour le diagnostic et la thérapie). Cette activité s'insère dans une nouvelle stratégie de radiothérapie métabolique. La forte imagination créative de l'équipe a également permis l'identification de deux voies métaboliques impliquant les stérols et des lipides. Ceci autorise aujourd'hui un regain d'échanges internationaux avec des personnalités scientifiques de renom. Le comité a constaté une forte protection des étudiants par rapport aux difficultés actuelles observées dans le monde de la recherche d'emploi, un enthousiasme et une confiance affichée de ces derniers pour les chercheurs statutaires en poste. Une transversalité des compétences représentées, allant de la molécule à l'imagerie et couvrant les champs du diagnostic et de la thérapeutique, les collaborations actives et un bon management des étudiants concourent au fort potentiel et à l'attractivité de l'équipe. L'originalité des travaux de l'équipe fait d'elle un leader reconnu au plan international.

• Points à améliorer et risques

Pour que le projet puisse être réalisé, l'équipe devrait bénéficier de moyens supplémentaires. En outre elle devra :

- mettre en jeu une politique de plus grande attractivité par une plus grande communication, par des conférences dans des grands congrès internationaux,
- améliorer la communication vis à vis du corps médical,
- recruter un IR pour conserver la mémoire des techniques et protocoles expérimentaux de l'équipe.

• Recommandations au directeur de l'unité

Le comité recommande au directeur de l'unité les points suivants :

- mettre en œuvre une politique de recrutement active ;
- bien dissocier les activités de recherche de l'Unité de celles de la start-up « Affichem » et les rendre plus lisibles au plan international ;
- hiérarchiser les divers axes de recherche du projet ;

Enfin il est fortement conseillé à l'un des chercheurs de soutenir l'HDR (remarquable production scientifique).



- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	4
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
Nombre d'HDR soutenues	2
Nombre de thèses soutenues	5

3 • Appréciations détaillées

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Le sujet est très original, novateur et pertinent. La découverte par l'équipe d'une nouvelle molécule, l'histamine cholestane-dione (HiCD), un alocaloïde stéroïdien et le premier oxystérol histaminique naturel au fort potentiel anticancéreux, est protégée par un brevet. Les résultats scientifiques sont très prometteurs avec 2 pistes majeures, diagnostic et thérapeutique. Le site AEBS de liaison du Tamoxifène est maintenant identifié à une activité enzymatique, l'hydrolase de l'époxide de cholestérol (ChEH). Le développement d'anticorps (contre ChEH, HiCD), contre les protéines trouvées dans les exosomes, et celui de trousses de dosages (ChEH, HiCD, OCDO) qui seront à terme commercialisées par un partenaire industriel représentent un aspect de rentabilité appréciable de l'activité de l'équipe.

La stratégie de publication a été gênée par la prise de brevets. Cependant des publications dans des journaux de très bon niveau, et une progression très rapide du rythme de production des publications ainsi que l'augmentation de leur facteur d'impact sont à noter depuis deux ans: 13 publications en 4 ans pour 3 chercheurs statutaires de l'équipe en premier ou dernier auteur et 25 depuis 2005, (plusieurs avec des facteurs d'impact > 5 dont Cell Death and Diff, Clin Canc Res ; Breast Cancer Res ; Mol Cancer Ther ; un J. Med. Chem est sous presse et un PNAS est en révision favorable). Il faut de plus noter que le renfort en 2007 d'un PU PH permet l'accès à des publications de très haut fi (J Clin Oncol, fi >17).

Le nombre de citations du PI est supérieur à 550 avec un index h de 13, ce qui peut paraître faible mais doit être pondéré par la stratégie de dépôt de brevets de l'équipe. 1 brevet a été obtenu avec extension à l'Europe et à l'Australie ; un autre a été déposé auprès de l'INSERM et 2 autres sont en préparation.

Le PI travaille depuis longtemps dans une Unité Inserm, et il est responsable d'une équipe depuis janvier 2007 à l'U563. Il bénéficie d'une appréciation élogieuse sur le plan scientifique du représentant de l'Université Toulouse 3, qui soutient son intégration dans la stratégie de création du Centre de Recherche en Cancérologie de TOULOUSE (CRCT). La volonté des organismes de tutelles en particulier du représentant de l'ADR4 de l'INSERM, a été exprimée en ce sens, appuyant l'installation à terme de l'équipe dans la partie des locaux inoccupés du CRCT qui devront être équipés pour recevoir des équipes de Chimie.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement

L'activité de l'équipe est reconnue au plan local, national et international. Le PI a été invité à écrire une revue dans la très bonne revue « Autophagy », suite à un article très novateur, publié dans Cell Death Differ 2009, sur le mécanisme autophagique induit par les radicaux libres produits par les anti-oestrogènes dans les cellules de cancers du sein. Plusieurs prix régionaux ont été attribués au PI (Ville de Toulouse, région Midi-Pyrénées)

Le recrutement de 3 post-docs rémunérés (CDD) par Affichem, de 6 doctorants et l'obtention d'un CDD (3 ans) auprès de l'Inserm révèlent une activité et un succès plus que satisfaisants pour un petit nombre de statutaires.



L'équipe fait montre également d'une remarquable capacité à obtenir des financements de différentes sortes, à la fois nationaux et régionaux, auprès du privé et des associations (Fond Unique Ministériel Industriel FUI), surtout récemment.

Plusieurs collaborations internationales avec des laboratoires de renommée internationale ont été entreprises pour l'étude des cas de résistances au tamoxifène et l'action antitumorale de HiCD.

La valorisation des recherches est le point fort de l'équipe qui a monté rapidement une start-up, maintenant autofinancée et qui a un avenir prometteur. Plusieurs molécules sont au catalogue Cayman. HiCD est produit par Sigma. Dans le cadre d'un projet labellisé et financé par le FUI (« AFFINSPI »), est prévu le développement de kits de dosage pour la détection d'un biomarqueur (OCDO) et pour HiCD.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:**

Au sein de l'équipe, les affectations de moyens, et en particulier l'acquisition des équipements, sont discutés collégalement. Il apparaît beaucoup d'interactions entre les chercheurs qui travaillent dans des disciplines différentes et une très bonne complémentarité des compétences. L'équipe paraît très soudée avec de nombreux échanges positifs et fédérateurs. On note en particulier l'encadrement d'étudiants en M2 (8) et en thèse (6 dont 2 bourses Ciffre), et la participation à une école doctorale. Le MCU est très impliqué dans les activités d'enseignement et est classé au CNU. La thématique de l'équipe s'intègre également dans le projet du Cancéropole Grand Sud Ouest, par le développement de stratégies nouvelles de radiothérapie interne.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est basé sur des données solides accumulées au cours des années récentes. Il présente une prise de risque calculée et mesurée. L'exploitation translationnelle des résultats du projet constitue un très bon complément aux traitements actuels du cancer du sein, et l'application à d'autres types de cancers est pertinente. Le métabolisme des stéroïdes dans les cancers est une thématique très peu étudiée, très novatrice et l'équipe a effectué des avancées impressionnantes dans ce domaine. Des résultats préliminaires concrétisés par des brevets et des publications de bon niveau obtenues dans le domaine de la biologie cellulaire, notamment la résistance au tamoxifène, l'angiogenèse et l'induction de la différenciation cellulaire, confirment l'intérêt du projet. La perspective d'intégration au centre de cancérologie de Toulouse donnera à cette équipe de nombreuses possibilités de développement, d'échanges scientifiques et des liens plus étroits avec les cliniciens pour le démarrage d'études cliniques.

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+