

Marqueurs tumoraux et thérapeutiques ciblées

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Marqueurs tumoraux et thérapeutiques ciblées. 2010, Université Jean Monnet Saint-Étienne - UJM. hceres-02032349

HAL Id: hceres-02032349

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032349>

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 :
Marqueurs tumoraux et thérapeutiques ciblées
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de St. Etienne

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 :
Marqueurs tumoraux et thérapeutiques ciblées
Sous tutelle des établissements et
organismes

Université de St. Etienne

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



Unité

Nom de l'unité : Marqueurs tumoraux et thérapeutiques ciblées

Label demandé : EA

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Denis GUYOTAT

Membres du comité d'experts

Président :

M. Paul HOFMAN, Faculté de médecine de Nice

Experts :

Madame Christiane MOOG, INSERM Strasbourg

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

M. Jacques ROBERT, membre du CNU

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. François CURY

M. Bernard DASTUGUE

M. Nicolas GLAICHENHAUS

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

M. COTTIN, vice-président de l'Université de St-Etienne, chargé de la Recherche



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La réunion a été organisée le 3 mars 2010 au sein des locaux de l'Hôpital Nord du CHU de Saint-Etienne. Monsieur Guyotat demande la création d'une équipe d'accueil qui devrait être rattachée ultérieurement à IFRESIS sur le site de Saint-Etienne, ceci devant être confirmé. L'ensemble du personnel figurant sur le profil de cette demande a participé à cette évaluation.

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

La demande de création d'EA repose sur le développement d'un projet issu de la réflexion et de l'association de trois équipes différentes, l'équipe « Hématologie » anciennement rattachée à l'Unité INSERM 590 à Lyon, mais ne participant pas à la demande de création de Centre de Recherche déposée sur Lyon dans le cadre du quadriennal, l'équipe « Urologie » , et l'équipe « Biophysique et Médecine Nucléaire » (ces deux dernières équipes n'appartenaient pas antérieurement à des équipes de recherche individualisées et labellisées). La localisation actuelle des activités de ces trois équipes est définie sur des surfaces hospitalières. Trois axes à forte connotation de recherche translationnelle et clinique sont individualisés, un axe de recherche en pathologie tumorale urologique, un axe de recherche en pathologie hématologique et un axe de recherche en médecine nucléaire. Ces trois axes présentent des intérêts souvent communs sur la recherche d'expression de certains biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs en cancérologie, en particulier sur des cibles reconnues telles que l'anhydrase carbonique IX et la protéine de choc thermique HSP90.

- Equipe de Direction :

Denis Guyotat



- 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)		6
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)		0
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		0
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		0
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)		1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées		5

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

La reconnaissance en tant qu'Equipe d'Accueil est possible. Bien que l'existence de trois axes (Urologie, Hématologie, Biophysique et Médecine Nucléaire) donne initialement une impression de dispersion thématique, un effort important a été réalisé par ces trois équipes afin de réaliser une structuration autour d'un projet commun orienté vers la biologie des cancers, en intégrant des sujets transversaux apparaissant sur plusieurs pathologies d'organes. Ce projet s'inscrit dans un contexte très compétitif, mais certaines cibles sélectionnées dans les trois axes sont pertinentes (en particulier l'anhydrase carbonique IX et HSP 90). La faisabilité du projet semble acquise à la vue des méthodes proposées et la prise de risque est moyenne. Il convient de mieux hiérarchiser les différents sous projets, en particulier ceux énoncés dans l'axe hématologique et biophysique. Un recentrage sur deux ou trois cibles permettrait de mieux redéfinir le fil conducteur du projet de recherche global, en intégrant les secteurs d'hématologie, d'urologie et de médecine nucléaire.

- Points forts et opportunités :

Le projet développé s'appuie sur un accès facilité à plusieurs collections tissulaires et biologiques de qualité (collection des tissus rénaux et des sérums des patients, tissus hématopoïétiques, collection du GOELAMS). L'association de chirurgiens fortement impliqués dans le projet, de pathologiste, d'hématologistes hospitaliers et hospitalo-universitaires est la garantie de la réalisation d'une bonne recherche clinique et de transfert. La collaboration établie avec les Laboratoires Biomérieux (détection des ARNm plasmatiques) permet la valorisation de certains résultats déjà acquis.

- Points à améliorer et risques :

Il convient de mieux hiérarchiser les différents projets de l'axe hématologique, car ce dernier fait intervenir des cibles trop nombreuses. Un fil conducteur plus structuré entre les trois équipes se limitant à deux ou trois cibles permettrait de faire gagner plus de visibilité sur l'ensemble du projet déposé. La structuration et la démonstration d'une plateforme commune de biologie moléculaire et des compétences dans ce domaine doivent être précisées. La mise en place de collaborations dans certains domaines méthodologiques (accès à un plateau technique de tissue microarray afin de réaliser des analyses immunohistochimiques à haut débit) doit être réalisée. Un renforcement de l'équipe par



L'arrivée d'un chercheur temps plein statutaire serait nécessaire, notamment pour le développement des modèles murins et les analyses biochimiques envisagées. L'absence de développement de lignées épithéliales primaires (à partir de tissus rénaux tumoraux) et l'utilisation pour les xénogreffes de lignées commercialisées est soulignée. L'ensemble de l'équipe devra effectuer des demandes de financements récurrents (type ANR, Canceropôle CLARA, INCa) pour pérenniser les expériences coûteuses de biologie moléculaire et les modèles murins, et pour pouvoir recruter du temps de technicien et/ou d'ingénieur. Un renforcement des collaborations internationales (européennes ou nord américaines) est à envisager, ainsi que la publication des travaux dans des journaux généralistes.

- **Recommandations au directeur de l'unité :**

Le comité recommande au directeur de mieux redéfinir un fil conducteur à la présente demande d'équipe en renforçant le lien existant à travers les trois thématiques (urologie, hématologie, biophysique) et en consolidant les projets sur certaines cibles pertinentes (CA IX et HSP90). La multiplicité des autres biomarqueurs d'intérêt et l'absence de hiérarchisation des multiples projets doivent être reconsidérées. L'intégration de certains projets proposée dans des réseaux nationaux et internationaux est nécessaire, compte tenu de la compétitivité internationale.

- **Données de production pour le bilan :**

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2	6
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5	3
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	1
A4 : Nombre d'HDR soutenues	2
A5 : Nombre de thèses soutenues	4

3 • **Appréciations détaillées :**

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

- **Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :**

Certaines recherches proposées sont pertinentes car orientées sur des cibles prometteuses en terme de biomarqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs de réponse aux traitements anti-cancéreux. L'ensemble de l'équipe montre une bonne production scientifique (en particulier entre 2004 et 2008). La production scientifique globale de ces deux dernières années est un peu inférieure. On note 28 publications depuis 2000 dans des journaux internationaux, dont deux articles dans *Leukemia Research* (2005, 2009), deux articles dans *Clin Cancer Research* (2001, 2003), deux articles dans *Anticancer Research* (2000, 2008), deux articles dans *Histopathology* (2007, 2009), une publication dans *European Journal of Cancer* (2006) et plusieurs articles dans *L'eur J Nucl Med Mol Imaging*. On notera plusieurs revues générales dans des journaux internationaux. Il existe une assez bonne activité en terme de communications à des congrès internationaux et quelques conférences invitées. On note l'encadrement de nombreux étudiants en M2 et M1 et de 4 thèses d'Université soutenues entre 2003 et 2009, ainsi qu'une soutenance d'HDR d'un médecin participant à l'axe urologique et dont l'HDR a porté sur les travaux de cet axe. Plusieurs financements ont été obtenus à partir de projets déposés à la Ligue nationale contre le cancer.



– **Appréciation sur le rayonnement, l’attractivité, et l’intégration de l’unité de recherche dans son environnement :**

On notera deux conférences invitées à des congrès internationaux et une bonne capacité à recruter des étudiants en thèse en particulier d’étudiants chinois (trois). On note un contrat de valorisation avec les laboratoires Biomérieux à Lyon (projet ARNm circulants). Un projet collaboratif dans le cadre du GOELAMS est en cours de développement.

– **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l’unité:**

Cette équipe comporte uniquement des enseignants-chercheurs et ne comporte pas actuellement de chercheurs statutaires. Cette équipe doit bénéficier par le futur de l’organisation et des structures administratives et techniques de la structure fédérative de recherche mise en place sur le site de Saint-Etienne (IFRESIS). De par leur fonction, l’ensemble des enseignants chercheurs de l’équipe participent très activement aux différents enseignements dispensés dans la région Rhône Alpes.

– **Appréciation sur le projet :**

Une politique d’affectation des moyens centralisés par le porteur de projet doit être définie. Certaines cibles proposées dans ce projet sont intéressantes (en particulier les cibles que représentent CA IX et HSP90). Il paraît important de se focaliser sur ces cibles et d’éviter une trop grande dispersion. Le projet apparaît réaliste et faisable, la prise de risque globale n’étant pas trop importante. Le renforcement de l’équipe par l’arrivée d’un chercheur statutaire est conseillé. La définition d’un fil conducteur plus explicite permettra une meilleure visibilité du projet à moyen terme.

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	C	C	B	B

Marqueurs Tumoraux et Thérapeutique ciblée Réponse aux commentaires du comité d'évaluation AERES

L'Université Jean Monnet Saint-Etienne et l'ensemble des membres de l'équipe « MTT » remercient les experts du comité d'évaluation de l'AERES pour le climat positif dans lequel s'est déroulée la visite, pour la qualité des discussions scientifiques, et surtout pour les commentaires et les suggestions contenus dans le rapport. Le projet de création d'une équipe d'accueil, autour de 3 axes Hématologie-Urologie-Biophysique et Médecine Nucléaire, permettant de rendre visible le potentiel de recherche sur les biomarqueurs diagnostiques et pronostiques, et sur les thérapeutiques ciblées, en cancérologie, à l'Université de Saint Etienne, a fait l'objet d'une longue réflexion dans le cadre régional du Pres « Université de Lyon » et été clairement compris par le comité d'évaluation AERES qui a pu apprécier sa faisabilité et les potentiels prometteurs de développement de ces aspects de la cancérologie sur le site stéphanois.

Nos commentaires portent sur trois points principaux :

1. **Nécessité de centrer la recherche sur 2 axes, CA9 et HSP 90 avec une hiérarchisation et une planification des recherches envisagées.** La thématique présentée sous le « chapeau » hématologique abordait deux cibles principales, HSP 90 et CXCR4. Le travail sur CXCR4 est assez largement avancé, ayant déjà fait l'objet d'une publication, et de travaux activement menés actuellement in vitro. Seule la partie développement d'un modèle de xénogreffe devrait déborder sur le prochain contrat quadriennal, dans le cadre d'une thèse menée par un médecin hématologue et qui sera terminée dans 18 mois environ. Il est effectivement probable que cette thématique ne sera pas développée au-delà sauf dans d'éventuels aspects fondamentaux qui impliqueraient HSP90 dans les voies de signalisation activées par CXCR 4. En ce qui concerne l'HSP 90, cible majeure (et commune) de l'équipe, dans des modèles bien définis de leucémies aiguës myéloïdes/syndromes pré-leucémiques, et de cancer du rein à cellules claires, le souhait de présenter dans le détail les projets de recherche en cours et à venir, et de faire intervenir les étudiants et thésards directement impliqués, a pu donner une impression de manque d'un fil conducteur et d'une planification des travaux.

On peut structurer cette thématique de la façon suivante :

- première partie descriptive sur l'expression d'HSP 90, largement avancée et réalisée actuellement de façon routinière dans les leucémies aiguës

myéloïdes et myélodysplasies, qui doit être étendue en Anatomie Pathologique aux tumeurs du rein.

- approche plus fondamentale, concernant essentiellement les effets de thérapeutiques ciblées sur HSP90, incluant la génération de lignées résistantes et une étude transcriptomique. Ces travaux sont planifiés (et financés) sur le modèle hématologique, le recueil de matériel est en cours et les résultats devraient être obtenus sur la première partie du contrat quadriennal. Il est prévu de développer, sur le schéma « hématologique » un travail similaire dans les lignées urologiques, notamment en fonction de la mutation de VHL.
- développement d'un modèle commun de xéno greffe de lignées et cellules de malade avec une approche métabolique originale.
- A plus long terme, sur la dernière partie du contrat quadriennal, une réflexion est engagée sur la recherche de nouveaux clients mutés d'HSP90 et sur une éventuelle approche pharmacogénomique du fait d'un polymorphisme des gènes codant pour cette famille de protéines.

2. Mieux définir la structuration de l'approche transcriptomique et moléculaire.

Le plateau de Biologie dispose d'une unité commune de biologie moléculaire du cancer, utilisée essentiellement en routine pour le suivi des hémopathies malignes, et en recherche par l'équipe d'Hématologie ainsi que l'équipe d'Urologie. Cette plate-forme a été en grande partie financée par le CLARA et l'INCA. Elle comporte les équipements suivants :

- PCR quantitative (ABI 7500 et 7900)
- Séquenceur d'ADN (ABI3130)
- Extracteur d'acides nucléiques (QIACUBE)
- Bioanalyseur AGILENT
- Nanodrop LABTECH

Dans le cadre du projet de l'équipe MTT, cette plate-forme développera l'axe ARN circulant déjà largement engagé en urologie, en PCR quantitative.

La partie transcriptomique dans les cellules exposées aux inhibiteurs d'HSP90 est prévue (et financée) en liaison avec les 2 plates-formes à haut débit (Affymetrix et Agilent) de l'U590 à Lyon, placées sous la direction de C. DUMONTET et P. COHEN.

En fonction des résultats, cette plate-forme pourrait être proposée pour la partie spécifique concernant les syndromes pré-leucémiques, ou bien la plate-forme stéphanoise à moyen débit sera utilisée. La thématique syndrome pré leucémique comporte un autre aspect, protéomique, développé en collaboration avec Grenoble (avec un financement prévu) mais qui n'impactera pas sur le périmètre de recherche de l'équipe stéphanoise (hors implication de la doctorante responsable du projet).

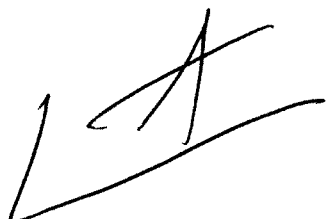
L'équipe n'a pas à ce stade de projet de développer des techniques moléculaires à haut débit sur Saint Etienne mais de continuer des collaborations.

3. Le dernier point concerne le manque de personnel de recherche statutaire.

Nous espérons fortement que dans le cadre du contrat quadriennal, avec l'appui de la labellisation de l'équipe MTT, un soutien de l'UJM interviendra dans les ressources humaines en particulier au niveau technique car la venue dans l'équipe, à Saint Etienne, d'un chercheur statutaire INSERM ou CNRS dépendra de l'évolution de notre équipe qui s'inscrit a moyen terme dans une collaboration avec le Centre de Recherche en Cancérologie à Lyon. En même temps, l'obtention d'un label d'EA est l'élément préalable à l'attribution de moyens par l'Université Jean Monnet. Le conseil scientifique de cette dernière, soutient fortement l'émergence d'une équipe de Cancérologie sur Saint Etienne.

St-Etienne, le 26/03/10

Pr. D. GUYOTAT



Jean Yves COTTIN
Vice Président du
Conseil Scientifique de
l'UJM-Saint-Etienne.

