



Biomolécules, cancer et chimiorésistances

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Biomolécules, cancer et chimiorésistances. 2010, Université Claude Bernard Lyon 1 - UCBL. hceres-02033989

HAL Id: hceres-02033989

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033989>

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 :

Biomolécules, Cancer et Chimiorésistances
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université Lyon 1

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 :

Biomolécules, Cancer et Chimiorésistances

Sous tutelle des
établissements et organismes

Université Lyon 1

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux



Unité

Nom de l'unité : Biomolécules, Cancer et Chimiorésistances

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 4443

Nom du directeur : M. Marc LE BORGNE

Membres du comité d'experts

Président :

M. Michel VIDAL, UFR de Pharmacie, Paris

Experts :

M. Dietrich AVERBECK, Institut Curie

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

M. François TILLEQUIN, membre 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 :

M. Jean François MORNEX, Université Lyon 1

M. François LOCHER, Université Lyon 1



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite:

La visite du comité AERES a eu lieu le 2 février 2010, de 13h à 18h. Après une brève réunion du comité avec le délégué de l'AERES, le directeur, M. Marc Le Borgne, a présenté l'historique, les activités antérieures et les projets de l'Unité, puis chacun des deux axes de recherche a été présenté par le responsable, 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 :

Cette unité est localisée à la faculté de pharmacie de l'université Claude Bernard Lyon 1. Elle est issue d'une ancienne unité INSERM dirigée par un médecin endocrinologue qui a été évaluée à mi-parcours en 2008 et qui a été fermée le 31 Décembre 2009. Cette unité est essentiellement constituée essentiellement de chimistes. Le futur directeur de cette équipe est Professeur en chimie thérapeutique. Il a été nommé Professeur en Septembre 2008 après avoir été maître de conférences à Nantes. Ce professeur a désiré insuffler un nouvel élan à cette équipe en demandant la création d'une EA et en s'entourant de personnels publiants et dynamiques.

- Equipe de Direction :

Le directeur est assisté d'un directeur adjoint.

- 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	6
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	-	-
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	-	-
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	4 temps partiel	4 temps partiel
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	-	-
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	5



2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

Le bilan de l'unité a été présenté par le futur directeur. L'organigramme de l'unité est clair et la structuration de l'ensemble du personnel est logique, eu égard les compétences de chacun. L'équipe possède de fortes compétences reconnues en chimie hétérocyclique et à l'interface avec la biologie et la pharmacologie, comme l'atteste le niveau des publications. Le choix effectué par son directeur consiste en un recentrage très net des thématiques de recherche, permettant une lisibilité parfaite. Le nombre limité de deux sujets dans la thématique du cancer, en faisant le choix de cibles pertinentes par une approche d'inhibition à l'interface avec la biologie est judicieuse. Les membres, enseignants chercheurs, sont impliqués fortement dans l'enseignement et publient à un niveau élevé en pharmacochimie.

- Points forts et opportunités :

Le projet est recentré sur deux thématiques : modulateurs du transport membranaire (BCRP) et inhibiteurs de caséine kinase 2 (CK2). Ces deux cibles sont parfaitement validées et les tests biologiques des inhibiteurs synthétisés sont disponibles, permettant ainsi une réponse pharmacologique rapide, élément essentiel à une bonne optimisation chimique par relation structure activité.

Pour les deux cibles, l'équipe possède ses propres inhibiteurs à optimiser, constitués de séries originales les différenciant des approches décrites dans la littérature.

Des tests en parasitologie seront également réalisés, permettant ainsi aux acteurs de ce travail de différencier leurs approches si une molécule avait une action.

La politique de l'équipe en termes de valorisation (prise de brevet) et de relation avec l'industrie est indéniable et s'inscrit dans une démarche de continuité avec le passé, assurant ainsi l'expérience acquise.

- Points à améliorer et risques :

Les sujets retenus sont compétitifs et la taille réduite de l'équipe, constituée d'enseignants chercheurs et d'un assistant ingénieur, constitue le seul point faible. Il serait souhaitable que cette équipe bénéficie d'une aide de l'université en terme de personnel.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Etant donné la petite taille de l'équipe, il est souhaitable que son directeur mette en place une politique d'attractivité de compétences adéquates au cours du prochain quadriennat (2011-2014), permettant soit une transformation en, soit un rattachement à, une unité associée à un EPST lors du quadriennat suivant (2015-2018).



- Données de production :

(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 dans la colonne projet	6
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	1
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	6/6
Nombre d'HDR soutenues	1
Nombre de thèses soutenues	4
Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser...)	
- Nombre de thèses à soutenir en 2010	3
- Etudiants en Master 2 Recherche (janv-juillet 2010)	3
Demandes en cours d'ADR : 2 en co-tutelle Bucarest et Duesseldorf et 1 programme Cible 2010	3

3 • Appréciations détaillées

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

La production scientifique de l'équipe est homogène en termes de publications mais éclatée en termes de thématique. Ce dernier point est à corréliser avec l'historique de l'équipe. Un point fort de cette équipe au cours du dernier quadriennal reste la découverte d'une série originale dans les inhibiteurs de BCRP¹ qui a été brevetée. Ceci leur permet d'envisager le prochain quadriennal avec une série originale et exclusive. Le recentrage des thématiques de recherche sur la résistance aux anticancéreux, qui est un problème majeur de santé publique, est un aspect essentiel et très positif de la stratégie de cette nouvelle équipe. L'originalité des recherches est basée sur des séries chimiques issues soit directement du laboratoire soit de collaboration (MTA avec l'université de Dusseldorf), rendant l'approche novatrice. Cette équipe en relation avec l'industrie travaille dans un but de valorisation permettant d'une part une recherche académique assortie de publications et d'autre part le dépôt de brevet.

Les publications sont de haut niveau dans le domaine considéré : Angew Chem, Chem Commun, Org Lett, Tetrahedron, Tetrahedron Lett, Biorg Med Chem Lett. Il faut noter que toutes ces publications ont été effectuées par les participants au projet qui sont enseignants chercheurs très impliqués en enseignement.

Le dynamisme du directeur de la structure proposée est sans aucun doute moteur pour la pérennité des relations contractuelles. Il est à l'origine en particulier du MTA avec l'université de Dusseldorf et de collaborations françaises. Des accords existent déjà avec l'Italie, le Liban, la Roumanie ou le Vietnam pour des échanges d'étudiants. Ces accords peuvent également constituer un vivier de potentiels thésards ou de chercheurs dans l'avenir.

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

Malgré la taille modeste de l'équipe, il faut noter deux conférences sur invitations à des congrès internationaux. L'équipe organise également les Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique sur Lyon en 2011. Le directeur de l'équipe est secrétaire du GP2A (groupement des pharmacochimistes de l'arc atlantique).

En raison des réseaux déjà en place avec l'Italie, l'Allemagne, le Vietnam, la Suisse ou la Roumanie, des échanges d'étudiants se mettent en place. Le recrutement de thésards et/ou de post-doctorants est envisagé.



L'aboutissement de demandes externes s'est concrétisé par des contrats avec les Laboratoires Pierre Fabre Cosmétologie ou des financements régionaux. Malgré le faible nombre de chercheurs, un système de veille afin de pouvoir répondre à différents appels d'offres est mis en place à l'avenir. Un dossier de demande d'ANR a été déposé.

Le projet sur les inhibiteurs de CK2 est fondé sur une collaboration avec l'Université de Duesseldorf, déjà initiée par le responsable de l'équipe lorsqu'il était à Nantes. Cette collaboration visant à l'évaluation et à la modélisation moléculaire sont pérennes comme l'indique la signature d'un MTA.

L'ensemble des membres de l'équipe possède une « culture » de la valorisation, ce qui lui doit l'originalité des molécules. Deux brevets internationalisés ont été déposés sur les inhibiteurs des protéines ABC et un MTA a été signé avec l'université de Duesseldorf.

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

L'organisation de l'unité est fonctionnelle. Elle repose sur une équipe dynamique et motivée, recentrée sur un projet de recherche bien focalisé sur deux grands axes correspondant tout à fait à leurs compétences, modulateurs de BCRP et inhibiteurs de CK2. L'équipe prend en charge la conception et la synthèse de nouvelles biomolécules et de nouveaux inhibiteurs et l'évaluation de leurs activités biologiques est effectuée par des partenaires privilégiés en France (IBPC, Lyon) et à l'étranger (ICMP, Université de Düsseldorf).

Sur le plan Hygiène et Sécurité les procédures sont en place et assurent un bon fonctionnement du laboratoire. Chaque nouvel arrivant reçoit un livret expliquant l'ensemble des procédures et a une formation spécifique.

Le projet de l'unité est fondé sur des objectifs clairs, précis et très prometteurs. Ceci concerne aussi bien l'organisation de futures publications que l'organisation de rencontres scientifiques et de participations à des congrès.

L'organisation interne suit un schéma classique et prévoit 3 réunions du Conseil de Laboratoire par an.

Il est à noter que le responsable de l'équipe participe régulièrement à des conférences assurant une communication externe orientée vers le grand public.

La visibilité de l'unité sera assurée par la mise en place d'un site Web interactif et la mise en place de séminaires. L'organisation par l'équipe des RICT en 2011, renforcera la visibilité internationale.

L'organisation d'un symposium scientifique ouvert à d'autres chercheurs pour faire le point sur les thématiques de l'EA et des équipes des laboratoires collaborateurs « Biomolécules, Cancer et Chimiorésistance » est prévu durant le quadriennal.

L'implication de chacun des membres de l'unité dans les activités d'enseignement est très forte (plus de 200h/an). On ne peut que fortement saluer l'initiative de mettre en place un nouveau Master européen « science du médicament » avec création par l'équipe de la spécialité recherche « Drug discovery : drugs of synthetic and natural origins, targets and strategies ». Ce master sera localisé à l'Université Claude Bernard de Lyon 1 dans un contexte d'habilitation impliquant plusieurs universités européennes. Deux membres de l'unité vont être également impliqués dans un Master Drug Discovery, parcours *Medicinal Chemistry*, avec l'Université des Sciences et Techniques d'Hanoï (USTH) dès septembre 2010. Ceci permettra certainement d'augmenter les échanges d'étudiants et les possibilités de recruter des stagiaires (Master) et des thésards.

- **Appréciation sur le projet :**

Les bases préliminaires pour la faisabilité du projet sont clairement posées. Les deux cibles sont validées dans la littérature, les molécules à optimiser sont originales et brevetées, ce qui limite la concurrence industrielle, très forte dans le domaine. Le projet présenté est parfaitement réaliste sur la durée du contrat quadriennal. Les collaborations avec les équipes de biologistes et de médecins permettront d'ajuster au mieux les stratégies de recherche et de se focaliser sur les pistes les plus prometteuses. Une excellente gestion du budget les années antérieures a été démontrée et va perdurer. Il est essentiel que l'équipe continue à avoir accès à un tarif préférentiel à la plateforme analytique de l'université Lyon 1.

Le projet à l'interface entre la chimie et la biologie est original. L'équipe possède une parfaite maîtrise de la chimie hétérocyclique et médicinale, nécessaire à son aboutissement.



Les collaborations ont d'ores et déjà été mises en place et permettront de tester l'ensemble des composés qui seront synthétisés.

La prise de risques est totalement maîtrisée de part les séries protégées qui seront développées. Par ailleurs, des inhibiteurs divalents sont déjà décrits dans d'autres thématiques de la littérature comme permettant d'augmenter la spécificité et l'affinité, permettant de demeurer optimiste sur le projet.

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	B	A	A

Villeurbanne, le 17 Mars 2010

M. 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 de recherche :

«Biomolécules, Cancer et Chimiorésistances» 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



Lionel Collet