



Institut de biologie de Lille

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Institut de biologie de Lille. 2009, Université Lille 1 - Sciences et technologies, Université Lille 2 - Droit et santé. hceres-02032092

HAL Id: hceres-02032092

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032092>

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 :

Approches génétiques, fonctionnelles et structurales
de la biologie du cancer
de l'Université Lille 1



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Approches génétiques, fonctionnelles et structurales
de la biologie du cancer
de l'Université Lille 1



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 : Approches génétiques, fonctionnelles et structurales de la biologie du cancer

Label demandé : UMR CNRS

N° si renouvellement : UMR 8161

Nom du directeur : M. Yvan DE LAUNOIT

Université ou école principale :

Université Lille 1

Université Lille 2

Autres établissements et organismes de rattachement :

Institut Pasteur

CNRS

Dates de la visite :

18-19 Décembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Pierre FERRIER, Centre d'immunologie de Marseille- Luminy

Experts :

M. Didier AUBOEUF, Hôpital Saint Louis, Paris

M. Robert DANTE, Centre Leon BERARD, Lyon

M. Arnaud DUCRUIX, Université Paris 5

M. Jean-Jacques FEIGE, INSERM U878, Grenoble

M. Patrice GOUET, Université Lyon 1

M. Jean-François HERNANDEZ, Institut de biomolécules Max Mousseron, Montpellier

M. Marc MIRANDE, LEBS, Gif-sur-Yvette

M. Guy MOUCHIROUD, Université Lyon 1

Mme. Suzanne PEYROTTE, Université Montpellier 2

Mme. Rosita WINKLER, Université de Liège

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

M. Alain EYCHENE, CoNRS

Aucun membre du CNU n'était disponible au moment de la visite

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Charles DUMONTET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Isam SHARHOUR, Université Lille 1

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

Me. Martine DEFAIS, CNRS

Me. Ursula HIBNER, CNRS

M. Camille LOCHT, Institut Pasteur de Lille

M. Regis MATRAN, Université Lille 2



Rapport d'évaluation

1. Présentation succincte de l'unité

L'unité est située dans les locaux de l'Institut de Biologie de Lille et regroupe 157 personnes dont :

- 5 enseignants-chercheurs
- 19 chercheurs
- 1 PH
- 15 post-doctorants
- 1 professeur invité
- 35 doctorants, tous financés
- 10 ingénieurs, dont 7 en CDD
- 25 techniciens
- 7 personnels administratifs
- Nombre de HDR : 13, tous encadrant des thèses
- Nombre de PEDR : 3
- Nombre de publiants : 24 sur 24 parmi les chercheurs et enseignants-chercheurs statutaires
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 29
- Durée moyenne des thèses: 3.5 ans

2. Déroulement de l'évaluation:

L'évaluation s'est déroulée sur deux journées pleines. Ceci a donné amplement le temps pour des discussions approfondies, des présentations orales portant successivement sur l'organisation générale de l'unité puis les travaux scientifiques de chacune des huit équipes. Dans ce dernier contexte, l'examen des posters correspondants et la visite des locaux ainsi que des différentes plates-formes se sont également avérés particulièrement informatifs. Le comité félicite la direction de l'unité et l'ensemble des participants pour la très bonne qualité de ces présentations et leur disponibilité, contribuant ainsi à un parfait déroulement de cette visite. Les rencontres avec les tutelles et les différentes catégories de personnels se sont déroulées dans un climat très constructif.

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

L'impression générale qui s'est dégagée de l'ensemble des discussions est celle d'une unité fonctionnant de manière relativement sereine, lancée sur une dynamique positive suite à la restructuration d'un bon nombre des équipes qui la composent (même si le niveau de cohérence entre différents groupes/projets ne semble pas encore optimisé pour toutes ces équipes - cf. §4). Par ailleurs, il convient de relever le rôle structurant de l'unité au niveau de l'IBL et du campus IPL, et sa participation importante dans la Cancéropôle Nord-Ouest. Les discussions avec les tutelles ont mis en évidence un soutien fort de cette unité. Particulièrement, les deux universités se sont engagées à la pourvoir en postes techniques, forme de soutien pour l'heure bien marquée en ce qui concerne l'IPL. Le soutien émane aussi des collectivités locales. Un effort pourrait porter sur l'objectif d'une plus grande participation de l'unité et de ses équipes aux programmes de recherche Européens.



4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 1:

Il s'agit d'une équipe composée de trois groupes (un de chimie, deux de biologie), et récemment formée (2006) autour d'un projet commun.

Chaque groupe traite de thématiques et projets qui lui sont propres :

- Groupe 1: aspects technologiques, synthèse peptidique, ligation chimique non native et native, nanodevices + biosensors;
- Groupe 2: signalisation HGF/SF-MET kinase; rôle de l'héparanase dans l'action de HGF/SF-MET;
- Groupe 3: signalisation LMP1 de l'EBV dans le cancer, gènes non-codants H19 et 91H et contrôle d'expression).

L'équipe démontre un bon niveau d'activité scientifique, étant donné le rapport publications/publiant (73/3). Pour l'heure, la visibilité internationale demeure moyenne.

Le projet commun, en émergence, vise à développer des inhibiteurs extra-cellulaires de l'activité de MET dans une approche anti-cancéreuse, chaque groupe y apportant son savoir faire (Groupe 1: conception, synthèse de mimes de polysaccharides sulfatés liant HGF/SF et/ou MET pour inhiber en extra-cellulaire la signalisation HGF/MET; ou inhibition de l'héparanase. Mimes d'héparine et de glycoprotéines dérivés de peptides liant MET. Utilisation de la technologie microarrays pour évaluer la liaison; Groupe 2: évaluation biologique de l'impact inhibiteur; Groupe 3: tests sur modèles murins de tumeurs greffées).

Le projet est original et pertinent, mais peut-être pas encore suffisamment rationalisé. Il serait par exemple souhaitable de comprendre comment les mimes de glyco-protéines actifs présentés fonctionnent (cristallographie de complexes, modélisation...). Le comité soutient fortement ce programme mais s'interroge sur la place réelle des groupes biologiques qui apparaît à ce stade difficile à cerner. Il en résulte une impression de déséquilibre entre les groupes. Le Groupe 1 - dont la qualité des travaux propres est indéniable - fait preuve d'une grande activité se traduisant par nombre de réalisations marquantes (plate-forme "Chemistry Systems Biology", labellisée GIS-IBISA en émergence; création en juillet 2008 d'une start-up, ImmunoBioChips; obtention de nombreux et importants financements/contrats, notamment CPER et industriel avec Sanofi). En regard, l'activité et l'insertion dans ce programme des groupes biologiques apparaissent en retrait. Le Groupe 2 doit veiller à ce que les études prévues sur le clivage de Gab1 ne se fassent pas au détriment d'autres travaux focalisés sur la signalisation de MET, le récepteur ciblé par les chimistes. Par ailleurs, le projet portant sur l'expression des gènes H19 et 91H dans le Groupe 3 apparaît isolé dans un contexte particulier de forte compétition au plan international; son lien avec le programme 'chimie' est incertain. De manière globale, une plus grande cohérence de l'équipe est à rechercher.

Nom de l'équipe : Cancer biology and chemistry

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

Equipe 2:

Cette équipe résulte d'une restructuration alliant un groupe expert en biologie structurale appliquée aux systèmes bactériens et un groupe spécialisé dans l'étude des facteurs Ets de la famille PEA3. Le groupe de cristallographie macromoléculaire est issu d'une ATIP-CNRS créée en 2002 à l'IBL. Durant ce quadriennat, ses



recherches sur la structure et la fonction des protéines ont porté sur deux thèmes: un thème 'historique' d'étude de protéines bactériennes et un thème plus récent sur la SUMOylation des protéines humaines impliquées dans divers cancers. Ces recherches ont été soutenues par de nombreux financements (ARC, FRM,

ANR..) et ont conduit à un excellent bilan de publications. Deux publications ressortent tout particulièrement. (i) Une parue dans *Mol. Cell*, et portant sur la détermination de la structure cristallographique du régulateur de transcription EthR de *Mycobacterium tuberculosis*, un travail qui a également permis le dépôt de deux brevets portant sur la synthèse d'inhibiteurs d'EthR. (ii) une parue dans *Science* qui décrit la structure du transporteur membranaire FhaC de la bactérie *Bordetella pertussis* responsable de la coqueluche. De plus, l'équipe a pu déterminer en parallèle la structure de l'hémagglutinine filamenteuse FHA, qui est exportée par FhaC et permet l'adhésion de la bactérie dans les poumons (résultats publiés dans PNAS). Ce travail de biologie structurale donne une vue globale du couple FhaC/FHA, qui est représentatif du système de sécrétion à deux partenaires des bactéries Gram-négatif. Il a conforté la renommée de l'équipe au niveau international.

En plus de cette recherche en cristallographie aux rayons X, soutenue à l'IBL par un plateau de surproduction et de cristallisation de qualité (robot de cristallisation, salles de cristallogénèse...), le groupe a su acquérir au cours du quadriennal une bonne expertise sur l'étude des protéines intrinsèquement non-structurées (IUPs). L'étude structurale des IUPs implique l'utilisation de la diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS), afin de proposer un modèle à basse résolution d'une protéine faiblement structurée qui ne peut pas cristalliser. Le laboratoire ne dispose pas d'un montage SAXS *in situ*, mais s'est assuré un accès régulier aux lignes SAXS de l'ESRF et de SOLEIL. Cette expertise structurale sur les IUPs est extrêmement intéressante pour approfondir la connaissance des facteurs de transcription (FTs) de la famille PEA3, en commun avec le groupe spécialiste de ces facteurs qui a contribué à l'IBL à une production scientifique de bon niveau en ce qui concerne la caractérisation de leur activité biologique. Notamment, ces FTs, faiblement structurés en dehors de leur domaine de liaison à l'ADN, sont surexprimés dans des cancers à fort pouvoir métastatique, notamment au cours de la tumorigénèse mammaire. Ils subissent des modifications post-traductionnelles déterminantes pour leur fonction régulatrice, notamment des SUMOylations. Ces deux groupes ont ainsi décidé de fusionner lors du prochain quadriennal, afin d'associer leurs expertises en biologie structurale et cellulaire pour l'étude de la protéine Erm de la famille PEA3. Erm sera étudiée seule et en complexe avec différentes sous-unités du Médiateur, un élément clé de la machinerie de transcription qui sert d'interface entre des FTs spécifiques (des onco-protéines en particulier) et l'ARN polymérase II. Le comité approuve cette fusion autour de ce programme de recherche qui apparaît d'une grande logique scientifique et organisationnelle. L'équipe dispose des atouts nécessaires pour maintenir et encore accroître ses critères d'excellence en termes de production scientifique et de visibilité internationale dans le domaine hautement compétitif de la régulation transcriptionnelle. Dans ce contexte, l'adjonction d'un soutien bioinformatique plus marqué représenterait un apport certainement non-négligeable.

Nom de l'équipe : [Équipe du Pr VILLERET]

Note de l'équipe	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

Equipe 3:

Cette équipe se consacre à une analyse moléculaire très détaillée du facteur nucléaire '*Hypermethylated in Cancer 1*' (HIC-1), une protéine à domaine BTB/POZ agissant notamment au niveau de mécanismes suppresseurs



de l'expression génique, et dont le gène apparaît fréquemment hyper-méthylé ou faisant l'objet de délétion dans les cellules cancéreuses humaines (ainsi considéré comme 'suppresseur' de tumeurs). Les précédents

travaux ont porté sur la caractérisation de ce gène et de ce facteur, et un début de définition de ses gènes cibles, une activité proportionnellement bien productive en termes de publications si l'on tient compte de la petite taille de cette équipe.

Le programme quadriennal proposé poursuit cette même thématique, essentiellement centré sur (i) une caractérisation plus poussée du (ou des) mécanisme(s) de répression impliquant HIC-1, et de sa (leur) régulation (définition d'interactions protéine-protéine; recherche de modifications post-translotionnelles, eg., SUMOylation); (ii) une définition plus approfondie des gènes cibles ('gene profiling' sur plate-forme Affimetrix; ChIP-on-Chip). Une analyse de l'implication possible de telles cibles 'réprimées' dans la progression tumorale

est envisagée (ie., modèle animal dérivé de xénogreffes chez la souris SCID de cellules sur-exprimant un mutant dominant-négatif de HIC-1).

Il s'agit d'un projet solide, bien conçu, dont on peut anticiper la faisabilité et une bonne progression. Un chercheur supplémentaire devrait permettre à l'équipe et au projet de monter en puissance, avec comme objectif une visibilité plus marquée de ces travaux de recherche. Equipe 4: cette équipe s'intéresse à l'angiogenèse et ses aspects physiologique ou tumoral. La production scientifique - au demeurant satisfaisante et de bon niveau (EMBO J x2, Oncogene, Am. J. pathol.) - et, de manière plus générale, l'équipe ont certainement souffert d'un haut degré de compétition au plan international en ce qui concerne ce dernier aspect des travaux de recherche. En ce sens, sa réactivité face au problème d'interprétation erronée (proposée par d'autres) d'un phénotype VE-satin/egfl7-déficient a été remarquable. La thématique de recherche est originale et évolutive. Au total, l'équipe est apparue très active et faisant preuve d'un grand professionnalisme dans ses recherches. Elle est parvenue à maintenir une bonne production scientifique dans un contexte concurrentiel. Le comité a apprécié le caractère original et évolutif de cette thématique. Une analyse approfondie de l'implication du facteur VE-satin/egfl7 dans la vascularisation tumorale semble tout particulièrement prometteuse.

Nom de l'équipe : Functional studies on the tumor suppressor gene hic1

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

Equipe 4:

Lors du précédent quadriennal, les travaux ont porté sur des études d'expression et de régulation du gène *VE-statin/egfl7* par les approches classiques de la biologie moléculaire, et de son rôle fonctionnel au travers des technologies d'inactivation génique. La production scientifique - au demeurant satisfaisante et de bon niveau (EMBO J x2, Oncogene, Am. J. pathol.) - et, de manière plus générale, l'équipe ont certainement souffert d'un haut degré de compétition au plan international en ce qui concerne ce dernier aspect des travaux de recherche. En ce sens, sa réactivité face au problème d'interprétation erronée (proposée par d'autres) d'un phénotype *VE-statin/egfl7*-déficient a été remarquable. Le programme présenté pour les années à venir veut poursuivre les précédents travaux sous les volets d'étude du développement vasculaire normal et pathologique (recherche de facteurs partenaires, approfondissement des analyses des souris mutées, profils d'expression de *VE-statin/egfl7* dans des tumeurs humaines du poumon et du sein, traitement siRNA de tumeurs implantées en sous-cutanée chez la souris avec suivi de l'angiogenèse tumorale et de la capacité métastatique).

Au total, l'équipe est apparue très active et faisant preuve d'un grand professionnalisme dans ses recherches. Elle est parvenue à maintenir une bonne production scientifique dans un contexte concurrentiel. Le comité a



apprécié le caractère original et évolutif de cette thématique. Une analyse approfondie de l'implication du facteur VE-statin/egfl7 dans la vascularisation tumorale semble tout particulièrement prometteuse.

Nom de l'équipe : Ve-statin/egfl7 functions during physiological and tumor vascular development

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

Equipe 5:

Il s'agit d'une équipe organisée autour de deux projets reliés à une même thématique, le contrôle transcriptionnel par les facteurs de transcription (FTs) de la famille ETS. Ces projets n'en sont pas moins

indépendants. Une partie des travaux se focalisent sur l'analyse des aspects moléculaires fondamentaux de la reconnaissance FT-séquences génomiques cibles, la fixation de ces FTs (plus spécifiquement des isoformes de Ets-1) à ce niveau, et les éventuelles implications en matière d'activation (ou d'inhibition) de l'expression génique. Le second axe de recherche porte plus généralement sur l'identification et la fonction des gènes ciblés par certains de ces FTs (notamment Erg) au cours de la formation du cartilage; ou, en cas de sur-expression comme décrit dans le cancer de la prostate sur la survenue de métastases osseuses. Le niveau des productions scientifiques sur la période a été moyen (13 publications).

Au total, le comité a perçu la juxtaposition de deux projets qui progressent de manière relativement indépendante, si ce n'est dichotomique. A priori, le sujet Erg semble plus ouvert et prometteur, avec des liens marqués vers le développement (chondrogénèse) et/ou la progression tumorale (cancer de la prostate). L'étude des isoformes de Ets-1 apparaît quand à elle plus descriptive. Toutefois, les analyses moléculaires très détaillées qui seront entreprises au niveau de l'identification de partenaires des différentes isoformes, en présence ou pas des séquences génomiques cibles, sont susceptibles de retombées intéressantes et novatrices. Une plus grande cohérence de l'équipe reste à finaliser. Elle pourrait se manifester nettement à travers l'émergence d'un réel projet commun.

Nom de l'équipe : Transcriptional regulation and ets proteins

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

Equipe 6:

Les travaux de cette équipe portent sur la sénescence au niveau cellulaire, phénomène marqué par un état irréversible de non-prolifération qui pourrait contribuer au vieillissement d'un organisme. Le but déclaré est de tenter d'établir un lien moléculaire entre sénescence cellulaire et transformation cancéreuse. Le modèle d'étude se focalise sur les kératinocytes cutanés, plutôt que les fibroblastes, après que cette équipe ait rapporté l'observation que les premiers sont capables d'échapper de façon spontanée ('émergence') au processus normal de sénescence. Le bilan des publications de cette équipe est moyen mais l'on note toutefois



une évolution positive de sa productivité (deux manuscrits supplémentaires ont été acceptés pour publication fin 2008, et deux autres sont en révision).

Les investigations actuelles et futures dans ce domaine visent à rechercher, à l'aide du modèle précité et de cellules 'émergentes' *versus* sénescents, des altérations génomiques spécifiques des secondes, témoins

possibles de dommages de type oxydatif de l'ADN (analyses de caryotypes menés en parallèle de recherche de dérivés ROS; CGH arrays). Un autre aspect, potentiellement intéressant du projet et qui fait suite à des résultats préliminaires, est l'implication possible des fibroblastes sénescents dans l'échappement prolifératif de kératinocytes par le biais de changements du sécrétome. Enfin, d'autres investigations sont menées pour clarifier une possible relation entre sénescence et mort par autophagie ainsi que le potentiel transformant de kératinocytes émergents, post-sénescents.

Le comité a diversement apprécié les axes de recherche de l'équipe, un point commun étant qu'il sera important de rapidement disposer, en dehors de données essentiellement descriptives, de bases moléculaires liées aux phénomènes décrits et qui font essentiellement défaut à ce stade du programme. Un autre problème évoqué tient au caractère strictement *in vitro* du système expérimental et son éloignement manifeste des processus auxquels il est fait référence (*eg.*, la progression des kératinocytes vers la sénescence semble extrêmement rapide). Des modèles d'étude visant à conforter le bien-fondé des approches expérimentales choisies seraient souhaitables (l'étude comparative de cellules issues de sujets d'âges différents a été suggérée). Une hiérarchisation (voire un recentrage) des projets est recommandée, car la taille de l'équipe est modeste et une trop grande dispersion menace sa productivité.

Nom de l'équipe : Initiation of epithelial cancer

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

Equipe 7:

Cette équipe comprend deux groupes travaillant dans des domaines en lien direct avec la virologie et ses implications dans (et/ou applications à) la cancérologie. Un groupe étudie le Parvovirus H-1 en tant qu'agent anti-tumoral avec une visée de thérapeutique potentielle. Un second groupe a pour objectif le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques applicables au traitement des hépato-carcinomes humains (HCCs) faisant suite à l'infection par le virus de l'Hépatite. La chirurgie transplantatoire étant un volet incontournable de la prise en charge des patients HCCs, un aspect de ces recherches consiste à déterminer l'impact de différents traitements immunosuppresseurs sur la récurrence de la maladie virale après transplantation et sur les caractéristiques quantitatives et fonctionnelles des lymphocytes T 'régulateurs', en collaboration avec les cliniciens. Au cours de la période quadriennale écoulée, l'impact de ces travaux a donné lieu à un bon niveau de publications à connotation clinique. Par ailleurs, des approches conjointes et prospectives d'analyse des conséquences au niveau de cellules du système immunitaire de l'exposition au Parvovirus H-1, et/ou d'application des propriétés anti-tumorales de cet agent au traitement de prélèvements hépatiques tumoraux d'origines variées, illustrent les interactions collaboratives entre groupes distincts au sein de l'équipe.

Le comité a estimé qu'il y a un recentrage opportun sur HCC avec une intégration positive du projet sur les parvovirus, suscitant une collaboration intéressante entre les 2 groupes. Globalement, les projets sont porteurs et leur faisabilité semble bonne. La prise de risque est néanmoins élevée, notamment en ce qui concerne les perspectives d'application clinique des propriétés anti-tumorales du Parvovirus H-1.



Nom de l'équipe : Virus and anticancer strategies

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

Equipe 8:

Equipe émergente dont le projet présente l'intérêt de considérer la signalisation MET-dépendante sous un angle intégratif, alliant l'étude des clivages protéolytiques du récepteur et celle des régulations transcriptionnelles induites par la fixation du ligand et impliquant les facteurs de transcription PEA3, avec la possibilité d'inférer, à plus long terme, des stratégies thérapeutiques innovantes. La présentation au comité a mis en évidence une bonne connaissance du contexte général du projet ainsi que de nombreuses collaborations intra- et hors unité, incitant à penser que l'équipe est solide et que son programme sera compétitif. Le comité soutient la mise en place de cette jeune équipe au sein de l'unité.

Nom de l'équipe : Signalisation, apoptose and cancer

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

5 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management:

L'organisation et le management de cette unité paraissent exemplaires.

– En termes de ressources humaines:

Les discussions avec le personnel ont fait ressortir une inquiétude au niveau de certains services (ie., laverie) sur le risque prochain d'un sous-effectif en termes de postes de travail. La volonté affichée des universités de s'impliquer davantage dans le soutien en personnel de cette unité pourrait ici trouver son application effective. Plus généralement, l'imbrication de l'UMR 8161 avec l'IBL comporte le risque d'entraîner une confusion des rôles et une surcharge de travail pour les personnels de l'Unité en charge de la logistique (eg., service informatique). Ces questions pourraient se régler par le biais d'une harmonisation dans le partage de tâches au sein même de l'Institut.

– En termes de communication :

La communication au sein même et à l'extérieur de cette Unité a semblé satisfaisante au comité d'experts.



6 • Conclusions

– Points forts :

Le comité souligne la qualité de l'organisation, du management et le dynamisme de l'Unité. Cet ensemble résulte d'important efforts de regroupement avec une restructuration de la majorité des équipes en un ensemble plus adéquat. Le comité souligne également la qualité générale de présentation des travaux scientifiques et a apprécié l'émergence de jeunes chercheurs (équipes 1 & 8) ainsi que les efforts de communication au sein et à l'extérieur de l'Unité.

– Points à améliorer :

Il est souhaitable de rechercher une meilleure cohérence des programmes de recherche inter- et intra équipes (équipes 1 & 5), d'effectuer une analyse critique des systèmes expérimentaux et de rechercher des modèles plus adaptés aux questions étudiées (équipe 6).

– Recommandations :

Veiller, au-delà de l'excellence des équipes 'leaders' (eg., équipes 2 et 4), à une amélioration du niveau de publication (quantitatif, mais aussi et surtout qualitatif) de l'Unité.

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



UMR 8161
Institut de Biologie de Lille



CNRS, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille 1, Université de Lille 2

Lille, le 9 avril 2009

Monsieur le Directeur de la Section des Unités de Recherche,

Veillez trouver ci-dessous la réponse au rapport d'évaluation de l'AERES concernant l'UMR 8161, Institut de Biologie de Lille.

Au nom des responsables d'équipe et de l'ensemble des membres du laboratoire, je souhaite adresser des remerciements tout particuliers aux membres du comité de visite qui s'est tenu les 18 et 19 décembre dernier. En effet, leurs remarques constructives émises lors de l'évaluation ou indiquées dans le rapport nous ont permis d'infléchir certaines orientations prises par l'une ou l'autre équipe. Comme décrit dans la seconde partie de la présente réponse, nous avons tenté de prendre en considération et de répondre de la façon la plus satisfaisante aux recommandations proposées par le comité. Dans un souci de renforcer l'excellence et la cohérence scientifiques au sein de l'unité, ces inflexions ont été plus particulièrement prises par les équipes 1, 5 et 6.

Observations sur le rapport d'évaluation :

Comme indiqué ci-dessous, nous avons considéré et suivi, dans la mesure du possible, les recommandations principales du comité de visite pour les équipes suivantes :

Equipe 1. Les membres du comité de visite ayant souligné la qualité de l'activité scientifique de cette équipe, ainsi que l'originalité et la pertinence du projet commun, les membres de l'équipe ont pris bonne note des recommandations émises dans le rapport.

Aussi désormais, l'ensemble des acteurs de l'équipe se consacrent essentiellement au projet commun (inhibition extracellulaire de la signalisation HGF-MET, nouvelles approches thérapeutiques) et à des recherches fondamentales en lien direct avec celui-ci. Cela souligne bien l'apport des compétences des biologistes de l'équipe sur le récepteur MET pour analyser les composés générés, non seulement pour démontrer les effets, mais aussi pour comprendre leur mode d'action, et être force de proposition pour interagir en retour avec les chimistes. De plus, l'apport des biologistes développant des modèles de tumorigenèse chez la souris est acquis et représente un repositionnement important. Aussi, pour clarifier cette structuration, l'organigramme de l'équipe 1 sera désormais modifié avec la composition de deux groupes : un de chimie et un de biologie (ce dernier résultant de la fusion des deux groupes de biologie initialement proposés). La rationalisation du projet commun étant une priorité, l'équipe a initié depuis la visite du comité AERES, une collaboration avec un spécialiste de modélisation

moléculaire. De plus, des contacts sont pris pour des études en Biacore, ainsi que pour des études RX de complexes avec des composés optimisés.

Alors que le comité a évalué l'activité scientifique d'un « bon niveau », celui-ci a estimé que la visibilité internationale de l'équipe était « moyenne ». Ce dernier commentaire pourrait être modulé car il est remarquable de noter par exemple que le chef d'équipe est reconnu dans son domaine en étant membre de *l'Editorial Advisory Board* de plusieurs journaux de qualité.

Equipe 5. Le comité a ressenti une juxtaposition de deux projets dans cette équipe. Pourtant, de manière peut-être trop peu visible lors de l'évaluation, une réflexion sur une plus grande cohérence de l'équipe fondée sur un projet commun a déjà été entreprise. En effet, un premier article en commun vient d'être publié (Laitem *et al.*, *Oncogene*) et deux financements sur des sujets communs ont été obtenus. Néanmoins, les membres de l'équipe ont bien pris acte des recommandations du comité d'évaluation et souhaitent désormais se concentrer sur un projet commun. Pour cela, les analyses moléculaires, perçues comme susceptibles de retombées intéressantes et novatrices, seront élargies et appliquées au sujet prometteur concernant l'étude de l'implication du facteur Erg dans le domaine du cancer de la prostate et ses métastases osseuses.

Le niveau de publication, qualifié de moyen (13 publications pour 2 chercheurs sur la période 2005-2008), est en évolution, puisque 4 publications sont sous presse depuis la visite du comité (un émanant directement de l'équipe : Laitem *et al.*, *Oncogene* ; et trois en collaboration : Willand *et al.*, *Nature Med.*; Lössner *et al.*, *J. Cell. Physiol.*; Seguin *et al.*, *Ann. Thorac. Surg.*), ce qui témoigne du dynamisme de l'équipe.

Equipe 6. Le comité ayant *diversement apprécié les axes de recherche de cette équipe*, il aurait été souhaitable de connaître plus précisément les points qui ont fait débat afin de pouvoir y répondre. Il est mis en avant de pouvoir *rapidement disposer de bases moléculaires qui font essentiellement défaut à ce stade du programme*. Pourtant, la recherche des événements moléculaires à la base des mécanismes de sénescence et d'émergence est au cœur des travaux passés de cette équipe (Bernard *et al.*, *Cancer Res.* 2004 et un autre article en révision à *Cancer Res.*). Si le conseil du comité est de se focaliser sur une seule voie de signalisation impliquée dans la sénescence et l'émergence, les résultats qui seront obtenus par les approches globales engagées devraient le permettre.

Un autre point évoqué concerne le *caractère strictement in vitro du système expérimental*. Cet aspect est pris en compte depuis 2006, avec le recrutement d'un MCF ayant pour mission de développer des approches *in vivo* (essais de tumorigenèse : article en révision à *Cancer Res.*). De plus, ce projet comporte des essais en peau reconstituée, ainsi que sur des animaux vieillissants. Le choix des kératinocytes comme modèle *in vitro* est contesté dans le rapport du comité de visite parce que leur *sénescence semble extrêmement rapide*, ce qui témoignerait d'un *éloignement manifeste des processus* d'intérêt. L'équipe a pourtant choisi de travailler avec des cellules primaires, donc pertinentes par rapport au vieillissement, et épithéliales, donc pertinentes par rapport au cancer, alors que la plupart des études dans le domaine sont réalisées avec des fibroblastes partiellement immortalisés. Les kératinocytes sénescents après 1 mois de culture et 20 doublements et il n'y a pas de bases bibliographiques pour estimer que cela est *extrêmement rapide et surtout anormal*. Le comité suggère de *mener des études comparatives avec des donneurs d'âge différents*. Les résultats obtenus par cette équipe sur 7 donneurs d'âges différents ne montrent pas de modification majeure de sénescence ou d'émergence, et ceci en accord avec la littérature.

En ce qui concerne la proposition de *recentrage* de ces projets, les membres de l'équipe ont décidé de suivre ces recommandations autour de la recherche d'aberrations génomiques associées à l'émergence post-sénescence et l'influence du stroma vieillissant sur ce phénomène. En effet, la partie « lien entre mort programmée par autophagie et émergence » est en voie

d'achèvement. De plus, la partie du projet concernant la recherche de marqueurs de cellules souches cancéreuses est abandonnée, les expériences préliminaires ayant été peu concluantes.

La production scientifique de cette équipe a été jugée *moyenne*, alors qu'elle émane de deux enseignants-chercheurs reconnus et ayant des responsabilités importantes dans les formations de l'université de Lille 1. Cette production s'étoffe de deux articles émanant directement de l'équipe acceptés fin 2008 et publiés dans *Am. J. Pathol.* et *J. Cell. Physiol.*, ainsi que de trois articles en collaboration acceptés ou publiés depuis la visite du comité (dans les revues *Cancer Res.*, *BBA* et *Int. J. Oncol.*). Un autre article de l'équipe est toujours en révision dans *Cancer Res.*

Equipe 7. En ce qui concerne le sous-projet d'application clinique des propriétés anti-tumorales du Parvovirus H-1, suite à la remarque du comité de visite de l'AERES et à des évolutions internes au laboratoire, le comité de direction de l'Unité a décidé de ne pas soutenir la poursuite de cette partie du projet. Cette décision permettra ainsi à l'équipe de focaliser ses travaux sur le sous-projet commun, bien évalué par le comité de visite, qui concerne les études plus "mécanistiques" des effets du parvovirus H1 sur les cellules immunitaires normales ainsi que sur les cellules d'hépatocarcinomes.

Compte tenu de l'attention toute particulière avec laquelle les équipes ont considéré les recommandations du comité de l'AERES, j'espère très sincèrement que nos réponses seront prises en compte et incorporées dans le rapport final.

Veillez agréer, cher Collègue, Monsieur le Directeur, l'expression de mes sentiments les plus respectueux.



Yvan de Launoit
Directeur – UMR 8161

Villeneuve d'Ascq, vendredi 10 avril 2009

Philippe ROLLET, Président de l'Université Lille1
Christian SERGHERAERT, Président de l'Université Lille2

A l'attention de Jean-François DHAINAUT, président de l'AERES

Objet : Réponse au Rapport du Comité de Visite
Laboratoire « Approches génétiques, fonctionnelles et structurales de la biologie du cancer »

Monsieur le Président et Cher collègue,

Nous tenons à remercier le comité de visite pour l'analyse du bilan et du projet Laboratoire « Approches génétiques, fonctionnelles et structurales de la biologie du cancer »

Le rapport d'évaluation représente un outil précieux pour le pilotage et le positionnement de l'unité.

Vous trouverez ci-joint la réponse du laboratoire à ce rapport.

Nous vous prions d'agréer, cher collègue, l'expression de nos sincères salutations.

Philippe ROLLET

Président de l'Université Lille1

Christian SERGHERAERT

Président de l'Université Lille2