



HAL
open science

Régulation de la survie cellulaire et des allogreffes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Régulation de la survie cellulaire et des allogreffes. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032131

HAL Id: hceres-02032131

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032131>

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 :

Greffe d'épithéliums et régulation
de l'activation lymphocytaire
de l'Université Paris 11



Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Greffe d'épithéliums et régulation
de l'activation lymphocytaire
de l'Université Paris 11



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 : Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire

Label demandé : UMR_S

N° si renouvellement : 542

Nom du directeur : M. Aimé VAZQUEZ

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement

INSERM

Date de la visite :

5 Décembre 2008



Membres du comité d'experts

Président :

M. François VALLETTE, Université de Nantes

Experts :

M. Jean-François PEYRON, Université de Nice-Sophia Antipolis

M. Christophe BORG, Université de Franche-Comté

M. Yvon LEBRANCHU, Université de Tours

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

M. Marc BENHAMOU, CSS INSERM

M. Georges MOURAD, CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Marc BONNEVILLE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Dominique EMILIE, Université Paris 11

Représentant des organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN, représentant INSERM



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

- Numbers of lab members : 29 including
 - researchers with teaching duties : 5
 - full time researchers : 9
 - others : 1
 - PhD students: 8, all with fellowships
 - Engineers, technicians and administrative assistants : 6
- Number of HDR and of HDR who are PhD students advisors : 9
- Number of lab members who have been granted a PEDR : 1
- Number of “publishing” lab members : 10 out of 10 among researchers with permanent position

2 • Déroulement de l'évaluation

La visite a été préparée de façon rigoureuse et s'est déroulée dans une ambiance chaleureuse, elle est donc représentative de l'atmosphère de l'équipe évaluée. Tous les documents sous forme numérique comme sous forme papier sont parvenus à temps pour les évaluateurs. Les documents étaient suffisamment explicites pour fournir une base solide aux discussions. La visite s'est effectuée dans le créneau horaire prévu sans sentiment de manque de temps.

Après l'exposé scientifique général récapitulatif de fin de mandature de l'unité Inserm effectué par le précédent directeur, le porteur du projet a exposé l'orientation générale de la demande, puis les deux parties du projet scientifique ont été présentées. La rencontre avec les partenaires institutionnels et les personnels du laboratoire (ITA puis étudiants/post doctorants puis chercheurs) a donné lieu à chaque fois à une discussion ouverte et sincère. La commission a noté la « bonne ambiance » générale de la structure et aucun problème n'a été soulevé au cours de ces entretiens.

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

Cette demande s'inscrit dans l'évolution de l'unité 542 intitulée « Greffe d'épithéliums et régulation de l'activation lymphocytaire » vers une structure dont le titre proposé est « Régulation de la survie cellulaire et des allogreffes ».

Le bilan de l'unité 542 est relativement difficile à établir au vu du simple document car les publications « propres » de la structure sont mélangées avec celles des personnes qui l'ont récemment rejointe. Néanmoins, il ne s'agit pas d'un artifice mais du témoignage d'une réflexion scientifique puisque les ajouts s'inscrivent pleinement dans le projet proposé. Cette réflexion a permis la réorganisation d'une structure pluri-thématique vers une unité monothématique, même si une division en deux thèmes paraît évidente. Il faut souligner que cette démarche vers une unification thématique semble réelle et que celle-ci paraît correspondre à une volonté commune qu'il convient de saluer. Il existe par ailleurs un relationnel très positif entre les participants au projet.



En termes de bilan, la production « propre » de l'unité 542 définie comme le travail effectué principalement dans les locaux de l'unité ou dans le cadre d'une collaboration active et non fortuite (c.-à-d. inscrite dans la politique scientifique de la structure) est très bonne. On trouve des publications dans de très bons journaux de spécialités (J. Immunol., Blood, Oncogene...) ou généralistes (J. Biol. Chem....) avec une bonne fréquence. Les chercheurs récemment recrutés dans la structure (dont certains formés par elle) ont un très haut niveau de publications principalement obtenu au cours de leurs séjours post-doctoraux. Ceci témoigne de l'importante attractivité de cette unité pour de jeunes chercheurs talentueux. La stratégie de l'unité a été et reste « d'utiliser » les stages post-doctoraux pour établir et solidifier des collaborations de haut niveau et faire progresser des projets initiés dans l'unité.

Scientifiquement, l'U542 a contribué à une meilleure connaissance des voies activatrices de l'apoptose et notamment celles liées aux activités protéolytiques et la perméabilité mitochondriale. De la même façon, l'unité s'est intéressée à l'expression de l'EBV et cancérogenèse et plus particulièrement l'apparition de lymphomes dans le contexte de l'immunodépression (notamment après une transplantation). L'unité a montré que des signaux comme l'HLA-G ainsi que l'IL-15 modulent l'activation de populations lymphocytaires qui jouent un rôle majeur dans le rejet des greffes. Il faut noter que ces études fondamentales ont toujours été menées en parallèle à des études cliniques de niveau national et international (publication dans N. England J. Medicine). L'ensemble de ces travaux confère à cette unité une visibilité tout à fait satisfaisante dans le domaine de la transplantation, notamment rénale.

Le programme de recherche proposé a pour objet d'étudier les mécanismes régulateurs de la survie dans un contexte cellulaire à la fois du point de vue moléculaire que de celui des interactions entre types cellulaires.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Projet 1 : Régulation des voies de signalisation contrôlant la survie cellulaire

Le projet proposé est dans la continuité des travaux antérieurs des chercheurs ce qui constitue un gage de qualité et de résultats évidents. De nombreux points seront abordés sur les interactions entre voies apoptotiques et de survie :

- Caractérisation de nouvelles voies et partenaires/substrats de la caspase 8 : ce projet s'inscrit dans la continuité des travaux menés par l'U542 qui ont permis de mettre en évidence un mode d'activation non conventionnelle de cette caspase. Il s'agit d'une démarche qui s'inscrit dans la recherche des rôles multiples des protéines « apoptotiques » dans la vie cellulaire à travers leurs interacteurs.
- Rôle de la caséine Kinase 1 au cours de l'activation d'IKK : ce projet a été initié par un membre de l'unité lors de son stage postdoctoral aux USA. Ce travail, très important, publié dans Nature pourrait déboucher sur l'élucidation d'une nouvelle voie de contrôle de NF-kappa B, en particulier via l'utilisation d'un modèle murin réalisé en collaboration avec le laboratoire du NIH.
- Rôle de la molécule mitochondriale MAVS au cours de la réponse innée. Ce travail est basé sur une observation très originale qui pourrait démontrer l'existence d'une nouvelle relation entre signalisation NF-kappa B, la caspase 8 et la dynamique mitochondriale.
- Survie cellulaire, EBV et lymphogénèse, ce projet utilise des outils et des démarches classiques mais s'inscrit pleinement dans la recherche bio-clinique de l'équipe. Les résultats seront validés par un modèle très original d'infection par l'EBV de souris humanisés et des échantillons cliniques ce qui renforcera l'impact de cette étude.

La suite des projets porte sur des thèmes sujets à une compétition internationale forte, ils portent sur :

- L'identification de nouveaux activateurs de Bax. Etude de la participation de l'hexokinase II dans le cadre du projet Hexocan (Pôle de compétitivité Medicen-Paris Ile de France).
- L'étude de l'activation et du rôle des « BH3-only » Bim et PUMA. L'étude du rôle de bim va être poursuivie dans le cadre d'une collaboration avec un laboratoire étranger, leader dans ce domaine, et l'envoi d'un postdoctorant. L'activation lymphocytaire B est étudiée à l'unité sur des souris invalidées pour Puma.



La qualité des outils et des chercheurs impliqués dans ces projets ne laissent aucun doute sur le haut degré de réussite. Encore une fois, ces thèmes seront portés par une politique très pertinente de collaborations internationales de très grande qualité.

Projet 2 : Etude des interactions cellulaires impliquées dans la survie et la tolérance des greffons

Cet axe de recherche développé par l'équipe U 542 comprend quatre principales thématiques :

- Biologie de l'interleukine 15.
- Etude d'une sous-population immunosuppressive de cellules cytotoxiques naturelles (NKireg).
- Etude du rôle de HLA-G comme cible thérapeutique ou biomarqueur en transplantation.
- Etude des fonctions immunosuppressives des cellules souches mésenchymateuses.

L'équipe est impliquée dans l'étude d'une forme membranaire d'IL 15 qui peut être exprimée par les cellules épithéliales rénales dans des conditions pathologiques. Une exposition à une forme soluble du récepteur α de l'IL-15 induit une rétro-signalisation dans les cellules présentant l'IL15 membranaire, associée à une activation des MAPK et l'acquisition d'un phénotype mésenchymateux qui motivera des investigations complémentaires dans le contexte du rejet des transplants et des cancers du rein.

Une première perspective de recherche comprendra la recherche des molécules impliquées dans l'ancrage de l'IL15 membranaire de type III ou dans sa rétro-signalisation. Cette forme membranaire d'interleukine 15 peut être exprimée par des précurseurs hématopoiétiques. Une culture de ces précurseurs favorisant les contacts membranaires aboutit à la différenciation (IL15 dépendante) de cellules NK capables de produire de l'interleukine 10 et exprimant une forme membranaire d'HLA-G (NKireg). L'étude des NKireg montre que cette population peut moduler négativement l'activation des lymphocytes T et la maturation des cellules dendritiques. Ces cellules NK peuvent être isolées à partir de la décidua. L'équipe propose de poursuivre ce programme de recherche pour déterminer les mécanismes régulant l'homéostasie de cette population et identifier quel est le rôle physiopathologique des NKireg dans les processus de tolérance. Les premiers résultats ont été publiés dans PLOSone en 2008.

L'équipe U542 a établi une collaboration avec la plateforme de cellules souches de l'IFR pour produire des cellules souches mésenchymateuses à partir de cellules ES ou de cellules souches dérivées du foie fœtal. Les cellules souches mésenchymateuses ainsi cultivées ont un phénotype et des fonctions suppressives identiques aux cellules souches mésenchymateuses dérivées de moelle osseuse et par ailleurs, ces CSM présentent un avantage en terme de potentiel d'expansion. Une étude des mécanismes immunosuppressifs des CSM a été menée et confirme l'implication d'HLA-G dans la suppression des réponses immunitaires. L'intérêt du ciblage potentiel de HLA-G est étayé par une étude de cohorte. Les patients ayant bénéficié d'une double transplantation hépato-rénale ont une production d'HLA-G plus importante en l'absence de rejet. Une stratégie thérapeutique basée sur une protéine chimérique HLA-G/Ig sera développée. L'intégration de nouveaux chercheurs favorisera le développement de modèles murins transgéniques pour des allèles de classe I et II du CMH et reconstituées avec un système hématopoiétique d'origine humaine. L'intérêt d'HLA-G dans le rejet de transplants allogénique y sera évalué. Les liens entre les thèmes vii) à ix) de cet axe sont tout à fait logiques et les membres de l'U542 ont su établir des interactions qui permettront très certainement l'extension cognitive et le transfert clinique de ces travaux. Le comité attire l'attention du groupe de recherche sur la compétitivité de l'axe x).

5 • Analyse de la vie de l'unité

En terme de gestion, les différentes catégories de personnel considèrent que la structure est bien gérée tant du point de vue humain que du point financier. Il faut noter la parfaite adhésion de l'ensemble du personnel à l'effort important de restructuration de l'unité, notamment dans le fort soutien à l'émergence.

Les représentants de l'université ont clairement exprimé que leur politique de soutien pourrait être conséquente en termes d'attribution budgétaire et de personnels mais qu'elle sera basée sur l'évaluation de l'AERES.



6 • Conclusions

– Points forts:

Un soutien affiché aux jeunes chercheurs et une volonté de développer des sujets émergents constituent un des points forts de cette demande. L'unité a ainsi réussi à attirer et à intégrer avec succès de nombreux chercheurs jeunes et anciens puisque 10 nouveaux chercheurs ont intégré l'unité ces trois dernières années pour un effectif total de 15 chercheurs. Une implication réelle des cliniciens aux travaux de l'unité est également un point très positif.

La valorisation de la recherche menée dans l'U542 est satisfaisante : cette unité est à l'origine d'une start-up qui est toujours en activité. Par ailleurs, plusieurs chercheurs ayant intégré l'U542 récemment et participant à cette demande ont déposé des brevets qui sont actuellement en exploitation, et de nombreux aspects du projet proposé sont clairement orientés vers une valorisation clinique. Enfin, plusieurs membres de l'unité participent à des réseaux cliniques nationaux ou internationaux, ou à l'animation, la Direction et l'encadrement de Masters et d'Ecoles Doctorales.

– Points à améliorer :

La faiblesse majeure de la demande que le comité de visite a relevé est une articulation encore trop faible entre les deux volets du projet qui pourrait aboutir, à terme, à une séparation en deux équipes.

– Recommandations :

Le comité recommande vivement un effort soutenu pour corriger ce point par un rapprochement des deux sous projets permettant l'analyse du rôle des mécanismes d'activation de l'apoptose (caspase 8 et caséine kinase 1) dans un contexte physiopathologique.

En conclusion, de façon unanime, les membres du comité considèrent que cette équipe est de très bonne qualité et qu'elle a su se construire dans le temps et préparer l'avenir. Cette équipe doit être soutenue.

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



Le Président de l'Université Paris-Sud 11

à

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 29 mai 2009.

N/Réf. : 201/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012394

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le dix avril dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de « Régulation de la survie cellulaire et des allogreffes » - UMR S 542, et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions.

Les points à améliorer seront discutés avec le directeur d'unité dans un esprit constructif pour l'avenir de la recherche à l'université.

Veillez trouver ci-joint un message du directeur d'unité précisant les données factuelles et ajoutant quelques commentaires.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.

Guy COURRAZE
Président



P.J. : Commentaires de M. A. VASQUEZ

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



UNIVERSITE
PARIS-SUD XI



Institut André Lwoff

UMR 542 : Greffes d'épithéliums et Régulation de l'activation lymphocytaire.
Directeur: Pr. Bernard Charpentier

Aimé VAZQUEZ Ph.D.
Directeur de Recherche CNRS

INSERM UMR 542
Hôpital Paul Brousse
Bâtiment INSERM Lavoisier
14 Avenue Paul Vaillant Couturier
F-94807 Villejuif Cedex

AERES
20 rue Vivienne
75002 Paris

Téléphone: (33) 1 45 59 52 65
Fax: (33) 1 45 59 53 43
E-mail: aime.vazquez@inserm.fr

Villejuif, le 15 Avril 2009

Commentaires sur le rapport: EVAL-0911101C-S2100012394-UR-RPRELIM.
U.542.

Projet "Régulation de la survie cellulaire et des allogreffes"

En premier lieu nous voudrions remercier les membres du comité d'Experts pour le temps consacré à l'évaluation de notre demande d'Unité. Nous voudrions également souligner que nous avons apprécié la parfaite adéquation entre leurs domaines d'expertise et les thématiques de notre projet, ce qui a permis une discussion scientifique riche et très motivante le jour de la visite. Cette expertise se retrouve également dans le rapport écrit dont nous partageons l'ensemble des conclusions. Je voudrais apporter deux commentaires concernant ce rapport.

Le premier porte sur l'absence dans le rapport d'une mention sur une publication récente (5 mars 2009) dans la revue Nature (Bidere, et al. *Nature*. 2009, 458:92) cosignée par trois membres de l'Unité 542 (N. Bidère, D. Arnoult et A. Vazquez). Cette publication avait été présentée au cours de l'exposé oral mais n'apparaissait pas dans notre document écrit et n'est pas mentionnée dans le rapport du comité d'experts. Elle est significative de notre démarche scientifique car ce travail initié par N. Bidere dans le laboratoire de M. Lenardo (NIH), faisant suite à des travaux préalables de notre Unité, s'est poursuivi et finalisé dans notre Unité (avec notamment un financement ANR) au retour de N. Bidere. Ce travail s'intègre naturellement dans le développement des thématiques spécifiques de notre équipe. Il se poursuit dans notre Unité notamment par l'étude des souris invalidées pour la CK1 α et la caractérisation de deux nouveaux partenaires de CARMA1 impliqués dans la voie de survie NF κ B. Notre ambition est de développer cette thématique à la hauteur de la publication actuelle.

La deuxième remarque concerne la recommandation portant sur le rapprochement des deux sous projets dans un contexte physiopathologique. Ce souci, comme je l'avais présenté au cours de la visite, est une de nos préoccupations constante. A cet égard, les efforts initiés ont été poursuivis et amplifiés selon plusieurs axes: Le rôle de la voie de survie caspase-8/CK1 α /NF κ B a été démontré dans la survie de lymphomes B de type « activated B cell-like Diffuse large B-cell lymphoma » (ABC DLBCL) (Bidere, et al. *Nature*. 2009, 458:92). Nous

explorons actuellement son implication dans la survie d'autres types de lymphomes, notamment chez les patients transplantés, en collaboration avec les services de néphrologie/transplantation et d'hématologie de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. L'étude des mécanismes d'action du virus de l'EBV dans la lymphomagénèse se développe également dans différents thèmes portant sur 1/ la régulation de la survie Bim-dépendante par l'action thérapeutique d'inhibiteurs du protéasome (collaboration avec la société Genssen), 2/ l'étude des microRNA viraux comme outils pronostiques et thérapeutiques (collaboration avec la société Roche et le Dr S. Pfeffer, IBMP Strasbourg, dans le cadre d'un projet INCA) et 3/ le rôle potentiel de l'IL-15 dans la modulation de la réponse immune par ce virus (Giron-Michel et al. *Blood* 2009 Prepublished online Mar 4, 2009 doi:10.1182/blood-2008-12-195289). Le développement de ces différents axes permettra de renforcer et d'harmoniser, à moyen et à plus long terme, l'articulation entre les deux volets (fondamental-appliqué, cellule-organe) de notre projet.

Commentaires mineurs.

- Page 4, paragraphe 1, ligne 8. "PDER: 1" au lieu de "0"

(B. Charpentier est bénéficiaire d'un PDER)

- Page 7, paragraphe 2, ligne 12. "ou à l'animation, la Direction et l'encadrement de Master" au lieu de "ou à l'animation et l'encadrement de Master"

(B. Charpentier et A. Durrbach sont co-directeurs du Master 2 national "Hôte-Greffon").



Aimé Vazquez
Directeur de Recherche CNRS