



HAL
open science

Réponses cellulaires au microenvironnement et cancer

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Réponses cellulaires au microenvironnement et cancer. 2009, Université Paris-Sud. hceres-02032141

HAL Id: hceres-02032141

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032141>

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 :

Réponse cellulaire au microenvironnement et cancer
de l'Université Paris 11



février 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Réponse cellulaire au microenvironnement
et cancer

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 : Réponse cellulaire au microenvironnement et cancer

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : création

Nom du directeur : M. Eric RUBINSTEIN

Université ou école principale :

Université Paris 11

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

20 Janvier 2009

Membres du comité d'évaluation



Président :

M. Hubert HONDERMARCK, Université de Lille 1

Experts :

Mme Chantal HOUSSET, Université de Paris 6

M. Germain GILLET, Université de Lyon 1

M. Jérôme LEMOINE, Université de Lyon 1

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

M. Valérie PARADIS, représentante des CSS de l'INSERM, Paris

Observateurs



Délégué scientifique de l'AERES :

M. Thierry RABILLOUD

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Dominique EMILIE, Université Paris 11

Représentantes des organismes tutelles de l'unité :

Mme Annick SALINI, INSERM

Mme Marie-Josèphe LEROY-ZAMIA, INSERM

1• Présentation succincte de l'unité

- Effectif : 24 personnes dont
 - 4 enseignants-chercheurs
 - 5 chercheurs
 - 3 Praticiens hospitaliers,
 - 1 ingénieur,
 - 1 postdoc,
 - 7 doctorants, tous financés (4 MESR, 1 LNCC, 1GCIF, 1 ANR)
 - 2 techniciens
 - 1 agent de laverie (temps de travail partagé entre plusieurs unités du site)
 - 1 administratif (temps de travail partagé entre plusieurs unités du site)
- Nombre de HDR : 8 ; dont 6 encadrent des thèses actuellement
- Nombre de thèses soutenues lors des 4 dernières années : 12 dont 5 scientifiques, 4 médecins, 1 pharmacien, 2 vétérinaires
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 1
- Nombre de publiants : 9 sur 9

A noter que tous les chercheurs, enseignants-chercheurs et PH publient (12)+ l'ingénieur. Tous les thésards ayant soutenu leur thèse ont publié.

2• Déroulement de l'évaluation

La visite s'est déroulée sur une journée. L'unité n'ayant à aucun moment indiqué de section de rattachement au CNU, aucun membre de cette institution n'a pu être convié à faire partie du comité. Suite à une présentation générale de l'unité par le directeur, les responsables des 4 axes ont présenté les résultats en cours et les projets. La dénomination des axes est la suivante :

- Axe 1 : Tolérance des cellules hépatiques aux agressions chroniques et carcinogénèse
- Axe 2 : Compartimentation membranaire et régulation croisée au cours de la progression tumorale
- Axe 3 : métalloprotéases membranaires, EGFR dans la progression tumorale
- Axe 4 : Rôle de la glycosylation dans la progression tumorale

Le comité s'est ensuite scindé en 3 groupes afin de rencontrer les personnels techniques, les doctorants et les chercheurs statutaires. Il a ensuite entendu les représentants des tutelles puis a élaboré un bilan de la visite en réunion à huis clos et préparé le rapport d'évaluation en remplissant la grille de notation de manière consensuelle.

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

Cette unité est située sur le site de l'hôpital Paul Brousse. Elle est issue de deux équipes de l'Unité U602 auxquelles se sont adjoints des chercheurs isolés en provenance d'autres unités de recherche. Alors qu'un tel processus pouvait faire craindre une certaine balkanisation du potentiel de recherche, avec en particulier une difficulté à accéder à des



plateformes et autres plateaux techniques, le comité a au contraire noté l'excellente insertion de la demande dans un IFR de site, l'IFR89 de l'Institut André Lwoff, qui apparaît avoir un rôle

particulièrement structurant. De fait, certains chercheurs de la présente demande jouent un rôle important dans le fonctionnement de certains plateaux techniques de cet IFR (par exemple la plateforme de protéomique). De ce fait, l'insertion locale de la demande apparaît excellente.

Sur un plan plus large, la reconnaissance de l'équipe est attestée par l'obtention de financements compétitifs (ANR, ARC) la rédaction d'articles de revues dans des journaux internationaux, et des invitations dans des congrès internationaux. Cette reconnaissance est particulièrement marquée pour l'axe phare du laboratoire, centré sur l'étude des protéines membranaires de la famille des tétraspanines.

La visite a permis de mettre clairement en évidence l'intérêt du projet et son assise sur les expertises et le savoir-faire des membres du laboratoire qui sont attestés par les publications de très bon niveau acquises lors de la précédente période de contractualisation. En effet, la production scientifique de l'unité est de très bon niveau (publications dans J Biol Chem (3), J Cell Sci, (2) Mol Cell Proteomics, J. Immunol (2) ,J Cell Biol) et régulière. Les doctorants publient bien et poursuivent une activité de recherche post-thèse.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Axe 1. Tolérance des cellules hépatiques aux agressions chroniques et carcinogénèse.

Il s'agit d'un axe de recherche transversale, dont les points forts sont l'interface avec l'activité de transplantation et de chirurgie hépatique du site et la compétence reconnue des membres de l'équipe sur les facteurs génétiques et caractérisations transcriptomiques des cancers digestifs (publications dans Gastroenterology, J Clin Oncol, JAMA, Faseb J, Oncogene). Le projet gagnerait à rester centré sur cette expertise ; certains des aspects mécanistiques moléculaires qui ont été présentés, en particulier mitochondriaux, paraissent préliminaires et éloignés des spécificités fortes de l'équipe.

Axe 2. Compartimentation membranaire et régulation croisée au cours de la progression tumorale.

Cet axe a été jugé de très bon niveau. Il correspond au point fort de l'équipe acquis lors de la précédente contractualisation - sur les tétraspanines et la recherche de leurs interactions entre elles (toile des tétraspanines) et avec d'autres protéines membranaires. Il constitue et devra rester le noyau dur du projet dans son ensemble. En particulier, les travaux sur l'interaction entre les tétraspanines et la signalisation de type intégrine, et leur conséquence sur la motilité cellulaire, ont été perçus comme prometteurs.

Axe 3. L'axe métalloprotéases membranaires - EGFR dans la progression tumorale.

C'est un axe original, charnière, porté par un des nouveaux arrivants dans l'unité. Cet axe explore la régulation de la protéase ADAM10 dans la production d'EGF et dans le clivage du récepteur à l'EGF. Le laboratoire ayant montré une association d'ADAM10 avec les tétraspanines, l'interface avec l'axe 2 est évidente et fait partie des projets du laboratoire. Par ailleurs, vu le rôle connu de l'EGF dans les cancers hépatiques, l'interface avec l'axe 1 est évidente aussi. De ce fait, ce troisième axe devra continuer d'être supporté en interne pour permettre une réelle émergence. Il ne repose pas encore sur une liste de publications conséquente, mais le comité l'a perçu comme très prometteur.

Axe 4. Rôle de la glycosylation dans la progression tumorale.

Cet axe a porté jusqu'à présent sur l'étude des fucosyl transférases et des glycotopes de type Lewis, avec un accent particulier sur les corrélations entre prolifération cellulaire et expression des glycotopes Lewis, le projet proposé se situant dans la droite ligne de ces travaux. Cet axe gagnerait beaucoup à être davantage intégré aux aspects de compartimentation membranaires développés au sein des axes 2 et 3. En particulier, l'étude des protéines porteuses des glycosylations d'intérêt devrait constituer un objectif clair qui bénéficierait grandement de la compétence protéomique développée au sein de l'unité.



5 • Analyse de la vie de l'unité

Le candidat directeur possède sans aucun doute les qualités scientifiques et d'animation nécessaires à la direction de l'unité. Les entretiens avec les chercheurs et enseignants chercheurs (3 PUPH, 3 PH, 1 MCU, 2 DR INSERM, 1 DR CNRS, 1 CR INSERM et 1 CR CNRS, avec un total de 8 HDR) avec les ITA (1 IE, 2 TCH, 1 AJT et 1 AGT), ainsi qu'avec les étudiants (7 thésards, tous financés) et post-docs (1 contrat INSERM) ont révélé la très bonne cohésion et le dynamisme de l'unité. Par ailleurs, l'insertion dans un IFR particulièrement structurant est aussi un gage de réussite pour ce projet.

6 • Conclusions

L'avis global du comité d'experts, sur le bilan de l'unité, sur sa structuration et sur son projet scientifique, est très positif.

– Points forts :

Originalité thématique et faisabilité du projet.

Positionnement local et régional avec notamment les relations hospitalières.

Dynamisme et cohésion de l'unité.

Expertise scientifique des responsables d'axes dans leurs thèmes respectifs

Reconnaissance et charisme du directeur.

– Points à améliorer :

Améliorer le positionnement international, en particulier Européen. L'unité reste trop centrée sur un plan « franco-français » et gagnerait à être plus impliquée dans des collaborations internationales.

– Recommandations :

Il serait souhaitable que l'unité recrute des jeunes chercheurs.

L'axe 2 a été jugé de très bon niveau ; il constitue et devra rester le noyau dur du projet dans son ensemble.

L'axe 3 est original et charnière, il devra continuer d'être supporté en interne pour permettre une réelle émergence.

L'axe 1 est un axe de recherche transversale, dont les points forts sont l'interface avec l'activité de transplantation et de chirurgie hépatique du site, l'analyse des facteurs génétiques et les caractérisations transcriptomiques des cancers. Le projet gagnerait à rester centré sur cette expertise, certains des aspects mécanistiques moléculaires qui ont été présentés paraissant peu convaincants et éloignés des spécificités fortes de l'équipe.

L'axe 4 gagnerait à être davantage intégré aux aspects de compartimentation membranaires développés au sein des axes 2 et 3. En particulier, l'étude des protéines porteuses des glycosylations d'intérêt devrait constituer un objectif bien spécifique qui bénéficierait grandement de la compétence protéomique développée au sein de l'unité.

Réponses cellulaires au microenvironnement et cancer

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 20 mars 2009.

N/Réf. : 76/09/GCo/LM/LS

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2100012418

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le dix mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche « Réponse cellulaire au microenvironnement et cancer », 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.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de monsieur Eric RUBINSTEIN, Directeur de l'unité de recherche.

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

Guy COURRAZE
Président



PJ : Commentaires de Mr RUBINSTEIN

Demande d'unité mixte Inserm/Université Paris-Sud : Réponses cellulaires au microenvironnement et cancer

Le projet d'unité mixte Inserm/Université Paris-Sud que je porte (Réponses cellulaires au microenvironnement et cancer) a été évalué par un comité d'expert le 20 janvier 2009. Les chercheurs de l'unité et moi-même trouvons le rapport qui en est issu tout à fait pertinent. Nous souhaiterions cependant apporter quelques éclaircissements.

L'axe 3, intitulé « l'axe métalloprotéases membranaires/EGFR dans la progression tumorale » résulte de la volonté des membres issus des 2 équipes de l'unité UMR-S602 à l'origine de la demande de développer un projet commun utilisant les compétences complémentaires acquises au cours des dernières années. Il est à ce titre, comme l'a noté le comité, charnière. Mais, si le projet est porté par un chercheur nouvellement arrivé, plusieurs chercheurs issus des deux équipes contribuent de façon essentielle à la bonne réalisation de celui-ci. Il est par ailleurs basé sur deux publications de chacune des deux équipes dans JAMA et Journal of Immunology.

Pour ce qui est des interrogations du comité de visite sur l'opportunité des études mécanistiques présentées dans l'axe 1, il convient de remarquer que les données issues des approches globales, développées par les chercheurs de cet axe, amènent à rechercher des mécanismes intégrant l'abondance des informations obtenues et à les positionner par rapport à la thématique générale de l'unité. L'axe 3 est représentatif de cet effort mais d'autres voies méritent d'être explorées en s'appuyant soit sur les compétences internes à l'unité (et les différents groupes ont montré leur capacité à évoluer), soit sur des collaborations extérieures.

Nous avons détaillé dans le projet le positionnement international de l'unité. Le nombre de publications associant au moins un collaborateur étranger (souvent nord-américain), le taux de citations de nos articles ou l'organisation de deux conférences internationales en sont des indicateurs importants. Sur le plan européen, nos projets n'ont pas encore permis une participation à des PCRD. Cependant, l'évolution de nos thématiques devrait assurer une meilleure intégration de nos projets au niveau européen dans l'avenir.



Eric Rubinstein
DR2 Inserm