

P3H - Phosphorylation de protéines et pathologies humaines

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. P3H - Phosphorylation de protéines et pathologies humaines. 2013, Centre national de la recherche scientifique - CNRS. hceres-02032513

HAL Id: hceres-02032513

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032513>

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

Evaluation de l'AERES sur l'unité :

Phosphorylation de protéines et Pathologies Humaines

sous tutelle des

établissements et organismes :

Centre National de la Recherche Scientifique



Janvier 2013



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

Section des Unités de recherche

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des Unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glaudes



Notation

À l'issue des visites de la campagne d'évaluation 2012-2013, les présidents des comités d'experts, réunis par groupes disciplinaires, ont procédé à la notation des unités de recherche relevant de leur groupe (et, le cas échéant, des équipes internes de ces unités). Cette notation (A+, A, B, C) a porté sur chacun des six critères définis par l'AERES.

NN (non noté) associé à un critère indique que celui-ci est sans objet pour le cas particulier de cette unité ou de cette équipe.

Critère 1 - C1 : Production et qualité scientifiques ;

Critère 2 - C2 : Rayonnement et attractivité académique ;

Critère 3 - C3 : Interaction avec l'environnement social, économique et culturel ;

Critère 4 - C4 : Organisation et vie de l'unité (ou de l'équipe) ;

Critère 5 - C5 : Implication dans la formation par la recherche ;

Critère 6 - C6 : Stratégie et projet à cinq ans.

Dans le cadre de cette notation, l'unité de recherche concernée par ce rapport a obtenu les notes suivantes.

- Notation de l'unité : **Phosphorylation de protéines et Pathologies Humaines**

C1	C2	C3	C4	C5	C6
A	A	A+	NN	A	B



Rapport d'évaluation

Nom de l'unité : Phosphorylation de protéines et Pathologies Humaines

Acronyme de l'unité :

Label demandé : USR CNRS

N° actuel : USR CNRS 3151

Nom du directeur
(2012-2013) : M^{me} Sandrine RUCHAUD

Nom du porteur de projet
(2014-2018) : M^{me} Sandrine RUCHAUD

Membres du comité d'experts

Président : M. Serge ROCHE, INSERM, Montpellier

Experts :

- M. Yvan CANITROT, CNRS, Toulouse
- M^{me} Jacqueline CHERFILS, CNRS, Gif-sur-Yvette
- M. Jean-Luc GALZI, CNRS, Strasbourg, (représentant du CoNRS)
- M^{me} Guylène PAGE, Université de Poitiers, Poitiers

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Dominique JOB

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

M. Thierry GAUDE, CNRS



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité :

L'USR 3151 « Phosphorylation de protéines et Pathologies Humaines » a été créée il y a 4 ans suite à la fusion de l'unité de service UPS2682 du CNRS et de l'UMR7150. Elle est localisée à Roscoff, et constitue l'une des unités porteuses de la FR2424 (Station Biologique de Roscoff (SBR)) qui comprend 3 autres unités de recherche. En juillet 2011, le directeur du laboratoire a quitté ses fonctions pour se consacrer à temps plein à la direction de l'entreprise de biotechnologie ManRos Therapeutics, entreprise dont il est co-fondateur. Le porteur du projet de l'USR3151, recruté au CNRS en 2010, a donc repris en urgence la direction du laboratoire cette année là et a réorienté l'activité de la plateforme de criblage vers de nouveaux projets impliquant les chercheurs de l'unité pour éviter un empiètement avec les projets développés par la société de biotechnologie.

Équipe de Direction :

M^{me} Sandrine RUCHAUD

Nomenclature AERES :

SVE1_LS3

Effectifs de l'unité :

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014	2014-2018 Nombre de produisant du projet
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	0	0	0
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	3	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	5	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	0	0	0
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	6	1	0
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	3	0
TOTAL N1 à N6	16	12	6
Taux de producteurs	100,00 %		



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2012	Nombre au 01/01/2014
Doctorants	4	
Thèses soutenues	6	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	2	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3



2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liées au contexte :

- solide expertise dans le développement d'inhibiteurs de kinases de type cdk,
- collection de composés marins à fort potentiel thérapeutique,
- environnement local porteur aussi bien dans la recherche fondamentale et translationnelle que dans la formation,
- expertise solide dans le domaine du cycle cellulaire.

Points à améliorer et risques liés au contexte :

- missions de la plateforme mal définies,
- plateforme ne répondant plus aux standards requis,
- manque d'interaction avec l'environnement local,
- projets peu focalisés pour le nombre de chercheurs de l'unité,
- menace de conflit d'intérêt avec la société Manros Therapeutics.

Recommandations :

- redéfinir les missions et mettre la plateforme en perspective par rapport aux plateformes existantes,
- standardisation de la plateforme,
- marinisation de la collection de composés moléculaires et mise en réseau des plateformes existantes sur le campus,
- focalisation sur les projets les plus porteurs,
- relation avec la société Manros Therapeutics à clarifier.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'USR 3151 « Phosphorylation de protéines et Pathologies Humaines » présente une production scientifique très significative et de bonne qualité scientifique dans son ensemble. L'activité de recherche propre a donné lieu à une production scientifique abondante, mais pour laquelle seules 25 publications associent au moins 2 membres de l'unité. Les résultats majeurs du laboratoire ont été publiés dans de bons journaux de biologie : 3 *Cancer Res* (IF 7,9), 2 *Oncogene* (IF 6,4) et 1 *FASEB J* (IF 5,7) ; cependant, on peut regretter l'absence de publications dans des journaux de plus haut facteur d'impact. La plupart des autres publications sont issues de collaborations, ce qui témoigne de l'attractivité du savoir-faire de la structure. Suite à l'arrivée de nouveaux chercheurs et la prise de fonction du nouveau directeur du laboratoire, l'activité de recherche s'est recentrée sur des problématiques de biologie cellulaire fondamentale. Le nouveau directeur témoigne d'une expérience de recherche fondamentale en biologie cellulaire de haut niveau, comme l'atteste ses récentes publications avant son arrivée, dont 1 *J Cell Biol* (IF 9,5) et 1 *PNAS* (IF 9,7). Ses travaux récents ont donné lieu à des résultats originaux de haut à très haut niveau dans le domaine du cycle cellulaire et qui devraient être publiés rapidement dans les meilleurs journaux de biologie cellulaire. Enfin l'activité de recherche de la structure a permis le dépôt de 4 brevets, ce qui démontre une très bonne activité de valorisation.

En ce qui concerne la plateforme, elle a donné lieu à 43 publications, entre autres reliées à la caractérisation d'inhibiteurs de kinases de type CDK (« Cyclin-Dependent Kinase ») à activité anticancéreuse et à activité neuroprotectrice. La majorité de ces publications étant le fruit de collaborations avec des chimistes, celles-ci sont principalement publiées dans des journaux spécialisés de chimie. Cependant, elle a donné lieu à 9 publications principales dans de bons journaux de biologie, dont 1 *Cancer Res* (IF 7,9), 1 *Oncogene* (IF 6,4) et 1 *Mol Cancer Therap* (IF 5,2). Comme l'activité de recherche propre, on peut regretter l'absence de publications phares dans des journaux de plus haut facteur d'impact. Enfin, il faut ajouter à ces publications le dépôt de 10 brevets, qui témoigne d'une très bonne activité de valorisation.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement de l'USR dans son ensemble est très significatif au niveau national et significatif au niveau international. Cependant, ce rayonnement est largement associé à l'ancien directeur (2007-2011) qui a reçu de nombreux prix français et étrangers dont le prix Emile Jungfleish de l'Académie des Sciences en 2009. Il a également été invité à de nombreux congrès nationaux et internationaux. Le nouveau directeur, depuis son arrivée, a reçu quelques invitations nationales et internationales et un autre membre de l'USR est régulièrement invité dans des manifestations nationales et internationales. L'entité a su être attractive puisqu'elle a recruté 3 chercheurs de bon niveau ainsi qu'un ITA. L'entité a également montré une bonne capacité à lever des fonds sur des programmes régionaux et locaux (Ligue contre le Cancer, ARC, région Bretagne). Elle est également partenaire de programmes nationaux (ANR, INCA, Oceanomics,...). Ce dernier est un projet porté par les investissements d'Avenir dans lequel l'USR est leader du work-package « Innovation platform for plankton screening for active compounds and metabolites ». Le comité note également que l'USR est coordinatrice du projet INCA GLIOMER en cours. Le nombre de collaborations très important témoigne de la visibilité de la structure et de la qualité de ses compétences dans le domaine de la caractérisation d'inhibiteurs de kinases. L'attractivité académique est également bonne dans son ensemble puisqu'elle s'est concrétisée, entre autres, par l'organisation d'un EMBO workshop et d'un symposium international. Plusieurs membres de l'unité ont participé à l'organisation des différentes manifestations.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'impact économique et culturel du laboratoire est remarquable pour la taille de la structure de recherche. L'impact économique est justifié tout d'abord par la découverte de la roscovitine, une purine initialement découverte comme inhibiteur de la croissance des embryons d'oursin, ciblant un membre de la famille de kinases cycline-dépendante. Ce composé, et d'autres découverts dans le laboratoire (finisterine, leucettines, perharidines, meriolines ...) ont trouvé une application dans le traitement du cancer et ont fait l'objet de dépôts de 14 brevets dans la période considérée. Le succès du développement des produits du laboratoire a conduit l'ancien directeur de la structure à fonder une société, ManRos Therapeutics. Pour l'ensemble des brevets déposés par le laboratoire au nom du CNRS, 14 font l'objet de licences exploitées par plusieurs sociétés françaises et étrangères. Ces licences sont à présent rémunératrices pour le laboratoire, ce qui est suffisamment rare pour être mentionné et prouve l'impact du travail réalisé dans le secteur économique. Le développement en phase clinique IIb de la roscovitine est assuré par la société Cyclacel.



L'impact social du laboratoire est largement justifié par le développement d'un projet culturel original et innovant, le Jardin des Plantes Anti-Cancéreuses (JPAC), dans lequel plusieurs membres du laboratoire sont actifs. Il s'agit d'un jardin, implanté à St Pol de Léon, ouvert au public en 2013, et destiné à présenter de manière pédagogique et ludique les plantes utiles dans le traitement du cancer. Une association comptant des membres du laboratoire, assure aujourd'hui le développement du jardin, ainsi que l'édition d'un journal du JPAC. Ce jardin est actuellement toujours en construction.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

Ce critère n'a pas été évalué par le comité à cause de la prise de fonction récente du nouveau porteur de projet (18 mois). Le comité a noté de nombreuses faiblesses dans la gouvernance de l'ancienne direction. Ce point s'est confirmé lors de l'entretien avec le personnel où un manque de communication interne a été noté (absence de conseil de laboratoire régulier, défaut de valorisation des ITA). Le comité a également observé la faiblesse des interactions avec les autres unités présentes au sein de la SBR sous l'ancienne direction. Enfin, la transition entre les 2 directions a été gérée dans l'urgence et n'a pas été optimale pour faciliter la tâche du nouveau directeur. Cette gouvernance s'est améliorée de manière très significative depuis la prise de fonction de la nouvelle direction qui a mis en place des outils de communication interne et des instances de décision très transparentes. Elle prend soin par ailleurs de mieux valoriser les personnels de manière générale. La nouvelle direction, appuyée par les personnels de l'unité exprime par ailleurs un vif désir d'intégration de l'entité dans la SBR. Enfin, le comité note que la nouvelle direction est fragilisée par l'absence de soutien humain à mi-temps pour la gestion du laboratoire. Une stratégie impliquant la SBR et/ou l'organisme de tutelle devra être mise en place pour répondre à ce besoin.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'implication de l'USR dans la formation par la recherche est bonne dans son ensemble. Durant le dernier contrat, le laboratoire a accueilli 12 étudiants en Master 2R et 10 en thèse. Les thèses étaient majoritairement financées par des subventions de la collectivité territoriale. Le laboratoire n'a cependant accueilli que trois post-doctorants, dont les contrats s'achèveront fin 2013. L'unité de recherche peine à recruter de nouveaux étudiants de thèse et post-doctorants ces deux dernières années. Cette faiblesse est sans doute associée à l'isolement géographique et à un manque de visibilité au sein des universités partenaires. Une stratégie devra être mise en place pour favoriser une meilleure interaction entre la structure, la SBR et l'université (partenariat de cotutelle par exemple).

La formation des étudiants du laboratoire est satisfaisante dans son ensemble : participation à des publications, participation à un congrès international pour leur permettre de trouver un stage postdoctoral, participation à des formations spécifiques au cours du stage doctoral, rendez-vous réguliers avec leur encadrant, interaction avec les autres thésards de la Station Biologique à travers l'association des étudiants en thèse. Enfin, on peut noter une participation satisfaisante des chercheurs à la formation en M2R entre 2007 et 2011 (17H30 de cours comptabilisées). Cependant le comité note qu'une participation plus importante de l'USR aux masters des différentes universités partenaires permettrait d'améliorer de manière significative le recrutement de jeunes doctorants.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet s'articule sur deux volets : un projet de recherche fondamentale en biologie cellulaire de protéine kinases, animé par les 3 chercheurs de l'unité (un CNRS et deux INSERM), et une structure de criblage d'inhibiteurs de kinases, placée sous la responsabilité d'un ingénieur de recherche CNRS (4 ingénieurs permanents).

Le projet de recherche concerne les fonctions et les régulations cellulaires de diverses kinases du cycle cellulaire de mammifères et de parasites, thématiques que les trois chercheurs ont importées dans l'unité entre 2007 et 2011 à l'occasion de leur recrutement ou mobilité. Il s'appuie sur un beau corpus d'expertises et concerne des kinases d'intérêt potentiel ou reconnu en santé humaine. Cependant, ces projets sont globalement hétérogènes et dispersés rapportés à la force de frappe de l'unité, et appellent un effort de focalisation. Deux des thématiques (kinases de type Aurora et CDK) peuvent constituer des options pertinentes pour ce recentrage, ayant produit des résultats significatifs susceptibles chacun de déboucher prochainement sur une première publication de bon à très bon niveau. Tous ces projets envisagent un volet de criblage d'inhibiteurs, dont la mise en œuvre « post-criblage » devra être mieux élaborée pour en faire, le cas échéant, un objectif prioritaire.



La structure de criblage d'inhibiteurs de kinase est une structure historique de l'unité. Dans les faits, il ne s'agit pas d'une plateforme au sens classique, en ce qu'elle ne propose pas de prestations (en dehors de la société MansRos Therapeutics) et n'a fonctionné qu'en collaborations ou en interne jusqu'à ce jour. Le porteur du projet a clairement pris conscience que cette structure doit être significativement revisitée pour répondre aux standards du domaine: chimiothèque et ciblothèque à enrichir et surtout à « mariniser » pour renforcer sa spécificité, une modernisation des tests de criblage et probablement une capacité à diversifier les réactions à cribler, un changement d'organisation inspiré d'une démarche qualité susceptible d'en faire une véritable plateforme ouverte à la communauté. Seul le dernier aspect est actuellement en cours de mise en œuvre. L'intérêt et la reconnaissance de l'un des chercheurs de l'unité dans le domaine des inhibiteurs d'interactions protéine-protéine en fait une option innovante qui pourrait éventuellement être explorée. La structure est bien dotée en personnels ITA CNRS, ce qui devrait constituer un formidable atout à cette mutation et devra être accompagnée d'une politique de formation bien ciblée. Une feuille de route rigoureuse, ambitieuse et réaliste, reste à établir sous la responsabilité de la nouvelle direction de l'unité, en initiant et amplifiant les synergies avec les autres services/plates-formes de la Station Biologique.

Le comité constate enfin une discontinuité d'objectifs (recherche fondamentale versus criblage d'inhibiteurs) et de méthodologie (biologie cellulaire versus enzymologie in vitro) entre les projets de recherche et la structure de criblage. Cet état de fait risque d'évoluer très vite vers un manque de lisibilité et de cohérence. La nouvelle direction de l'unité devra donc poursuivre ses efforts, déjà clairement engagés, pour faire émerger un projet mettant en valeur ses spécificités, en particulier dans le contexte de meilleures interactions avec la Station Biologique. Tout en veillant à capitaliser sur les forces historiques de l'unité, elle ne devra pas hésiter à programmer un renouvellement de ses objectifs et de son organisation là où cela s'avèrera nécessaire.

L'amélioration des performances de la plateforme, sa standardisation et l'affirmation de sa spécificité, prendront en compte plusieurs éléments dont, l'établissement d'un catalogue des prestations avec tarification selon les règles des tutelles, la mise en place d'une démarche qualité permettant de gérer les questions de traçabilité (des chimiothèques et ciblothèques, des instruments, des méthodes) et celle d'un comité de pilotage destiné à sélectionner les projets entrant sur la plateforme et faire de la prospective. Sans remettre en cause les collaborations actuelles efficaces, la plateforme devrait se doter de compétences additionnelles, en particulier en chimie des substances naturelles afin d'asseoir sa spécificité marine sur une expertise interne et une maîtrise de la chaîne de valeur. La modernisation du plateau technique de biochimie exploité pour la préparation des cibles rendra la gestion de la ciblothèque plus efficace.



4 • Déroulement de la visite

Dates de la visite :

Début : 10 janvier 2013 à 13h30

Fin : 11 janvier 2013 à 15h00

Lieu de la visite : Hôtel de France, CNRS, Roscoff, France

Institution : CNRS

Déroulement ou programme de visite :

Le 10 janvier 2013

- 12h00 - 13h15 : Repas (comité de visite)
- 13h30 - 14h00 : Réunion huis clos du comité, Présentation de l'AERES par son délégué scientifique
- 14h15 - 14h30 : Début réunion plénière, tour de table
- 14h30 - 15h10 : Présentation du bilan et du projet de l'unité par son directeur
- 15h10 - 15h30 : Questions au directeur de l'unité
- 15h30 - 15h50 : Pause/ Débriefing du comité
- 15h50 - 16h50 : Présentation/visite de la Plateforme de criblage
- 16h50 - 17h30 : Bilan/projet chercheur
- 17h30 - 18h10 : Bilan/projet chercheur
- 18h10 - 18h50 : Bilan/projet chercheur
- 18h50 - 19h10 : Débriefing comité

Le 11 janvier 2013

- 8h30 - 9h00 : Rencontre du comité avec les chercheurs
- 9h00 - 9h30 : Rencontre du comité avec les personnels techniques
- 9h30 - 10h00 : Rencontre du comité avec les jeunes chercheurs
- 10h00 - 10h20 : Pause/Débriefing comité
- 10h20 - 11h00 : Rencontre du comité avec les Tutelles (huis clos)
- 11h00 - 11h20 : Rencontre du comité avec le directeur de la SBR
- 11h20 - 12h00 : Rencontre du comité avec le directeur d'unité
- 12h00 : Fin de la visite
- 12h00 - 13h00 : Repas
- 13h00 - 15h00 : Réunion huis clos du comité / Préparation du rapport



5 • Statistiques par domaine : SVE au 10/06/2013

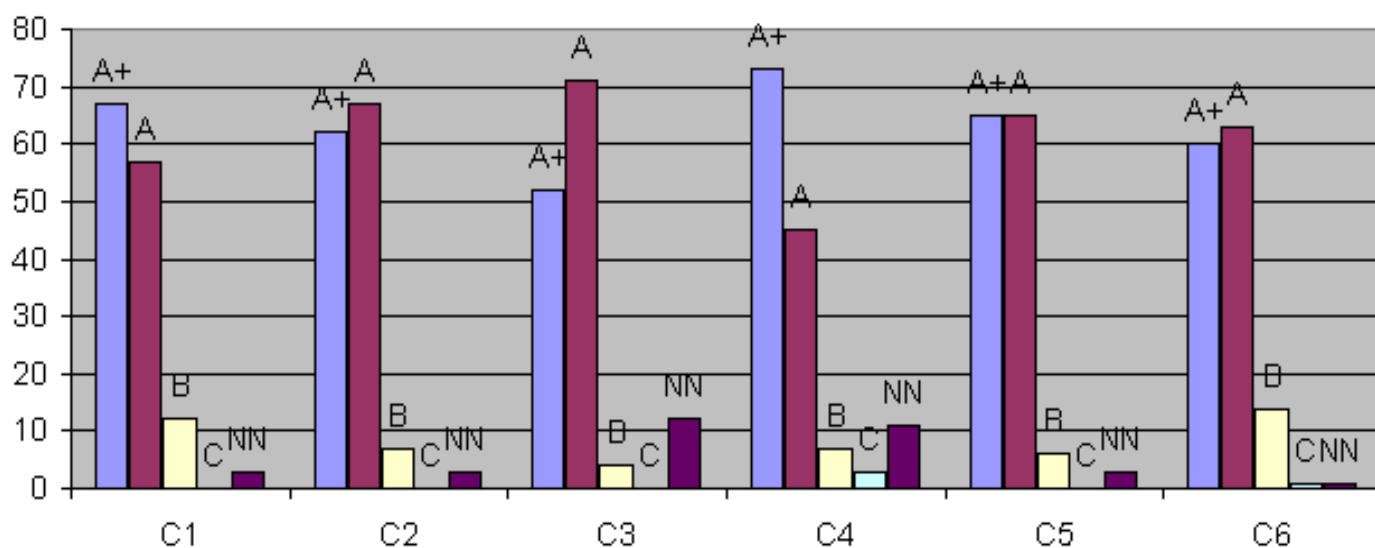
Notes

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	67	62	52	73	65	60
A	57	67	71	45	65	63
B	12	7	4	7	6	14
C	0	0	0	3	0	1
Non Noté	3	3	12	11	3	1

Pourcentages

Critères	C1 Qualité scientifique et production	C2 Rayonnement et attractivité académiques	C3 Relations avec l'environnement social, économique et culturel	C4 Organisation et vie de l'entité	C5 Implication dans la formation par la recherche	C6 Stratégie et projet à cinq ans
A+	48%	45%	37%	53%	47%	43%
A	41%	48%	51%	32%	47%	45%
B	9%	5%	3%	5%	4%	10%
C	0%	0%	0%	2%	0%	1%
Non Noté	2%	2%	9%	8%	2%	1%

Domaine SVE - Répartition des notes par critère





6 • Observations générales des tutelles



CNRS UPMC

Station Biologique
Roscoff

Roscoff, le 16 avril 2013

CNRS USR 3151

Phosphorylation des Protéines et Pathologies Humaines

Station Biologique

Place Georges Teissier

29680 ROSCOFF

Tel. +33 (0)2.98.29.23.09

Fax. +33 (0)2 98 29 25 26

E-mail: sruchaud@sb-roscoff.fr

Objet : **Réponse de l'unité**

Commentaires de portée générale :

Tout d'abord, nous tenons à remercier les membres du comité AERES d'avoir pris le temps d'évaluer notre structure ainsi que pour leurs remarques et leurs commentaires constructifs.

Nous apprécions les points positifs relevés dans le rapport du comité sur l'expertise et le potentiel de notre Unité qui nous encouragent à les développer et les exploiter davantage au cours de ce nouvel exercice.

Nous avons pris en compte les recommandations du comité concernant la plateforme qui nous encourage à poursuivre la mise en place de normes qualité nécessaire à son développement dans une optique de standardisation. Tout en suivant ces recommandations et en clarifiant ses missions, nous souhaitons trouver, pour notre plateforme, un équilibre entre un mode de travail collaboratif et un mode de prestation de services sachant qu'une exclusivité sur la deuxième option serait quasi stérile en termes de publications et de dépôt de brevets pour le CNRS.

Nous sommes conscients de la nécessité d'une intégration plus marquée dans notre environnement local et continuerons à œuvrer dans ce sens. Par ailleurs, nous serons attentifs à la focalisation de nos projets.

Nous souhaitons préciser dans la partie « appréciation sur la production et la qualité scientifiques de l'Unité » que l'activité de la plateforme fait intégralement partie de l'activité de l'équipe et, à ce titre, sa production scientifique également. L'Unité est à l'origine de 85 publications parmi lesquelles 68 (25 issues de l'activité de recherche propre et 43 de la plateforme en lien avec les projets de recherche) associent au moins 2 membres de l'Unité. A cela s'ajoute la production scientifique hors Unité des chercheurs arrivés au cours de la période considérée. Ainsi, sur l'exercice considéré, 113 publications sont issues des membres de l'équipe. Ces publications ont été accompagnées, sur le même exercice, de 14 brevets déposés au nom du CNRS et dont les membres de l'équipe sont signataires.

Sandrine Ruchaud
CNRS USR3151