



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Laboratoire de Physiologie cellulaire

PhyCell

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université de Lille1- Sciences et Technologies - USTL

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM



Février 2014



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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3
novembre 2006¹,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section
des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Marc MOREAU, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.
Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Laboratoire de Physiologie cellulaire
Acronyme de l'unité :	PhyCell
Label demandé :	UMR INSERM
N° actuel :	U1003
Nom du directeur (2013-2014) :	M ^{me} Natalia PREVERSKAYA
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M ^{me} Natalia PREVERSKAYA

Membres du comité d'experts

Président : M. Marc MOREAU, CNRS, Toulouse

Experts :

- M^{me} Lucette PELLETIER, INSERM, Toulouse
- M. Olivier ROHR, Strasbourg (représentant du CNU)
- M. Ronald ROOK, Trangene, Strasbourg
- M^{me} Annie SCHMID-ALLIANA, INSERM, Nice (représentante des CSS INSERM)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jacques HAIECH

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

M. Philippe ROLLET, Université Lille 1

M. Judith MUNOZ SANCHEZ, INSERM



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le recrutement en 1996 de la porteuse du projet par l'Université de Lille 1 a initié un projet de recherche sur le signal calcium et le cancer de la prostate. L'unité s'est spécialisée sur le rôle des canaux calciques dans le développement des cancers (oncocanalopathies).

De 2002 à 2005, l'équipe a été labellisée par l'INSERM en tant qu'EMI 0228. En 2006, l'équipe a été reconnue par l'INSERM comme une unité monothématique U800 puis reconduite en 2009 (U1003).

Des liens ont été tissés avec une équipe de cliniciens de l'Institut Catholique de Lille qui sont maintenant sur le profil de l'unité.

L'unité est localisée à l'Université de Lille 1 et occupe environ 900 m².

Équipe de direction

L'unité est une unité monothématique dirigée depuis sa labellisation par l'INSERM par la porteuse du projet.

Nomenclature AERES

SVE1_LS4

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	8	10
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	8	10
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	9	9
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	28	32

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	6	
Thèses soutenues	8	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	6	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	8

2 • Appréciation sur l'unité

Points forts et possibilités liés au contexte

L'unité structurée en mono équipe a su maîtriser tous les atouts de la réussite, avec des thématiques originales, de bonnes ressources humaines, des compétences reconnues, de nombreuses publications de fort impact, un financement important, une visibilité nationale et internationale importante (réseaux régionaux, Labex, ANR, Marie Curie...) des partenariats industriels et une valorisation sous forme de dépôts de brevets.

Points faibles et risques liés au contexte

Le fonctionnement en mono-équipe est actuellement satisfaisant pour l'ensemble du personnel tant du point de vue humain que du point de vue de la qualité et de la productivité scientifiques ainsi que des financements. A terme ce mode de fonctionnement pourrait ne pas faciliter l'émergence de jeunes chercheurs. Cependant si des groupes s'individualisent le fonctionnement actuel concernant les métiers et expertises sera à adapter

Recommandations

L'équipe est bien visible au niveau de la recherche fondamentale et gagnerait sûrement à développer et renforcer un axe d'études translationnelles afin d'encourager à développer les collaborations industrielles.

Plusieurs jeunes chercheurs commencent à développer une certaine autonomie et le comité encourage l'émergence de ceux-ci.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité constituée en mono équipe développe 4 axes de recherche complémentaires bénéficiant des savoir-faire de chacun des membres. La question principale concerne rôle des canaux calciques SOC et TRP dans l'agressivité des cancers de la prostate.

Axe 1 : Etude des mécanismes ioniques impliqués dans les résistances aux chimiothérapies

Cet axe de recherche a pour objectif de comprendre le fonctionnement, la régulation et l'influence des canaux calciques de type SOC (constitués uniquement d'ORAI1) dans le cadre de la régulation de l'apoptose. Une entrée de Ca^{2+} indépendante des SOC provient de canaux formés par les sous unités ORAI1 et ORAI3 et activés par l'Acide arachidonique (AA). L'AA faciliterait ainsi la prolifération des cellules cancéreuses. Une modification de l'équilibre des hétéromères ORAI1 ORAI3 entraîne une inhibition de l'entrée de Ca^{2+} dépendant des SOC et une résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses ainsi qu'une augmentation de la prolifération indépendante des SOC. Ces travaux originaux ont été publiés dans de bons journaux (Plos One, FASEB J, avec une publication dans Cancer Cell en révision et un brevet est déposé).

Cette thématique est l'un des socles fondateurs de l'unité. Elle contribue significativement à l'excellence de la production du laboratoire et à sa visibilité internationale. C'est un thème particulièrement structurant de par sa reconnaissance dans les programmes d'excellence nationaux et internationaux (Labex, Marie Curie ...). La qualité et l'originalité de ce projet pourrait contribuer à l'émergence du jeune chercheur qui en prend le leadership.

Axe 2 : Rôle des canaux TRP dans la migration cellulaire pendant la progression tumorale et l'angiogenèse

Ce travail concerne essentiellement le rôle du canal TRPM8. Son expression dépend des androgènes. Son rôle est complexe et modulé pendant la carcinogenèse. L'activation de TRPM8 inhibe la migration cellulaire. Plusieurs facteurs régulent l'activité de TRPM8, la PSA qui active le canal et les protéines partenaires du canal (TCAFs) et RAP1. Pour cette dernière protéine partenaire le mécanisme d'action avec TRPM8 est en cours d'étude.

L'unité a découvert des formes courtes de TRPM8 pouvant former des canaux intracellulaires (publications dans J Clin Invest, J Biol Chem). Ceci a permis la génération de souris TRPM8 KO. L'étude des mécanismes de régulation de TRPM8 a été largement publiée (J Gen Physiol, J Biol Chem, J Cell Science, Oncogene, Cell reports). TRPM8 pourrait constituer un marqueur pronostic potentiel du cancer prostatique (brevet en cours de dépôt).

Ces travaux vont conduire à caractériser plus avant les mécanismes moléculaires de l'action de TRPM8 en particulier l'action des intégrines et de Rap1 dans la régulation de TRPM8. Cet aspect constitue un second axe fort du laboratoire qui semble relativement prometteur en termes de retombées finalisées. La souris TRPM8 KO mérite certainement d'être exploitée de manière plus soutenue. A terme cette thématique devrait permettre l'émergence d'un chercheur.

Axe 3 : Impact des facteurs environnementaux sur la progression des cancers de la prostate humaine : implication des canaux ioniques.

Le projet a pour objectif de définir le rôle des canaux et des flux calciques dans le cadre des régulations, par des toxiques environnementaux, lors de la croissance, la différenciation, l'apoptose et la migration des cellules cancéreuses de la prostate. Les résultats suggèrent que des molécules comme le Trichlosan et le Bisphénol A peuvent moduler la perméabilité des canaux calciques mais aussi leur expression. L'exposition à ces facteurs environnementaux serait donc fortement délétère pour les patients déjà atteints de cancer de la prostate.

Initié en 2009, ce thème est encore en émergence dans l'unité. Ce projet répond à des questionnements d'actualité, mais la production scientifique dans ce domaine n'est pas encore au niveau des canons de cette unité de recherche. Le responsable devra donc faire la démonstration de sa capacité à faire émerger la thématique dans ce laboratoire où l'excellence est la norme.



Axe 4 : Rôle des canaux perméables au calcium dans l'homéostasie de la peau humaine.

Le projet décrit des observations fondamentales et a montré le rôle clé d'ORAI1 dans le maintien des kératinocytes dans un état indifférencié ainsi que dans leur prolifération et leur migration. Ce projet a donné lieu à une publication dans PNAS en collaboration avec le groupe d'Anjana Rao à San Diego et a permis à l'équipe d'être identifiée par les laboratoires pharmaceutiques Pierre Fabre et Johnson & Johnson. Les retombées quant aux indications cliniques potentielles, à ce stade, sont moins évidentes. Ce projet est toutefois un bon exemple de collaboration entre la recherche académique et le secteur industriel.

Ceci peut permettre au laboratoire de mieux saisir les critères et besoins nécessaires au développement clinique/commercial de molécules et peut impacter favorablement, à long terme, sur d'autres projets. Ce projet permet un financement intéressant. L'interprétation des résultats doit être faite avec précaution puisqu'il ne s'agit que de corrélations. Le comité d'experts pense que l'utilisation et le développement de souris présentant une déficience génétique conditionnelle pour la peau serait un atout. Le comité d'experts pense également qu'il serait important de développer un axe « immunologie » dans ce projet (et les autres).

Autres aspects

Un autre rôle important joué par les canaux Ca^{2+} a été développé lors de l'exposé introductif par la directrice du laboratoire.

Les canaux TRPV6 et TRPV2, de la famille des TRP ont des effets délétères dans le cancer de la prostate. TRPV6 a un potentiel oncogénique in vivo ce qui en ferait une cible thérapeutique dans les stades tardifs de cancer de la prostate. Ce travail a fait l'objet de plusieurs publications (publications dans Oncogene, Plos One...) et continue à évoluer (une publication dans PNAS en révision). TRPV2 confère aux tumeurs prostatiques un phénotype agressif leur permettant de migrer (plusieurs articles dont deux dans Cancer Res, une dans Plos One et un brevet en 2011).

Le canal $Ca_v3.2$, est un canal calcique de type T qui régule la sécrétion des facteurs mitogènes dans les cellules cancéreuses. La sous-unité auxiliaire $\alpha 2\delta 2$, peut s'associer avec les canaux Ca_v et accélérerait la croissance tumorale. La détection de la forme soluble de cette sous-unité dans les fluides biologiques pourrait être un marqueur pronostic ou diagnostic des cancers de la prostate (brevet déposé en novembre 2013).

L'antigène spécifique de la prostate (PSA) est utilisé de manière intensive mais ne renseigne pas dans le détail sur les différents stades de la pathologie. Cet aspect pose le problème des marqueurs pronostiques ou diagnostiques des différents stades du cancer de la prostate. Les canaux ioniques pourraient ainsi jouer le rôle de biomarqueurs.

L'équipe a une solide expertise dans la physiopathologie des canaux ioniques, reconnue internationalement comme en témoignent le nombre et la qualité des publications :

30 articles originaux dont 29 indexés (IF moyen :5) dans de bons (PlosOne, J Cell Sci, Faseb J, J Biol Chem, Cell Death Dis) à très bons journaux (PNAS, Cancer Research, Oncogene, Hepatology)

12 articles de revues dont 10 indexés dans d'excellents et très bons journaux (Trends Mol Med, Br J Pharmacology, Nat Rev Urol, Nat Rev Cancer...)

9 publications en collaboration dans de très bons journaux dont 2 PNAS.

16 publications dans le cadre de congrès nationaux et internationaux

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le laboratoire participe intensivement à des réseaux internationaux et nationaux.

Au niveau international

Dans le cadre du FP7, l'unité est un des organisateurs du réseau IonTraC. Ce réseau a obtenu le soutien européen Marie Curie. Le rôle de ce réseau est de développer des échanges scientifiques et méthodologiques entre les partenaires et de participer à la formation des jeunes chercheurs. Le laboratoire a ainsi obtenu un soutien financier pour un doctorant et un post doctorant.

Le laboratoire coordonne un projet européen (INTAS) et participe activement au programme Erasmus Mundus.



Au niveau national

Le laboratoire est membre du LabEx *Ion channel and therapeutics* (ICST) et a coordonné un projet INCA et une ANR. Un membre du laboratoire est directeur du projet national concernant les facteurs environnementaux et le cancer de la prostate.

Au niveau régional le laboratoire est aussi impliqué dans les réseaux de recherche sur le cancer (Oncolille).

Les collaborations issues de la participation aux réseaux ont été très bénéfiques pour l'unité.

Le laboratoire est depuis 2004, sans interruption, labellisé par la ligue nationale contre le cancer et a été reconnu *laboratoire emblématique de l'INSERM*.

Dans la période examinée, la directrice de l'unité a été co-organisatrice de 4 rencontres internationales et les membres de l'unité ont participé à :

26 conférences sur invitations dont 24 dans des congrès internationaux et notamment une 'Gordon Conférence' ;

15 participations à des congrès dont 5 internationaux ;

27 communications affichées à des congrès dont 15 internationaux.

Les membres du laboratoire participent activement comme experts pour les financements internationaux (NIH, Human Frontiers, Europe FP6, FP7, Wellcome trust, INCA, ANR etc..) ainsi que pour de nombreux journaux scientifiques. Les membres du laboratoire sont présents dans de nombreux comités scientifiques nationaux et internationaux.

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

L'unité est bien impliquée dans des associations de patients au niveau régional et national. Elle est active au niveau de l'enseignement. Il semble assez simple de recruter des étudiants, enseignants et chercheurs. L'équipe est bien visible au niveau de la recherche fondamentale et gagnerait sûrement à développer et renforcer un axe d'études translationnelles. Davantage d'aide provenant d'un organisme tel qu'une Société d'Accélération du Transfert de Technologies (SATT) pour valoriser les travaux de l'équipe donnerait une meilleure visibilité des résultats auprès de sociétés privées. Actuellement, les collaborations avec les laboratoires pharmaceutiques ont été établies soit à travers les publications de l'équipe (Johnson & Johnson) soit par une démarche pro active de l'équipe (Bayer).

L'unité participe au développement d'outils accessibles au niveau régional au niveau de la plateforme d'imagerie et de celle d'électrophysiologie automatisée.

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

L'ensemble du personnel semble satisfait du fonctionnement de l'équipe, tant d'un point de vue humain que de la qualité et de la productivité scientifique. Les plans de carrière sont définis et une évolution vers une unité pluri-équipe est envisagée. La structure est plutôt constituée par métiers/expertises auxquels font appel les projets. Ceci offre une flexibilité et une certaine efficacité mais le comité pose la question de la possibilité d'évolution des chercheurs au sein d'une telle structure.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les enseignants-chercheurs du laboratoire effectuent leur service dans l'UFR des Sciences de la vie de l'Université de Lille 1. Ils assurent leurs enseignements du L1 au M2 et contribuent à l'organisation des enseignements de par la prise de responsabilité de modules en Licence et Master. De même, l'unité contribue à la formation par la recherche en proposant des stages pour les étudiants de Master mais aussi de DUT ou de BTS.

Le laboratoire a une forte activité de formation de doctorants. Leurs financements sont essentiellement assurés par des fonds obtenus par l'unité (ARC, Ligue, Marie Curie...). Huit thèses ont été soutenues sur la période évaluée (2008-2013) et 6 doctorats sont en cours (Ecole doctorale N°446 Biologie Santé de Lille). On notera deux doctorats en co-tutelle avec une équipe danoise et une équipe italienne. Le suivi des étudiants est assuré au quotidien par leur directeur de thèse. Ils contribuent aux réunions de laboratoire hebdomadaires, effectuent des missions dans des laboratoires étrangers et participent à des congrès.



Cette unité de recherche assure donc parfaitement sa mission de formation à la recherche par la recherche.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Trois grands objectifs sont proposés : Exploiter les concepts thérapeutiques de diagnostic des oncocanalopathies prostatiques, comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels les canaux ioniques contrôlant l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et l'initiation, la progression et la résistance aux thérapies des cancers (prostate, pancréas).

Une partie de ces projets est en continuité avec les axes développés et en particulier les axes 1 et 2. Les bases ont été posées et actuellement il va être possible d'envisager au niveau moléculaire le rôle des canaux Ca^{2+} dans la progression et l'agressivité des tumeurs et dans la résistance aux chimiothérapies, le développement de nouveaux outils pharmacologiques et l'utilisation des canaux Ca^{2+} comme biomarqueurs de l'évolution des cancers.

Forces

L'unité développe ses projets en allant chercher les méthodes, techniques et modèles dont elle a besoin pour répondre à ses questions. Les expertises complémentaires des personnels permettent d'impulser une synergie dans les axes de recherche. Tous les projets en cours sont financés. Il existe un bon équilibre entre recherche académique et recherche finalisée.

Les projets envisagés sont réalisables pour la plupart, dans la mesure où les ressources humaines existent, qu'il ne semble pas avoir de difficultés pour recruter les étudiants et les stagiaires post doctoraux et que l'équipement technique du laboratoire est de très bonne qualité.

Faiblesses

Le comité d'experts s'interroge sur la pérennité du projet « Impact des facteurs environnementaux sur la progression des cancers de la prostate ». Malgré les nombreuses compétences du laboratoire, la toxicologie et l'épidémiologie ne sont pas son cœur de métier. De même le niveau actuel de publications issues de cette thématique impose un questionnement sur sa capacité à être financée à long terme. Le thème « canaux perméables au Ca^{2+} et homéostasie de la peau » est financé ; il assure la liaison entre recherche académique et recherche finalisée et a permis de faire de bonnes publications dont une dans PNAS. Pour le moment, les mécanismes proposés reposent en grande partie sur des corrélations. Les questions posées pourraient être améliorées pour que le projet continue à être à la hauteur de l'enjeu. L'introduction d'un modèle de souris KO conditionnel serait bienvenu.

Recommandations

Les projets proposés sont réalisables grâce au fonctionnement de l'unité. Certaines questions demandent à être mieux formulées pour être en adéquation avec le savoir-faire du laboratoire et obtenir le maximum de chances de financement.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite : 11 Février 2014

Début : 8h30

Fin : 18h30

Locaux spécifiques visités : Visite du laboratoire à partir de 17h30.

Déroulement ou programme de visite

8h30-9h00	Huis clos Présentation de l'AERES au comité d'experts par le Délégué Scientifique AERES (DS)
9h00-9h15	Devant l'unité, présentation du comité d'experts et présentation de l'AERES par le DS
9h15-10h00	Présentation de l'unité, bilan et projet : M ^{me} Natalia PREVARSKAYA
10h00-10h25	Présentation axe 1 : M. Fabien VANDEN ABEELLE
10h25-10h40	Pause
10h40-11h05	Présentation axe 2 : M ^{me} Dimitra GKIKI
11h05-11h30	Présentation axe 3 : M. Morad ROUDBARAKI
11h30-11h55	Présentation axe 4 : M. V'yacheslav LEHEN'KYI
11h55-12h20	Présentation des développements en imagerie, plateforme BiCel et Equipex « Imaginex » : M. Christian SLOMIANNY
12h20-14h	Déjeuner de travail, présentation des posters
SESSION RENCONTRE AVEC LE PERSONNEL PERMANENT ET NON PERMANENT	
14h00-14h45	Rencontre avec les PU-PH Rencontre avec les ITA titulaires, CDD Rencontre avec les doctorants et post-doctorants et/ou CDD « chercheurs », ingénieurs Rencontre avec les chercheurs et enseignants-chercheurs titulaires.
14h45-15h00	pause
15h00-15h15	Rencontre avec directeur l'École doctorale
15h15-15h45	Rencontre avec les représentants de la tutelle Auditoire : membres du comité d'experts, DS
15h45-16h15	Rencontre avec la direction de l'unité Auditoire : membres du comité d'experts, DS
16h15-17h30	Réunion du comité d'experts à huis clos Présence : membres du comité d'experts, DS

Points particuliers à mentionner

Le comité d'experts n'a pas rencontré le responsable de l'École Doctorale.



5 • Observations générales des tutelles

Le Président de Lille1,
Sciences et Technologies
A
M. le Président de l'AERES

Objet : réponse au rapport sur le laboratoire PHYCEL
Vos références : E2015-EV-0593559Y-S2PUR150007535-005195RT
Nos Réf : DIRVED -2014-353

M. Le Président,

Je tiens à remercier le comité de visite de l'AERES pour le temps consacré à l'évaluation, la qualité des échanges et les recommandations pertinentes proposées. Le laboratoire PHYCEL s'engage à mettre en œuvre, dans les meilleurs délais, ces recommandations.

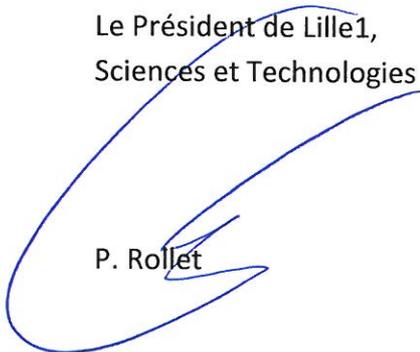
Vous trouverez ci-joint la réponse de la part du laboratoire ; elle comprend :

- des observations générales portant sur le rapport d'évaluation.

Je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de toute ma considération.

Villeneuve d'Ascq, le 5 mai 2014

Le Président de Lille1,
Sciences et Technologies


P. Rollet

**Inserm U1003
Laboratoire de Physiologie Cellulaire**

Université de Lille 1
Bâtiment SN3 - 2^{ème} étage
59655 Villeneuve d'Ascq Cedex
Tél +33 (0)3 20 33 64 23
Fax +33 (0)3 20 43 40 66

Réponse de l'Unité sur le rapport de l'AERES.

Référence : E2015-EV-0593559Y-S2PUR150007535-005195-RT

Evaluation d'Unité de recherche : Inserm U1003.

Directrice : Natalia Prevarskaya

Tout d'abord, tous les membres du Laboratoire de Physiologie cellulaire ont exprimé leur entière satisfaction concernant l'organisation et la conduite de la visite par le délégué de l'AERES, le président et tous les membres du comité d'experts. Les membres du laboratoire ont été très sensibles aux commentaires positifs concernant son dynamisme, sa production et sa qualité scientifique, son implication dans la formation par la recherche, sa politique de communication, et son interaction avec l'environnement social, économique et culturel. Ces points ont toujours été au centre de nos préoccupations et de nos actions.

Nous estimons aussi que les questions posées lors des présentations étaient pertinentes, et les discussions scientifiques intéressantes. Les conseils (sur les stratégies scientifiques et les méthodologies) donnés suite à la visite permettront sûrement d'engager de nouvelles collaborations et de se focaliser sur les points les plus importants du projet.

« Points forts et possibilités liés au contexte

L'unité structurée en mono équipe a su maîtriser tous les atouts de la réussite, avec des thématiques originales, de bonnes ressources humaines, des compétences reconnues, de nombreuses publications de fort impact, un financement important, une visibilité nationale et internationale importante (réseaux régionaux, Labex, ANR, Marie Curie...) des partenariats industriels et une valorisation sous forme de dépôts de brevets. »

Effectivement, le rapport de l'AERES s'avère être très positif, ce qui rassure les membres du laboratoire sur la visibilité des efforts fournis lors du dernier quinquennal et sur les orientations choisies pour les projets de recherche. Nous voulons ajouter que depuis la visite du comité de l'AERES un article a été accepté par *Cancer Cell* (IF=27), nous sommes en train de terminer les derniers manips supplémentaires demandées par *Cell* et deux nouveaux papiers ont reçu les commentaires positifs de *PNAS* et *J.Cell Biol.*

« Points faibles et risques liés au contexte

Le fonctionnement en mono-équipe est actuellement satisfaisant pour l'ensemble du personnel tant du point de vue humain que du point de vue de la qualité et de la productivité scientifiques ainsi que des financements. A terme ce mode de fonctionnement pourrait ne pas faciliter l'émergence de jeunes chercheurs. Cependant si des groupes s'individualisent le fonctionnement actuel concernant les métiers et expertises sera à adapter »

Le fonctionnement en mono-équipe pour le quinquennal suivant a été adopté par le conseil scientifique de l'Unité avant le dépôt du projet. Effectivement, les chercheurs et les ITA du laboratoire possèdent des compétences spécifiques méthodologiques et mettent ces compétences à la disposition de tous les membres du laboratoire. La directrice du laboratoire est responsable des choix des stratégies scientifiques globales du laboratoire et des axes de recherche réalisés par les post-doctorants et les étudiants qu'elle encadre. Les chercheurs et les enseignants-chercheurs (y compris la directrice) ont leurs propres axes de recherches spécifiques et les chercheurs avec l'HDR encadrent leurs étudiants respectifs. Les cliniciens participent aux réflexions sur les retombées cliniques potentielles de notre recherche ; ils participent également à l'analyse des résultats. Cependant, vu le nombre croissant des membres (permanents et temporaires) du laboratoire, l'émergence de certains axes scientifiques vers l'autonomie scientifique et financière est envisagée. Cette émergence des jeunes équipes est conditionnée par l'obtention par les porteurs des projets de financements autonomes permettant le développement de nouveaux axes de recherche ainsi que la gestion du personnel associé. Les surfaces et le matériel dédiés à chaque nouvelle équipe devrait être discuté au conseil de l'Unité.

Recommandations

L'équipe est bien visible au niveau de la recherche fondamentale et gagnerait sûrement à développer et renforcer un axe d'études translationnelles afin d'encourager à développer les collaborations industrielles.

Plusieurs jeunes chercheurs commencent à développer une certaine autonomie et le comité encourage l'émergence de ceux-ci.

Nous sommes entièrement d'accord avec ces recommandations.

Notre travail a deux buts : premièrement rechercher les nouveaux mécanismes physiologiques cellulaires par lesquelles sont régulés les canaux ioniques et qui sont altérés dans les phénotypes cellulaires pathologiques et, deuxièmement, identifier parmi ces canaux (et/ou de leurs partenaires) les candidats prometteurs pouvant être utilisés comme marqueurs ou comme cibles thérapeutiques. La preuve de l'utilisation possible de nos résultats de recherche pour des applications cliniques est illustrée par nos publications dans des journaux comme *J. Clin. Invest.*, *Cancer Research*, *Cancer Cell* mais également par l'intérêt des industries pharmaceutiques (Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Johnson&Johnson, Bayer) pour le développement de collaborations avec notre laboratoire.

L'émergence des jeunes chercheurs fait partie de nos priorités, certains bénéficient déjà de financement alloués à leur projets de recherche : Ligue Régionale contre le Cancer (comité du Nord), BQR de l'Université, SIRIC. Ces efforts sont à poursuivre pour pouvoir bénéficier l'autonomie financière nécessaire eu développement des axes de recherche respectifs.

Concernant la remarque du comité de notre manque d'expertise en épidémiologie, nous tenons à préciser que les données sur la relation entre l'exposition aux facteurs environnementaux et développement des cancers prostatiques existent déjà et à aucun moment notre projet visait ces études épidémiologiques. Cependant, suite à nos discussions du rapport de l'AERES, nous avons décidé que cette thématique pourra éventuellement être poursuivie au laboratoire seulement en condition d'obtention du financement alloué spécifiquement à ce projet.

2) Le thème « canaux perméables au Ca²⁺ et homéostasie de la peau ».

Ce thème est financé. Il assure la liaison entre recherche académique et recherche finalisée et a permis de faire de bonnes publications dont une dans PNAS. Pour le moment, les mécanismes proposés reposent en grande partie sur des corrélations.

Nous ne sommes pas d'accord sur le fait que « *les mécanismes proposés reposent en grande partie sur des corrélations* ». L'aspect novateur et original des mécanismes trouvés peut être confirmé par l'intérêt de *Cell* à notre travail (nous sommes en 3ème révision et finissons les dernières expérimentations demandés par les referees) ainsi que par toute récente publication chez *PNAS* (2013) sur le rôle inattendu du canal Orai1 dans la migration polarisée des kératinocytes. Cette thématique est soutenue financièrement par la compagnie pharmaceutique Johnson & Johnson ce qui représente un point fort de valorisation de nos résultats.

Nous remercions encore le comité de l'AERES pour le travail accompli et pour la confiance accordée à nos projets.

Directrice du laboratoire
Natalia Prevarskaya



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Trois grands objectifs sont proposés : Exploiter les concepts thérapeutiques de diagnostic des oncocanopathies prostatiques, comprendre les mécanismes moléculaires par lesquels les canaux ioniques contrôlant l'homéostasie tissulaire au niveau de la peau et l'initiation, la progression et la résistance aux thérapies des cancers (prostate, pancréas).

Une partie de ces projets est en continuité avec les axes développés et en particulier les axes 1 et 2. Les bases ont été posées et actuellement il va être possible d'envisager au niveau moléculaire le rôle des canaux Ca²⁺ dans la progression et l'agressivité des tumeurs et dans la résistance aux chimiothérapies, le développement de nouveaux outils pharmacologiques et l'utilisation des canaux Ca²⁺ comme biomarqueurs de l'évolution des cancers.

Forces

L'unité développe ses projets en allant chercher les méthodes, techniques et modèles dont elle a besoin pour répondre à ses questions. Les expertises complémentaires des personnels permettent d'impulser une synergie dans les axes de recherche. Tous les projets en cours sont financés. Il existe un bon équilibre entre recherche académique et recherche finalisée.

Les projets envisagés sont réalisables pour la plupart, dans la mesure où les ressources humaines existent, qu'il ne semble pas avoir de difficultés pour recruter les étudiants et les stagiaires post doctoraux et que l'équipement technique du laboratoire est de très bonne qualité.

Faiblesses

Le comité d'experts s'interroge sur la pérennité du projet « Impact des facteurs environnementaux sur la progression des cancers de la prostate ». Malgré les nombreuses compétences du laboratoire, la toxicologie et l'épidémiologie ne sont pas son cœur de métier. De même le niveau actuel de publications issues de cette thématique impose un questionnement sur sa capacité à être financée à long terme. Le thème « canaux perméables au Ca²⁺ et homéostasie de la peau » est financé ; il assure la liaison entre recherche académique et recherche finalisée et a permis de faire de bonnes publications dont une dans PNAS. Pour le moment, les mécanismes proposés reposent en grande partie sur des corrélations. Les questions posées pourraient être améliorées pour que le projet continue à être à la hauteur de l'enjeu. L'introduction d'un modèle de souris KO conditionnel serait bienvenu.

Recommandations

Les projets proposés sont réalisables grâce au fonctionnement de l'unité. Certaines questions demandent à être mieux formulées pour être en adéquation avec le savoir-faire du laboratoire et obtenir le maximum de chances de financement.

Nous remercions le comité pour ces appréciations positives du projet et de stratégie scientifique générale de l'Unité.

Concernant les questions soulevées sur deux thématiques présentées:

- 1) La pérennité du projet « Impact des facteurs environnementaux sur la progression des cancers de la prostate ».

Il est important de noter que le développement de ce projet collaboratif (avec l'Unité Inserm reconnu dans ce domaine dirigé par M. Benahmed, CHU, Nice) au sein de notre unité pour lequel nous avons obtenu un financement important de la région Nord pas de Calais a été encouragé par le précédent comité AERES (2009). Malgré un démarrage difficile comme le développement de tout nouveau projet, les travaux réalisés ont permis de mettre en évidence les canaux ioniques et la signalisation calcique comme cibles des facteurs environnementaux induisant la transformation des cellules cancéreuses prostatiques humaines et contribuant ainsi à la progression des cancers prostatiques. Ces études permettraient d'envisager des mesures préventives concernant l'utilisation des facteurs environnementaux délétères pour les patients déjà atteints d'un cancer de la prostate. Une partie des travaux réalisés sur cette thématique a permis la rédaction des articles dans les journaux de spécialité (*British Journal of Pharmacology* (IF = 5.067) ; *Cancer Prevention Research* (IF = 4.891)).