

Rôle des canaux ioniques membranaires et du calcium intracellulaire dans la physiopathologie de la prostate

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Rôle des canaux ioniques membranaires et du calcium intracellulaire dans la physiopathologie de la prostate. 2009, Université Lille 1 - Sciences et technologies, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02032698

HAL Id: hceres-02032698

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032698>

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 :

Rôle des canaux ioniques membranaires et du calcium intracellulaire dans la physiopathologie de la prostate de l'Université de Lille 1

Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Rôle des canaux ioniques membranaires et du calcium
intracellulaire dans la physiopathologie de la prostate
de l'Université de Lille 1

Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2009



Rapport d'évaluation)

L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Rôle des canaux ioniques membranaires et du calcium intracellulaire dans la physiopathologie de la prostate

Label demandé : UMR_S INSERM

N° si renouvellement : U800

Nom du directeur : Mme. Natalia PREVARSKAYA

Université ou école principale :

Université de Lille 1

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

Date de la visite :

4 février 2009



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Michel DE WAARD, INSERM U836, Institut de neurosciences de Grenoble

Experts :

M. Marc COLOMBEL, CHU de Lyon

M. Lhoucine OUAFIK, UMR 911, Université de la Méditerranée, Marseille

M. Philippe MERLE, INSERM U871, CHU de Lyon

M. Stephan KELLENBERGER, Université de Lausanne, Suisse

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

M. Nicolas THIOUNN, CSS, INSERM

M. Jean-Pierre SAVINEAU, CNU

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Charles DUMONTET

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Isam SHAHROUR, Université de Lille 1

M. Joël MAZURIER, IFR

Représentant des organismes tutelles de l'unité :

M. Pierre FORMSTECHE, Directeur du Cancéropole Nord-Ouest

M. Raymond BAZIN, INSERM CSS4, Paris



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte de l'unité

Cette unité est constituée de 29 personnes dont :

- 7 enseignants-chercheurs
- 4 chercheurs statutaires
- 3 professeurs invités
- 3 post-doctorants
- 7 doctorants, tous financés la plupart sur contrat (bourses de l'ARC ou co-financement avec la région).
- 5 ingénieurs, techniciens ou personnels administratif

- Nombre de PDER : 4
- Nombre de HDR : 7
- Nombre de Thèses soutenues depuis 4 ans : 10
- Nombre de publiants : 11 sur 11

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation a commencé par une réunion à huis clos du comité d'évaluation. Ont suivi 5 présentations : une première présentation du porteur de projet sur l'objectif global du projet de recherche et l'importance du calcium et des acteurs de la mobilisation calcique dans les différents processus tumoraux. Ce fut également l'opportunité de présenter le bilan de l'unité, les ressources humaines, les besoins cliniques, la valorisation et le partenariat industriel, les collaborations nationales et internationales, les subventions et contrats de recherche, et enfin l'intégration de l'unité dans les projets régionaux. Les présentations suivantes ont porté sur la différenciation neuroendocrine et cancer de la prostate, sur l'influx calcique et la prolifération cellulaire : application à la cancérogenèse hépatique, sur les facteurs environnementaux, canaux ioniques et cancer de la prostate, et sur le rôle du canal calcique membranaire TRPM8 dans la cancérogenèse prostatique. Plus tard, une visite éclairée des locaux a eu lieu étant l'occasion de se familiariser avec les activités de plateforme et l'organisation interne méthodologique.

Après un buffet autour de posters, des rencontres groupées avec l'ensemble des membres de la commission ont eu lieu successivement avec les cliniciens, pour éclairer leurs participations aux activités scientifiques (rencontre non programmée), avec les doctorants et post-doctorants, pour comprendre la qualité de l'encadrement et l'émulation des jeunes scientifiques, les personnels IATOS, et enfin une rencontre avec les tutelles. Un soutien très clair des tutelles a été apporté à l'activité du laboratoire que ce soit du représentant de l'ADR, du vice-président de la recherche université de Lille 1, ou du directeur de l'IFR 147. Ce fut l'occasion de discuter des travaux d'aménagements de l'animalerie conventionnelle et d'un point essentiel du programme de recherche de l'unité, celui des modèles animaux de suivi des thérapies siRNA in vivo qui seront pour l'immédiat développés en collaboration pour cause d'animalerie inadéquate. La journée s'est ponctuée par un nouveau huis clos du comité, une séance de notation, et une restitution partielle au directeur de l'unité.

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

Le programme de l'unité repose essentiellement sur le concept que les acteurs de la signalisation calcique au sein des cellules tumorales jouent des rôles critiques dans le développement des cancers, et que certains peuvent soit servir de marqueurs diagnostiques, soit être des cibles pharmacologiques d'intérêt pour inhiber la progression tumorale. Au cours du premier contrat quadriennal, preuve a été faite, et les résultats sont probants, qu'il existe de nombreuses dérégulations de l'homéostasie calcique qui sont responsables du processus de tumorigenèse ou à défaut accompagnent fortement la progression tumorale. De nouveaux acteurs du monde calcique sont effectivement (sur)exprimés suggérant que les canaux calciques pourraient constituer des marqueurs d'intérêt.



L'objectif clairement exposé du nouveau programme de recherche vise à démontrer que les canaux calciques sont (1) des marqueurs intéressants, et (2) des cibles pharmacologiques essentielles. La discussion du comité d'évaluation a reposé essentiellement sur la pertinence de ces objectifs, notamment sur le fait que les canaux calciques sont aussi des acteurs ubiquitaires au sein des organismes. Compte tenu de la faible expression cellulaire des canaux ioniques, leur utilisation comme marqueurs diagnostiques pourrait s'avérer délicate. Il faut cependant souligner l'extrême dynamisme de l'unité dans la « valorisation » des canaux calciques dans la thématique cancer en général - qui continue d'être un point important dans le nouveau programme - ce qui est signe d'optimisme malgré tout pour l'avenir. Ces interrogations ont été communiquées au directeur de l'unité qui nous a exposé avancer à pas prudents dans la réalisation de ses objectifs, notamment par le biais des collaborations, en ce qui concerne les aspects les plus novateurs du programme de recherche.

En ce qui concerne le positionnement de cette unité de recherche, il s'avère être excellent. Ce laboratoire bénéficie du fait qu'il a été pionnier dans la recherche du rôle des canaux ioniques dans le cancer, et notamment celui de la prostate. Cette activité à présent reconnue fait que le laboratoire s'engage sur des thématiques de recherche très analogues pour le cancer du foie ou de l'épiderme. Il n'est pas certain d'ailleurs que cette diversification ne vienne pas ralentir les efforts encore nécessaires pour parfaire la connaissance de l'implication des canaux ioniques dans le cancer de la prostate, le point historiquement fort de cette unité de recherche. La thématique canaux/cancer a permis l'émergence d'un réseau international d'échanges d'idées, une représentation dans les congrès internationaux, et l'implication du laboratoire dans de nombreuses demandes de financements européens. Il est à souligner le succès du laboratoire dans ses demandes de financements, et notamment à la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC) ou à la Région, et l'attractivité du laboratoire pour les chercheurs étrangers. Le laboratoire est labellisé par la Ligue. Le laboratoire fait notamment partie du cancéropôle nord-ouest et du génopôle régional « maladies génétiques multifonctionnelles ».

En ce qui concerne les publications, l'activité de l'unité au cours des 4 dernières années a conduit à 84 publications dont 27 articles en collaboration, 4 revues, 8 publications dans des conférences, et 5 livres et ouvrages. Les meilleures publications sont dans des revues de haut niveau : J Clin Invest, J Biol Chem, Oncogene, etc...

En somme, l'évolution de cette unité est tout à fait positive, son attractivité grande, sa thématique reconnue, et sa capacité de financement excellente.

Il s'agit d'une unité monothématique sous la direction unique du porteur de projet. Si à la lecture du projet, il n'apparaissait pas très clairement qui était responsable des différents axes, ces doutes ont été dissipés en grande partie par les exposés oraux, et il est apparu une grande transversalité dans le management des projets, chaque chercheur sénior ou étudiant s'impliquant dans les projets des autres à la hauteur de ses compétences méthodologiques. Cette transversalité est garante d'une productivité scientifique de qualité. De l'avis général, le projet sur la différenciation neuro-endocrine devrait faire l'objet d'une réflexion interne plus poussée. Le rôle des canaux T dans la différenciation neuroendocrine et le cancer de la prostate ont fait l'objet de questionnement. Il est suggéré au directeur de reprendre la réflexion sur ce sujet afin d'en dégager des projets plus crédibles. L'utilisation de Cav3.2 comme marqueur possible de la différenciation neuroendocrine a peu convaincu notamment en raison des difficultés à faire la différence entre les niveaux d'expression de ce canal dans les tissus sains et pathologiques. Enfin, le rationnel sur la régulation de Cav3.2 par les facteurs pro-invasifs a été mal explicité et une réflexion approfondie sur la poursuite de ce programme de recherche serait recommandée.

4 • Analyse de la vie de l'unité

– En termes de management :

Le management de cette unité est de qualité, la directrice exerçant avec brio son autorité scientifique. Elle est efficacement secondée par un acteur universitaire. Les investissements financiers sont effectués avec un vrai rationnel scientifique. La programmation scientifique, les collaborations, et les nouvelles formations méthodologiques sont soigneusement choisies en fonction des vrais besoins de croissance de cette unité. L'ambiance au sein du laboratoire est bonne, et le personnel est soudé autour de son directeur. Le laboratoire développe des journals clubs et de fréquentes réunions ont lieu pour le management scientifique des projets. En terme financier, un partage équivalent entre les statutaires est organisé pour les ressources récurrentes, alors que les détenteurs de grants gèrent leurs propres ressources pour la bonne conduite des projets.



– **En termes de ressources humaines :**

Les ressources humaines sont judicieusement utilisées, ce qui est au bénéfice d'une vraie cohérence thématique.

Trois des thésards poursuivent avec une 4ème année généralement financée, ce qui pourrait souligner une politique de maintien excessive des étudiants au sein du laboratoire au cours de leur 3ème cycle d'étude. Il faut cependant souligner que les étudiants sont motivés et satisfaits de leurs conditions de travail et d'encadrement.

Deux anciens doctorants de l'unité ont été recrutés comme CR2 à l'INSERM, l'un en 2005, l'autre en 2008. Un MC de l'unité a été recruté comme professeur à Lyon en 2008.

– **En termes de communication :**

Plusieurs membres de l'unité sont impliqués activement dans les enseignements dispensés au sein de l'école doctorale. Enfin, la plupart des enseignants chercheurs et chercheurs donnent des cours en M1 et M2. Le laboratoire héberge des stagiaires étudiants pour leur parcours professionnels (IUT). Un atelier de l'Inserm ainsi que des ateliers de formation sur la microscopie et l'imagerie ont été organisés par des membres de l'unité.

5 • Conclusions

– **Points forts :**

Le jury a noté une bonne homogénéité thématique avec une forte attractivité, la présence et la participation des cliniciens aux projets de recherche, une grande qualité manageriale, de bonnes ressources financières, un fort dynamisme scientifique, une grande cohésion des membres de l'unité, la participation des membres de l'unité à l'enseignement, la direction et le montage de plateformes, une bonne intégration locale, régionale et internationale de l'unité, ainsi qu'une très bonne notoriété scientifique attestée par des publications dans des revues de haut niveau (J Clin Invest, J Biol Chem, Oncogene par exemple) et une forte implication dans les réseaux travaillant sur le cancer de la prostate.

– **Points à améliorer :**

Ceux-ci incluent une meilleure identification des ressources humaines affectées à certains projets, le respect d'une durée des thèses sur 3 ans, un travail à approfondir concernant l'élargissement de la thématique au foie et à l'épiderme, et une attitude plus pro-active de valorisation (brevets et participation à des structures de type startup).

– **Recommandations :**

Le comité recommande de faire attention à l'utilisation des canaux calciques en tant qu'outil pronostique car le concept ne semble pas évident à mettre en œuvre.

Il serait également souhaitable de recruter de jeunes médecins en M2 ou thèse.

Le comité conseille de revoir le projet Cav3.2 et d'évoluer vers des modèles *in vivo* pour vérifier que ce programme de recherche peut aboutir dans son objectif global déclaré.

Enfin, les membres du comité recommandent de publier les résultats issus des collaborations avec les partenaires industriels.

| 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+ |

Villeneuve d'Ascq, le 10 avril 2009

Philippe ROLLET, Président de l'Université Lille1

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

Objet : Réponse au Rapport du Comité de Visite
Laboratoire « Rôle des canaux ioniques dans la physiopathologie de la prostate
U800 »

Monsieur le Président et Cher collègue,

Nous tenons à remercier le comité de visite pour l'analyse du bilan et du projet
Laboratoire « Rôle des canaux ioniques dans la physiopathologie de la prostate
U800 »

Vous trouverez ci-joint la réponse de l'unité à ce rapport. Elle comporte :

- des demandes de correction d'erreurs factuelles ;
- des observations et commentaires sur le rapport d'évaluation.

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

Signature



Inserm U800
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 : EVAL-0593559Y-S2100012094-UR-Prelim

Evaluation d'Unité de recherche : InsermU800.

Directrice : Natalia Prevarskaya

Le conseil du laboratoire s'est réuni le 30 Avril 2009 pour analyser et discuter le rapport de l'AERES concernant l'évaluation de l'activité du laboratoire (2004-2008) et du projet de recherche pour les années à venir.

Tout d'abord, tous les membres du laboratoire 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. Nous estimons aussi que les questions posés 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.

Globalement, 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 quadriennal et sur les orientations choisies pour les projets de recherche. Effectivement, comme constaté dans le rapport : « ***Au cours du premier contrat quadriennal, preuve a été faite, et les résultats sont probants, qu'il existe de nombreuses dérégulations de l'homéostasie calcique qui sont responsables du processus de tumorigenèse ou à défaut accompagnent fortement la progression tumorale. De nouveaux acteurs du monde calcique sont effectivement (sur)exprimés suggérant que les canaux calciques pourraient constituer des marqueurs d'intérêt.*** » La production scientifique a été également jugée comme étant très bonne, et aux meilleures publications citées dans le rapport (*J. Clin. Invest.*, 2007, ISI Impact Factor 15.754; *JBC* ISI Impact Factor 6.482, *Oncogene* ISI Impact Factor 6.5), nous pourrions ajouter *J. Cell Biology*, 2006, ISI Impact Factor 12.023; *Hepatology*, 2008, ISI Impact Factor 10.446; *Cancer Res* 2006, ISI Impact Factor 8.649).

Cependant, nous avons constaté que **l'analyse scientifique et les orientations du rapport de l'AERES sur l'activité de notre unité ne concernent que l'aspect d'application médicale de notre projet de recherche.** Nous jugeons qu'il est important de souligner que 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. L'intérêt de notre recherche fondamentale est confirmé par République française

des publications dans des revues généralistes comme *J. Cell Biology*, *JBC*, *J. Cell. Science*, *FASEB*... Nous sommes cependant étonnés qu'aucun commentaire n'ait été fait dans le rapport sur cette **partie « mécanistique » de notre travail qui a pourtant fait notre notoriété nationale et internationale.**

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.*, *Hepatology*, *Cancer Research*, mais également par l'intérêt des industries pharmaceutiques (Sanofi-Aventis, Pierre Fabre, Johnson&Johnson, Dendreon) pour le développement de collaborations avec notre laboratoire. Pourtant, nous avons ressenti à la lecture du rapport que le comité n'était pas complètement convaincu de la pertinence de l'application médicale de certains de nos projets. **Nous voudrions donc éclairer et préciser quelques points afin de dissiper tous les doutes possibles quant à la pertinence de nos objectifs.**

1. « *La discussion du comité d'évaluation a reposé essentiellement sur la pertinence de ces objectifs, notamment sur le fait que les canaux calciques sont aussi des acteurs ubiquitaires au sein des organismes. Compte tenu de la faible expression cellulaire des canaux ioniques, leur utilisation comme marqueurs diagnostiques pourrait s'avérer délicate* » :

- tout d'abord cette remarque nous semble en contradiction avec une des conclusions du comité de visite (citée précédemment) sur les travaux du laboratoire indiquant que « les résultats obtenus sur les variations d'expression très significatives des canaux ioniques dans les phénotypes cancéreux cellulaires **suggèrent que les canaux calciques pourraient constituer des marqueurs d'intérêt** » ;

- « *le fait que les canaux calciques sont des acteurs ubiquitaires au sein des organismes* » **ne signifie absolument pas que ces canaux ne pourront pas être de très bons marqueurs** pour le diagnostic de la maladie et/ou le pronostic du développement du cancer : c'est **la différence d'expression** qui définit la possibilité d'utilisation d'une molécule comme marqueur, et non son ubiquité. Ainsi, plusieurs marqueurs « ubiquitaires » couramment utilisés en oncologie sont basés sur leurs taux d'expression : des hormones telles que HCG, ACTH, calcitonine ; des enzymes comme LDH, PSA, NSE ...etc ;

- « *compte tenu de la faible expression cellulaire des canaux ioniques* » : nous avons montré précédemment l'expression importante des canaux ioniques dans les cellules prostatiques cancéreuses (Oncogene 2007 ; J. Clin. Invest 2007 ; Oncogene 2009 ...). Par ailleurs, leurs variations d'expression sont aisément quantifiables, que ce soit par RT-PCR quantitative ou immunohistochimie ;

- **TRPM8 est déjà utilisé comme marqueur du cancer de la prostate** en Allemagne et aux Etats-Unis. Il y est d'ailleurs considéré comme un marqueur plus fiable que le PSA (Schmidt et al., *Prostate*, 2006 ; Schneider et al., *Urologe*, 2008).

- certains **partenaires et isoformes** de nos canaux d'intérêts (ex. : TRPM8, TRPV6) ne sont pas ubiquitaires. Bien au contraire, ils sont tissu-spécifiques et surexprimés dans les phénotypes cancéreux, permettant ainsi d'utiliser ces protéines comme cibles thérapeutiques ;

- **le fait qu'une protéine soit ubiquitaire n'empêche pas son utilisation en tant que cible d'outils pharmacologiques et moléculaires** (ex. : le trastuzumab (herceptin), un anticorps monoclonal du récepteur HER2 (exprimé dans beaucoup de tissus non cancéreux et surexprimé dans le cancer du sein) est accepté pour le traitement adjuvant des cancers du sein). Il serait donc également possible de cibler les canaux ioniques impliqués dans la régulation de la prolifération, différenciation ou de l'apoptose des cellules cancéreuses malgré leur expression dans d'autres organes ;

- les médicaments qui inhibent ou activent des canaux ioniques « ubiquitaires » sont déjà employés couramment pour les traitements de pathologies telles que l'hypertension, l'arythmie, l'épilepsie ...etc ;

- plusieurs possibilités pour limiter les effets secondaires de thérapies ciblant les canaux ioniques en oncologie sont actuellement proposées (Arcangeli et al., *Current Medical Chemistry*, 2009).

En conclusion, nous pouvons citer la revue « Targeting ion channels in cancer : a novel frontier in antineoplastic therapy » publiée cette année dans *Current Medical Chemistry* : « **Ion channel inhibitors would be ideal for oncologic use !** »

2. « *Ces interrogations ont été communiquées au directeur de l'unité qui nous a exposé avancé à pas prudents dans la réalisation de ses objectifs, notamment par le biais des collaborations, en ce qui concerne les aspects les plus novateurs du programme de recherche.* » Nous considérons que l'expression « *avancer à pas prudents* », qui ne fut certainement pas utilisée par Mme Prevarskaya, ne correspond pas à notre stratégie scientifique touchant aux « *aspects les plus novateurs* ». Notre projet est multidisciplinaire, et pour faire avancer des projets de cette envergure tout en restant compétitif au niveau international, il nous semble plus productif de mettre en commun les compétences méthodologiques de plusieurs laboratoires leaders dans leur domaine plutôt que de vouloir développer ces compétences au sein de notre laboratoire. « *Par le biais des collaborations* » nous avons prévu de développer des modèles *in vivo* (la directrice du laboratoire coordonne un contrat INCA au niveau national qui porte sur le développement de modèles *in vivo* avec des laboratoires reconnus internationalement dans ce domaine). « *Les aspects les plus novateurs* » de notre projet consistent en la recherche de nouveaux mécanismes de régulation des canaux ioniques, ce qui représente la spécialité et la force majeure de notre laboratoire.

3. « *De l'avis général, le projet sur la différenciation neuro-endocrine devrait faire l'objet d'une réflexion interne plus poussée. Le rôle des canaux T dans la différenciation neuroendocrine et le cancer de la prostate ont fait l'objet de questionnement. Il est suggéré au directeur de reprendre la réflexion sur ce sujet afin d'en dégager des projets plus crédibles. L'utilisation de Cav3.2 comme marqueur possible de la différenciation neuroendocrine a peu convaincu notamment en raison des difficultés à faire la différence entre les niveaux d'expression de ce canal dans les tissus sains et pathologiques. Enfin, le rationnel sur la régulation de Cav3.2 par les facteurs pro-invasifs a été mal explicité et une réflexion approfondie sur la poursuite de ce programme de recherche serait recommandée.* » :

- Nos travaux publiés ont montré la crédibilité du projet Cav3.2/différenciation neuroendocrine et la pertinence du projet d'utilisation de Cav3.2 comme marqueur potentiel de la différenciation neuroendocrine (Mariot et al 2002 J.Biol.Chem, Gackière et al 2008 J.Biol.Chem). Une approche immunohistochimique utilisant Cav3.2 comme marqueur cible est donc parfaitement envisageable dans la mesure où des outils de détection suffisamment sensibles pourront être développés et utilisés.

- La pertinence de l'hypothèse de la régulation de Cav3.2 par les facteurs pro-invasifs repose sur nos résultats récents et sur plusieurs données de la littérature (rôle de Cav3.2 dans la sécrétion des cellules prostatiques cancéreuses, sécrétion de métalloprotéinases stimulée par des chimiokines, mécanisme d'action de ces chimiokines impliquant des signaux calciques).

Nous tenons toutefois à ajouter que nous allons poursuivre notre réflexion concernant la thématique Cav3.2 en accord avec les recommandations du comité.

4. « **Points à améliorer** : Ceux-ci incluent

- *une meilleure identification des ressources humaines affectées à certains projets* » : **Nous sommes une unité monothématique et mono-équipe.** Les chercheurs sont responsables de leurs axes de recherche respectifs mais possèdent des compétences spécifiques qu'ils mettent à la disposition de tous les membres du laboratoire pour faire avancer leurs projets de recherche. C'est la raison pour laquelle plusieurs personnes travaillent sur le même sujet, ce qui représente d'ailleurs **le meilleur moyen de faire avancer des projets multidisciplinaires.** Les techniciens sont également impliqués dans plusieurs projets du laboratoire auxquels ils participent en employant leurs compétences techniques spécifiques.

- « *le respect d'une durée des thèses sur 3 ans* » : la majorité des thèses du laboratoire qui ont été soutenues durant le dernier quadriennal avaient une durée moyenne de 3 ans. Une

4^{ème} année de thèse est toutefois tolérée sous réserve qu'elle soit financée et qu'elle apporte un avantage scientifique évident pour l'étudiant concerné.

- « *un travail à approfondir concernant l'élargissement de la thématique au foie et à l'épiderme* » : Il ne s'agit pas d'un élargissement de la thématique car ces projets représentent une continuité de développement au laboratoire suite aux opérations structurantes et de valorisation entamées lors du précédent contrat quadriennal. Le projet sur le foie concernant la relation entre l'expression des canaux calciques et la carcinogenèse hépatique est développé dans le laboratoire par le chercheur INSERM Thierry Capiod, muté à Lille suite à l'opération pilote de l'INSERM visant le regroupement des équipes travaillant sur la thématique « canaux calciques – cancer ». Thierry Capiod est financé pour cette thématique depuis maintenant 10 ans par l'INSERM, La Ligue Contre le Cancer et l'ARC. Le projet sur l'épiderme est quant à lui fortement soutenu par les entreprises pharmaceutiques depuis 6 ans (4 contrats de recherche).

- « *et une attitude plus pro-active de valorisation (brevets et participation à des structures de type startup)*. » Nous avons plusieurs contrats de recherche qui nous ont déjà permis d'identifier des cibles thérapeutiques d'intérêt. Nous espérons à court terme pouvoir valoriser ces résultats par des brevets.

5. Recommandations :

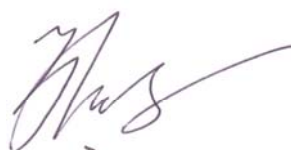
- « *Le comité recommande de faire attention à l'utilisation des canaux calciques en tant qu'outil pronostique car le concept ne semble pas évident à mettre en œuvre.* » Comme nous l'avons expliqué dans le point 1 de ce document, nous avons plusieurs arguments scientifiques défendant le concept « canaux comme outils pronostics ». Nous ne sommes donc pas d'accord avec cette recommandation du comité. De plus, nous ne sommes pas les seuls à être convaincus : comme indiqué précédemment, TRPM8 est déjà utilisé en Allemagne et aux Etats-Unis (Schmidt et al., *Prostate*, 2006 ; Schneider et al., *Urologie*, 2008). Effectivement, la **thématique « Canaux-cancer »** a attiré ces dernières années plusieurs équipes de recherche européennes et américaines. Des congrès internationaux sur le thème « Ion channels and cancer » ont été organisés régulièrement à partir de 2007. Les grands congrès internationaux (FASEB 2009 ; Gordon 2009) organisent des sessions consacrées à cette thématique qui est considérée par la communauté scientifique internationale comme très prometteuse du point de vue fondamental et appliqué. Notre laboratoire fait d'ailleurs parti du comité de pilotage pour la préparation du projet européen « IonTrack » (avec 8 autres laboratoires européens) dans le cadre de l'appel à projet « Cancer » du FP7.

- « *Il serait également souhaitable de recruter de jeunes médecins en M2 ou thèse* ». Un jeune médecin a obtenu le diplôme de M2 en 2008. Le recrutement de médecins en M2 en co-tutelle avec les cliniciens impliqués dans notre projet fait parti de notre stratégie.

- « *Le comité conseille de revoir le projet Cav3.2 et d'évoluer vers des modèles in vivo pour vérifier que ce programme de recherche peut aboutir dans son objectif global déclaré.* » La directrice du laboratoire coordonne un contrat INCA (2007-2009) au niveau national qui est basé sur le développement de modèles *in vivo* en collaboration avec des laboratoires reconnus internationalement dans ce domaine. Nous allons poursuivre notre réflexion concernant la thématique Cav3.2 en accord avec les recommandations du comité.

- « *Enfin, les membres du comité recommandent de publier les résultats issus des collaborations avec les partenaires industriels.* ». 4 articles (*J. Invest. Dermatol.*, 2006 ; *Cell Calcium* 2008 ; *JBC* 2007 ; *Oncogene* 2009) ont été publiés depuis 2006 en collaboration avec l'industrie pharmaceutique (Pierre Fabre).

Directrice du laboratoire
Natalia Prevarskaya



Professeur
N. PREVARSKAYA