



HAL
open science

Modèles de cellules souches malignes et thérapeutiques

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Modèles de cellules souches malignes et thérapeutiques. 2014, Université Paris-Sud, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM, Université de Poitiers. hceres-02032908

HAL Id: hceres-02032908

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032908v1>

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

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Modèles de Cellules Souches Malignes et

Thérapeutiques

OncoStem

sous tutelle des

établissements et organismes :

Université Paris-Sud

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM



Novembre 2013



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. Jacques DEMONGEOT, 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 :	Modèles de Cellules Souches Malignes et Thérapeutiques
Acronyme de l'unité :	OncoStem
Label demandé :	UMR_S
N° actuel :	935
Nom du directeur (2013-2014) :	M ^{me} Annelise BENNACEUR GRISCELLI
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M ^{me} Annelise BENNACEUR GRISCELLI

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jacques DEMONGEOT, Université Joseph Fournier Grenoble 1
Experts :	M ^{me} Hélène BŒUF, Université de Bordeaux M ^{me} Dominique BONNET, London Research Institute, UK M ^{me} Geneviève DUPONT, Université Libre de Bruxelles, Belgique M ^{me} Els VERHOEYEN, ENS Lyon (représentante des CSS INSERM)
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	M. Christian DANI
Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :	M. Etienne AUGÉ, Université Paris-Sud M. Karl BALABANIAN (représentant de l'École Doctorale n° 425) M ^{me} Marie-Joséphine LEROY-ZAMIA, INSERM



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

La proposition de la nouvelle unité "OncoStem", localisée au sein de l'Hôpital Paul Brousse de Villejuif, provient de la fusion de trois anciennes unités :

- l'UMR-S 776 "Rythmes biologiques et cancer", dirigée par M. Francis LÉVI ;
- l'UMR-S 1004 "Réponses cellulaires à leur micro-environnement et cancer", dirigée par M. Eric RUBINSTEIN ;
- l'UMR-S 935, "Modèles de cellules malignes et de cellules souches thérapeutiques", dirigée par M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI.

Équipe de direction

L'équipe de direction est dirigée par M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI, assistée de 3 chefs d'équipe, M. René ADAM, M. Eric RUBINSTEIN et M. Ali TURHAN.

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	19	14
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	13	10
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	15	17
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	2	2
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	16	8
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	
TOTAL N1 à N6	66	51



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	17	9
Thèses soutenues	19	3
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	9	2
Nombre d'HDR soutenues	3	1
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	26	10

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Les trois unités constitutives du projet "OncoStem", très productives et bien visibles séparément par le passé, proposent d'unir leurs efforts, dans le cadre d'une nouvelle cohérence thématique en vue d'amplifier leurs collaborations, en particulier sur le versant de la recherche et également du développement en termes de cellules souches et de traitement du cancer. L'introduction de cellules normales reprogrammées pour remplir les fonctions du tissu affecté par le processus tumoral, jointe à la prise en compte de la temporalité différente des cellules saines et des cellules cancéreuses, permettra une chrono-cellulo-thérapie très originale, laissant espérer des succès thérapeutiques allant bien au-delà des ceux, déjà patents, des différentes équipes dans ce domaine.

Le projet est crédible et le comité d'experts estime que le regroupement devrait apporter une synergie en termes de publications et de brevets (la valorisation étant apparue comme un souci majeur dans les 3 unités fondatrices, au cours des dernières années). Un seul doute s'est fait jour parmi les experts du comité : il concerne l'intégration de l'équipe "Compartimentation membranaire par les téraspanines et différenciation cellulaire". Au-delà des quelques doutes exprimés par les experts dans leur rapport concernant cette équipe, le comité a convenu qu'il fallait faire confiance à ses capacités collaboratives, prouvées par le passé, avec des partenaires que le responsable de l'équipe connaît bien, ce qui ne devrait nuire, ni à sa créativité, ni à son pouvoir d'initiative individuelle dans la promotion des téraspanines, qui lui est propre.

Points forts et possibilités liées au contexte

1) La directrice de l'unité, M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI, continue d'exercer des fonctions qu'elle a parfaitement assurées au sein de son UMR-S 935, "Modèles de cellules malignes et de cellules souches thérapeutiques", à la tête de laquelle elle a prouvé ses capacités managériales, coopératives et son souci d'allier la science à l'innovation et à la valorisation.

2) L'arrivée de M. Ali TURHAN, responsable de l'équipe Cellules souches leucémiques, cancers et pluripotence induite, provenant du CHU de Poitiers et nommé PU-PH à l'Hôpital Paul Brousse, va amplifier les collaborations avec M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI, au sein de la première équipe du projet. Un accès plus aisé aux techniques de production des cellules iPS (cellules souches pluripotentes induites), parfaitement maîtrisées par cette dernière, devrait permettre un usage plus efficace en recherche fondamentale et en clinique, dans l'esprit translationnel, qui est très présent dans le projet et dans une perspective de succès « gagnant-gagnant » pour les 3 équipes constitutives.

3) Chaque chef d'équipe est reconnu internationalement et dispose d'une expertise, souvent unique au niveau national, dans son champ de recherche propre.

4) L'infrastructure en cours de mise en place (avec la construction d'un bâtiment dédié) pour la production et le stockage de cellules iPS sera très utile aux 3 équipes travaillant à proximité.

5) Les trois IR impliqués dans la production d'iPS sont extrêmement compétents et en nombre suffisant.



6) La visibilité internationale importante des équipes constituantes (en termes de publications, conférences invitées, organisation de rencontres scientifiques, activités d'expertise et d'enseignement,...) constitue un atout considérable au démarrage et ne devrait que s'amplifier, du fait des synergies au sein de la future unité commune.

7) Les équipes sont très bien financées au niveau national et européen et les perspectives sont bonnes pour le futur.

Points faibles et risques liés au contexte

1) Un chercheur immunologiste spécialiste de la différenciation de la lignée hématopoïétique a quitté le laboratoire en 2012, ce qui constitue une perte d'expertise.

2) Une forte restructuration de l'unité est en cours et elle doit faire face à une intégration complexe administrative et financière.

3) La fusion de 3 unités en une unité de recherche unique, nécessite la mise en place de nombreuses interactions bien assumées et maîtrisées. Bien que les unités de M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI et de M. Ali TURHAN aient collaboré avec facilité par le passé, dans le cadre d'interactions à longue distance, les collaborations entre les deux autres groupes avec des thématiques assez lointaines (régénération des cellules du foie, rôle des tétraspanines dans l'oncogénèse et chronothérapie) n'ont pas été exposées. Le problème de l'intégration des différents projets de chaque équipe dans une unité homogène doit être encore amélioré dans une présentation commune plus convaincante, notamment en ce qui concerne les tétraspanines et la chronobiologie, qui seront tous deux étudiés dans les cellules souches normales et cancéreuses. L'intégration des projets des équipes dans le cadre commun n'est pas mentionnée explicitement, ainsi que le lien avec une équipe de soutien capable de développer des technologies de cellules iPS.

4) Beaucoup de projets et de modèles de cancers sont présentés, qui risquent de diluer les forces en place.

5) M^{me} Annelise BENNACEUR GRISCELLI sera également coordinatrice de la structure de production INGESTEM de cellules adultes reprogrammées en iPS. Cette organisation devrait profiter aux 3 équipes de recherche, mais le cadre réglementaire reste à être fixé.

6) La montée de la politique de dépôt de brevets (et éventuellement de la création de start'ups) doit accompagner la recherche translationnelle future de manière plus anticipative et bénéficiaire dans la nouvelle unité que dans le cas des 3 unités passées.

Recommandations

Compte tenu de la fusion des trois unités fondatrices, dans la phase de transition puis dans celle de consolidation, le manque d'ITA pour l'administration est une source de difficultés majeure. En second, une mutualisation éventuelle des ITA scientifiques doit aller de pair avec leur renforcement en nombre, pour pallier les déficits ressentis au niveau des équipes.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le dossier de publications passées de la future unité est très solide ; il est construit à partir d'un bilan quantitatif (227 publications internationales entre 2008 et 2013), provenant de chacune des équipes de recherche constituantes dans d'excellents journaux. On peut citer des articles publiés dans Lancet Oncology, PNAS, Blood, Stem Cells, Leukemia, J. Immunology, Transplantation et dans lesquels un membre de l'unité est premier ou dernier auteur. On peut noter également 37 articles de revues ou de livres et de journaux nationaux. Les leaders du laboratoire et des équipes ont une très bonne visibilité en termes de citations (ISI WoK)

Principales réalisations

Les principales réalisations des équipes composant la future unité sont les suivantes :

- 1 - Obtention des premières lignées de cellules souches embryonnaires humaines en France.
- 2 - Identification de l'instabilité génomique et des duplications de hot spots dans les cellules iPSC et ESC (Nature Biotechnology 2008).
- 3 - Identification d'une signature spectrale de la pluripotence dans les cellules ESC et iPSC, en utilisant le rayonnement Synchrotron.
- 4 - Identification des cellules souches endodermiques (cellules souches tissulaires induites) permettant de produire des cellules hépatiques et pancréatiques matures et fonctionnelles (brevet international).
- 5 - Caractérisation d'un nouveau bio-marqueur de malignité du tératome (Am. J. Pathol. 2012).
- 6 - Génération du premier modèle d'anémie falciforme à partir de cellules iPSC (Hematologica 2011).
- 7 - Démonstration de la persistance des cellules souches leucémiques primitives chez des patients atteints d'une LMC à réponse moléculaire complète (Blood 2011), permettant d'envisager de nombreuses applications cliniques et industrielles.
- 8 - Induction de l'hématopoïèse primitive leucémique à long terme dans la LMC chez des ESC (Exp. Hematology 2013) et iPSC (en préparation).
- 9 - Modélisation d'ESC pré-cliniques en thérapie cellulaire chez le cochon, avec fixation de greffe de rein en utilisant des cellules souches amniotiques (demande de brevet européen).
- 10 - Fort impact du travail effectué sur les cellules iPSC, ESC et CML aux niveaux national et international, en cours de protection et de valorisation (2 brevets acceptés, dont on ignore s'ils sont licenciés et 3 brevets déposés, dont on ignore s'ils sont acceptés).
- 11 - Démonstration de la valeur prédictive des rythmes veille-sommeil pour la survie des patients atteints d'un cancer colo-rectal métastatique (Cancer Res., 2009).
- 12 - Démonstration d'une amélioration significative de la survie par un schéma d'administration chronothérapeutique de 3 anti-cancéreux à des hommes atteints d'un cancer colo-rectal métastatique. Démonstration du fait que le schéma d'administration optimal est différent chez les hommes et les femmes (Annals of Oncology 2012).
- 13 - Première intégration du télémonitoring du rythme circadien des patients cancéreux à domicile dans la plateforme de télé-santé/télé-soins européenne InCASA. Première évidence que la disruption circadienne est un signal d'alerte précoce d'altération de l'état de santé du patient (InCASA, FP7).



Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les membres de la future unité sont actifs dans de nombreuses structures de coordination scientifique, d'organisation de congrès et de réalisation d'expertises, du type « review » d'articles ou de type conseil :

- Coordination nationale de l'infrastructure INGESTEM (M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI) (Investissements d'Avenir 2012-2020), destinée à développer des modèles de cellules souches et des processus d'intensification de cellules différenciées, afin de reproduire le phénotype de maladies mono- ou pluri-géniques, pour la découverte de nouvelles drogues spécifiques et pour concevoir de nouvelles stratégies de thérapie génique à partir des cellules souches ;

- Coordination de plusieurs projets donnant lieu à des aides en équipement et à des bourses nationales (PPF Paris Sud, CPER, IBISA, Investissements d'Avenir, Labex LERMIT, DHU,...) ;

- Participation à 6 projets européens (M. Francis LÉVI), dont coordination de 2 d'entre eux ;

- Prix : Légion d'honneur décernée à M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI ;

Conférences invitées :

- Congrès international CML France-Allemagne (M. Ali TURHAN : 2008, 2009, 2010, 2011 et 2012) ;

- Hong Kong Society of Hematology (M. Ali TURHAN 2013) ;

- Réunion d'échange Japon-France sur les cellules souches dans la LMC (M. Ali TURHAN 2013) ;

- Society of Hematology Second generation TKI in CML (M. Ali TURHAN 2012) ;

- Société Turque d'Hématologie Stem cells from Niches to Deep freeze (M. Ali TURHAN 2011) ;

- Congrès international sur la leucémie et les lymphomes Conférence d'Istanbul (M. Ali TURHAN 2012) ;

- Réunion scientifique S.Yamanaka à l'ACEI, Center for iPS Cell Research « Les cellules souches pluripotentes dans le cancer », Kyoto (M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI) ;

- NCI, San Francisco, USA (M. Francis LÉVI, 2013) ;

- 50th Annual Meeting of the Society of Toxicology, Washington, USA (M. Francis LÉVI, 2011) ;

- Organisation de congrès et de conférences : Ateliers INSERM, réunions du DIM Biothérapies "Médecines dégénératives, cellules souches et transplantation" (STEM-Pôle) de l'ED 426 Gènes, Génomes, Cellules de l'Université de Paris Sud, réunions cellules souches France-Canada, "Genes at work on time" (Turin, 2008), Journée Recherche et Santé INSERM 2011, Séminaire Domo-médecine de l'Académie des Technologies 2011,... ;

- Participation régulière à des congrès et séminaires (depuis 2009, plus de 150 affiches/posters et communications régulières au niveau national (SFH, CHO, SFTG, Assises de cytogénétique,...), européen (EHA, EBMT, ESGCT,...) et internationale (ASH, ISSCR, ASCO, AACR, réunions Keystone), toutes réunions sur des sujets de type pluripotence et cellules souches adultes, en hématologie, hépatologie, de la thérapie cellulaire à la cytogénétique et à la génétique.

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

Les différentes équipes interagissent avec les institutions de santé (institutions de soins, de recherche et de réglementation sanitaire), via le développement de nouveaux procédés et le partage de leurs expertises avec le monde hospitalier, la communauté académique et le grand public. Les responsables d'équipes de la future unité ont participé de manière très active à de nombreuses manifestations « grand public » sous forme de conférences dans des lycées, d'émissions de radio et de télévision et de nombreux articles de vulgarisation. De plus, des témoignages concernant le métier de chercheur et une vision à long terme de la recherche sur les cellules souches est visible sous forme de Vidéos : INSERM ou Associations caritatives, M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI, M. Ali TURHAN, M. Francis LÉVI).



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

La vie des d'équipes dans l'unité est déjà bien structurée et l'animation scientifique proposée sera favorable à l'intégration harmonieuse des personnels et des thématiques de chaque équipe composante.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité encadre un nombre particulièrement élevé de thèses de doctorat et de stages d'étudiants (Licence, M1, M2). En outre, l'équipe III organise chaque année le module d'enseignements "Rythmes biologiques et thérapeutique" (15h) au sein de la formation doctorale "Innovations thérapeutiques" (ED425).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'unité provient de la fusion de trois unités UMRS Inserm, situées sur le campus de l'hôpital Paul Brousse à Villejuif et de l'UMS de R&D sur les cellules souches pluripotentes humaines (ESteam Paris Sud). Le but de ce regroupement est de développer des activités de recherche translationnelle allant du fondamental à la clinique, fondées sur une expertise pointue dans la biologie des cellules souches normales et tumorales, pour trouver de nouveaux traitements, notamment en oncologie. Cette excellente expertise est patente dans les domaines ESC / iPSC de l'équipe 1 (BENNACEUR / THURAN), dans l'équipe 2, chef de file international dans le domaine des tétraspanines et dans l'équipe 3 sur la chronobiologie.

La plupart des projets d'équipes sont vraiment ambitieux et très originaux, comme ceux de l'équipe 1 sur la propagation des LSC dans la LMC, la modélisation des cellules souches du cancer du sein par iPSC et la production de cellules hépatiques, pancréatiques et progénitrices hématopoïétiques, comme également ceux de l'équipe 2 sur le rôle des tétraspanines dans la régulation de Notch, dans la fusion des cellules musculaires, dans la fusion des gamètes, et dans le cancer colique et le mélanome, et enfin ceux de l'équipe 3 sur la modélisation des mécanismes de contrôle temporels des horloges cellulaires et centrales et sur la domo-thérapie chronobiologique des cancers.

La réunion des trois équipes constituantes permettra une grande synergie et des travaux communs sur la plasticité cellulaire, sur l'étude des rythmes biologiques, la balance quiescence / prolifération des cellules souches, et la résistance des cellules souches tumorales au traitement. La future unité sera étroitement liée à l'UMS ESteam Paris Sud, bien financée dans le cadre des Investissements d'Avenir (provenant du projet d'Infrastructure nationale INGSTEM) pour la reprogrammation et la différenciation cellulaire guidée à finalité thérapeutique.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Cellules souches leucémiques, cancers et pluripotence induite

Nom du responsable : M. Ali TURHAN

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	14	10
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche, Tech, IR, AI + PH)	7 ITA 3 PH	1 Tech 3 PH
N4 : Autres enseignants-chercheurs (AHU.)	2	2
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) non titulaires	10	2
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche - AI)	1	
TOTAL N1 à N6	40	19

NB: Le personnel de la plateforme ESteam Paris Sud incluse dans l'Unité UMRS 935 en 2013 est non comptabilisé dans l'équipe 1 en 2015, mais affecté à l'équipe 4 (unité de service).

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	8	5 dont 2 AHU
Thèses soutenues	7	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	5	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	14	5



• Appréciations détaillées

L'équipe 1 étudie la génération de cellules souches à visée d'élucidation étiopathologique et d'élaboration de stratégies thérapeutiques, à partir des techniques récentes de reprogrammation cellulaire, et cela dans trois domaines :

- les hémopathies malignes (notamment la leucémie myéloïde chronique, LMC), afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans les cellules souches leucémiques (CSL) résistantes aux inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) et de valider ces découvertes dans les cellules leucémiques primaires de patients atteints de LMC ou dans des cellules modèles iPSC ;

- les cellules souches tumorales dans le cancer du sein héréditaire (mutation BCRA1), à partir d'iPSC utilisées pour modéliser la transition épithélio-mésenchymateuse ;

- la thérapeutique anticancéreuse, en association avec le programme de recherche de l'Infrastructure nationale Ingestem sur l'utilisation des cellules dérivées des iPSC (par exemple en générant des cellules souches endodermiques) utiles en médecine régénérative, notamment des cellules hématopoïétiques, immunocompétentes et hépatiques.

L'un des principaux objectifs de la recherche de l'équipe met l'accent sur la génération de cellules souches hématopoïétiques à partir de cellules reprogrammées, ce qui constitue un projet ambitieux et soutenu par une stratégie solide. Deux points pourraient être renforcés dans l'avenir : i) l'analyse bio-informatique et ii) le développement des aspects immunologiques, en ce qui concerne la différenciation des cellules souches. L'équipe investit également dans l'intensification de la production de cellules différenciées à partir des iPS pour reproduire le phénotype de maladies mono- ou pluri-géniques, pour la découverte de médicaments et pour concevoir des stratégies de thérapie cellulaire et génique. À cet égard, le contact étroit avec plusieurs cliniciens sur le site les aidera beaucoup à réaliser ce programme ambitieux. Les collaborations au sein de l'unité passent par la technologie iPSC de nouvelle génération qui servira de base pour des projets communs entre M. Francis LÉVI et le groupe de M. Ali TURHAN, tandis que la liaison avec l'équipe de M. Eric RUBINSTEIN est, pour le moment, un peu moins évidente.

Outre la direction de la future unité et sa participation aux travaux de recherche de l'équipe 1, M^{me} Annelise BENNACEUR-GRISCELLI co-dirige la plate-forme nationale INGESTEM, qui comprend 5 équipes en France (ESTeam Ile-de-France à Villejuif, I-Stem à Evry, Prima-Stem à Lyon, IGBMC à Strasbourg et CISR à Montpellier) qui ont pour mission de fournir des lignées de cellules iPS à partir de différents types de cellules et surtout aussi à partir de cellules de patients (par exemple, des cellules de patients atteints de leucémie myéloïde chronique à différents stades du traitement, y compris les cellules chimio-résistantes). Ces lignées de cellules iPS seront utilisées ensuite pour développer des tests de dépistage de drogues, pour la recherche translationnelle et à des fins de constitution de bio-banques. Ceci pourrait permettre des soins personnalisés dans le futur. Cet ambitieux projet est financé dans le cadre des Investissements d'Avenir et du pôle de compétitivité Medicen, pour un total de 23 millions d'Euros. La plate-forme ESTeam de Villejuif soutiendra l'unité dans les projets de recherche en cours, non seulement par sa technologie iPS, mais par sa connaissance des mécanismes de re-différenciation en différents types de cellules (par exemple différents types de cellules sanguines, en passant par la régénération hématopoïétique de cellules souches à partir de cellules iPSC (équipe BENNACEUR / TURHAN) et la génération de cellules hépatiques (équipe LÉVI). Un fort accent est mis sur la R & D.

La plate-forme INGESTEM est accessible via un port d'entrée commun pour les demandes externes, à la fois académiques et industrielles ; un site internet dédié est en cours de construction et sera bientôt disponible. Les demandes sont examinées avec soin avant l'acceptation et les priorités sont explicitement formulées. En outre, les règles de bonne pratique de fabrication (BPF) seront mises en œuvre pour la génération d'iPS et de la bio-banque. De plus, pour faire face à la demande locale et extérieure, la plate-forme iPSC-banking d'ESTeam sera mise en œuvre dans un proche avenir dans un tout nouveau bâtiment de l'Université de Paris-Sud, construite sur le site de l'hôpital Paul Brousse, avec le Soutien de l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, la Région Ile-de-France et l'alliance Aviesan. En revanche, la partie R & D restera connectée avec l'équipe 1 de l'unité. Contrairement au passé, une forte interaction avec Inserm Transfert devrait également permettre une meilleure identification du potentiel des brevets des technologies développées.



Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La vingtaine de publications de l'équipe entre 2008 et 2013 attestent d'une excellente qualité du travail : recherches pionnières dans le domaine des leucémies chroniques myéloïdes avec de nombreux travaux sur l'étude des voies de signalisation et des bases moléculaires de la résistance aux chimiothérapies. Les publications communes avec le groupe de M^{me} Annelise BENNACEUR (Blood ; J Mol Cell Biol. : Plos One ; Am J Pathol.) attestent d'une collaboration effective et efficace et ont permis une grande originalité des approches, dans les thématiques suivantes : i) modélisation des cellules souches cancéreuses de différents cancers (CML et cancer du sein) par approche iPSC et ii) analyse spectrale des cellules en cours de reprogrammation, permettant d'accéder aux paramètres métaboliques. L'équipe a également réalisé des travaux en collaboration qui ont été publiés dans des journaux à fort facteur d'impact (Nature Genetics; Nature Biotechnology; Blood ; Stem Cells).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les invitations de l'équipe dans de nombreux congrès nationaux et internationaux, ainsi que ses participations à des nombreux projets de recherche sont multiples ; on note ainsi 11 invitations à des congrès entre 2008 et 2013, la participation à de nombreux appels à projets en tant que « reviewer » émanant de l'ANR, de l'Europe ou d'EPST, la participation, comme « reviewer », à 16 journaux scientifiques de très haut niveau (Blood, Nature Medicine, JC). Deux chercheurs ont été recrutés.

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

On peut noter l'organisation de conférences grand public et la production de multiples rapports d'expertise pour de nombreuses associations caritatives, ainsi que la participation à l'élaboration de la loi de bioéthique auprès du Sénat. Deux brevets ont été déposés et 2 autres sont en cours d'évaluation par INSERM transfert).

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

L'équipe, qui sera composée de 19 membres en 2015, voit arriver 2 jeunes chercheurs qui vont développer les projets avec de nouveaux angles de recherche. Les étudiants du groupe devraient largement bénéficier de la présence de ces deux nouveaux chercheurs, tant pour leur formation théorique que pratique. L'équipe aura accès à la plateforme INGESTEM et à tous les équipements de pointe pour leur recherche. Des réunions régulières du groupe sont prévues et encouragées pour souder les différents aspects des recherches communes.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

On note un investissement important dans la formation par la recherche, avec une participation aux cours de DCEM (Faculté de Médecine de Poitiers), la création d'une UE « stem cells & regenerative medicine », l'organisation des cours d'Hématologie à l'Université de Paris Sud, des interventions en master 2 et licence et la formation par la recherche de nombreux M1, M2 et doctorants au sein du laboratoire avec la direction de 6 thèses.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet à 5 ans est la suite pertinente des projets actuels, avec un accent très fort sur les stratégies translationnelles et de nouveaux modèles d'étude comme les iTSC. De plus, le modèle porcin pour aborder le passage à la thérapie semble très approprié, pour rendre possible des approches thérapeutiques à partir des cellules souches dans un proche avenir. Le recrutement de nouveaux chercheurs devrait permettre d'aborder de nouveaux angles de recherche avec des outils techniques performants (étude de la quiescence des CSL, étude de l'EMT, modélisation des CSC avec les iPSC pour divers modèles de cancer). De plus et en étroite collaboration avec l'équipe 3, un aspect très original sur la chronobiologie dans les LMCs va être abordé, ainsi que de nouveaux modèles iPSC dans le cancer du sein (BRAC-1 mutant) Il est donc clairement apparu que cette équipe a pris en compte le rapprochement avec l'équipe 3 pour présenter un projet cohérent associant le rôle des gènes de circadiens comme Bmal, Cry et Per dans une étude des LMC.



Conclusion

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

Expertise de l'équipe dans son ensemble, continuité et cohérence des projets et insertion de nouvelles thématiques dues au nouvel environnement. Les activités de recherche de M^{me} Annelise BENNACEUR étant en congruence avec celles du groupe de M. Ali TURHAN, leur rapprochement augure d'interactions scientifiques futures fécondes et très originales. Ils ont tous deux très bien réussi dans le passé, séparément ou en collaboration, cela étant attesté par un très grand nombre de publications et de nouveaux développements technologiques. Depuis leur collaboration à distance, M. Ali TURHAN s'est déplacé de Poitiers sur le site de Paul Brousse et leur interaction est maintenant localement beaucoup plus facile.

- **Points faibles et risques liés au contexte :**

Il existe le danger d'une expansion trop importante des thématiques : LMC, cancer du sein, modèle porcin, ..., avec un nombre de chercheurs limité, ainsi que le manque de post-doctorants évident pour assurer la formation des étudiants en thèse, qui, pour l'instant, est assuré par les chercheurs statutaires et les ingénieurs.

- **Recommandations :**

Le comité recommande un effort significatif de recrutement de post-doctorants.



Équipe 2 : Compartimentation membranaire par les tétraspanines et différenciation cellulaire.

Nom du responsable : M. Eric RUBINSTEIN

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	5	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche, Tech, IR, AI + PH)	3	2
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	13	6

Note : L'équipe 2 est composée d'une partie seulement de l'unité Inserm U1004, ce qui explique la différence entre les deux colonnes.

N	Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
	Doctorants	4	1
	Thèses soutenues	8	
	Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	1
	Nombre d'HDR soutenues	2	
	Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	9	2

• Appréciations détaillées

L'équipe 2 "Compartimentation membranaire par les tétraspanines et différenciation cellulaire" intègre la nouvelle unité, en provenance de l'U1004, au sein de laquelle elle a eu une excellente activité scientifique et visibilité internationale. Elle est dirigée par M. Eric RUBINSTEIN et étudiera le rôle des tétraspanines dans la physiologie cellulaire et les cancers, en particulier dans les mécanismes permettant la balance quiescence/ prolifération et fusion, dans les myoblastes du muscle squelettique. L'interrelation des tétraspanines avec la voie Notch dans la transformation tumorale précoce des cellules du cancer du côlon sera particulièrement étudiée au niveau des cellules souches, assurant ainsi une relation thématique avec les autres équipes de l'unité.



Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe de M. Eric RUBINSTEIN est l'auteur de 25 publications sur les tétraspanines (2008-2013), dont plusieurs à fort facteur d'impact (J. Cell Biol., Nature Commun., Cancer Res.). Cette équipe a publié de nouveaux concepts (tetraspanin web) et a utilisé des modèles de souris KO (pour CD9 et CD81) pour démontrer l'impact de ces protéines sur la fusion cellulaire avec des effets pro ou anti-fusiogène. Ils ont aussi démontré plus récemment une corrélation entre tétraspanines et ADAM et donc un lien entre les tétraspanines et le contrôle de la voie Notch.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

De nombreux signes de notoriété montrent que l'équipe est très productive et visible, comme en témoignent l'invitation de M. Eric RUBINSTEIN comme « keynote speaker » de 2 conférences internationales sur les tétraspanines, l'édition du livre « Tétraspanins » et l'organisation d'un congrès Européen. M. Eric RUBINSTEIN est membre de la CSS2 de l'INSERM et membre des comités de sélection pour postes d'accueil pour médecins. L'équipe accueille et encadre 9 doctorants. Cette petite équipe a obtenu de nombreux financements (INCA, AFM, ARC) et est partenaire dans plusieurs ANR, attestant de sa notoriété dans son domaine.

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

On note l'organisation de conférences grand public et des rapports d'expertise pour des associations (AFM, ARC notamment).

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

L'équipe fonctionne au quotidien de manière satisfaisante et organise des réunions régulières avec tous ses membres réunis.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'implication dans la formation par la recherche est importante : formation de nombreux étudiants (9 doctorants) et investissement dans l'enseignement (M1, M2 UE de cancérogénèse, UEM en Pharmacie).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le but de la recherche de l'équipe 2 est de poursuivre les travaux sur les tétraspanines (et notamment Tspan C8), ainsi que de comprendre leur rôle dans les processus de différenciation et de cancer. L'élucidation des mécanismes de fusion cellulaire dans différents contextes (e.g., fusion des myoblastes étudiés dans différentes pathologies musculaires et fusion oocyte / spermatozoïde) sera aussi poursuivie à la lumière de récentes publications pionnières du groupe dans ce domaine. Le comité apprécie grandement la démarche de rapprochement de l'équipe avec leurs collègues des autres équipes, dans le cadre de la future unité, avec les possibilités nouvelles d'approfondir leurs liens avec le service commun des cellules souches, avec la clinique toute proche et avec les théoriciens de l'équipe 3, qui peuvent leur faire découvrir les avantages de la bioinformatique et de la modélisation.

Conclusion

• Points forts et possibilités liées au contexte :

Excellence actuelle et continuité dans la thématique tétraspanine, ainsi que dans l'insertion annoncée dans les thématiques du nouvel environnement.

• Points à améliorer et risques liés au contexte :

Manque d'explicitation de projets collaboratifs futurs. Des projets d'interfaces avec les autres équipes devront être mis en place lors du quinquennat, au risque de ne pas bénéficier de la synergie potentielle de la nouvelle unité. Sachant le rôle de Notch dans les cellules souches et celui de l'expression de CD9 dans les cellules ES, il est clair que des liens possibles existent entre ces équipes. Il serait donc dommage de ne pas les prendre en compte dès aujourd'hui, pour assurer la synergie, la créativité et la cohérence futures de l'unité.



Équipe 3 : Chronothérapie des cancers du foie et optimisation de la fonction hépatique après chirurgie

Nom du responsable : Actuel : M. Francis LEVI.
Porteur de projet : M. René ADAM

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	5	6
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	2
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	5	5
TOTAL N1 à N6	13	17

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	5	3
Thèses soutenues	4	3
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3	1
Nombre d'HDR soutenues		1
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

Appréciations détaillées

L'équipe 3 a été dirigée pendant la période 2008-2013 par M. Francis LEVI, puis le sera pour le projet à cinq ans par M. René ADAM sur le thème « Chronothérapie des cancers du foie et Optimisation de la fonction hépatique après chirurgie ». Elle étudiera les interactions entre horloge circadienne génétique et horloge métabolique, dans les cellules souches et dans les cellules différenciées hépatiques, intestinales et pancréatiques, avec pour objectif le traitement chronothérapeutique du cancer. La pharmacologie intégrée des systèmes, modélisée in silico, in vitro et in vivo chez l'animal permettra une chimiothérapie nouvelle, associant molécules ciblées et planification thérapeutique optimisée de délivrance de ces molécules.



L'utilisation de cellules souches dans la régénération hépatique après hépatectomie dans le traitement du cancer du foie et la réparation des lésions d'ischémie-reperfusion post-transplantation sera mise au point, après compréhension de l'impact de leurs horloges circadiennes dans l'efficacité des processus réparateurs.

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les publications du responsable actuel, M. Francis LÉVI, entre 2009 et 2013 couvrent un large spectre et sont parues dans d'excellents journaux, presque tous dans le top 20% de leur discipline montrant combien la reconnaissance internationale de leurs auteurs est importante (Cancer Research ; Chronobiology International ; Plos Comput Biol.).

Le choix des journaux montre bien le caractère interdisciplinaire de l'activité scientifique de l'équipe 3, allant des investigations sur les moteurs moléculaires des rythmes circadiens (depuis les horloges cellulaires jusqu'à l'horloge centrale), in vivo chez l'animal et chez l'homme, appuyées sur une modélisation et une simulation in silico subtile et éclairante sur les interactions critiques entre les protéines impliquées (dans le cadre d'EDP (Equations aux Dérivées Partielles) de diffusion-réaction, incluant un modèle dynamique du cycle cellulaire). Cette recherche fondamentale est toujours menée de pair avec la mise au point de programmes chronothérapeutiques originaux extrêmement prometteurs, même s'ils soulèvent de nouvelles interrogations (comme l'hétérogénéité des efficacités thérapeutiques, due au sexe) et nourrissent les hypothèses de la recherche fondamentale future. Il s'agit d'un exemple rare de recherche médicale translationnelle réussie, allant jusqu'au suivi du patient à domicile, dans le cadre d'une domo-thérapie dédiée, encore pratiquement unique au monde.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

La trentaine d'invitations de M. Francis LÉVI, entre 2008-2013, dans des conférences internationales est le témoin d'une reconnaissance internationale très importante.

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

L'équipe 3 a organisé des conférences grand public et produit des rapports d'expertise pour de nombreuses associations caritatives. Elle participe ainsi à de nombreuses actions visant à l'intégration de la chronobiologie dans la gestion et le soin des patients à domicile. M. Francis LÉVI est régulièrement appelé comme expert dans des commissions nationales et internationales chargées d'évaluer l'impact du travail posté sur la santé. Enfin, l'équipe 3 est l'auteur d'un brevet européen sur le développement d'une unité implantable dans un corps vivant, constituée d'un ensemble hybride d'injection et de contrôle chronothérapeutique.

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

L'équipe sera composée de 17 membres. Elle aura accès à la plateforme INGESTEM et à tous les équipements de pointe de l'unité pour leur recherche. Des réunions régulières du groupe sont prévues et encouragées pour souder les différents aspects des recherches translationnelles, allant de la recherche fondamentale en modélisation chronobiologique, à la clinique et à la chirurgie hépatique, en passant par l'expérimentation animale sur la souris.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe 3 organise chaque année le module d'enseignements "Rythmes biologiques et thérapeutique" (15h) au sein de la formation doctorale "Innovations thérapeutiques" (ED425).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Alors que leurs études antérieures portaient principalement sur le cancer colo-rectal, les recherches du projet à 5 ans devraient mettre encore plus en évidence un lien étroit entre rythme circadien et progression tumorale dans le cancer hépatique. La qualité de l'articulation entre recherche fondamentale et finalisée (d'un point de vue clinique) est exceptionnelle. De plus, il faut souligner le caractère novateur et particulièrement bien approprié de la collaboration avec des biomathématiciens et des experts de la Biologie des Systèmes, venant du laboratoire Jacques Louis Lions (UMR CNRS/Paris VI 7598) et de l'INRIA (Projet BANG).



Par rapport aux projets de recherche développés antérieurement dans l'équipe "Rythmes biologiques et Cancers" (UMR_S 776), l'équipe 3 propose en plus un programme de recherche innovant pour l'optimisation du rétablissement de la fonction du foie après résection hépatique et transplantation. Dans ce cadre, les interactions dans le cadre du projet proposé avec l'équipe 1 sur le thème des horloges métaboliques dans les cellules souches permettront de combiner chronothérapie, recherche sur les cellules souches et chirurgie du foie pour optimiser la récupération hépatique, aussi bien en cas de cancer que suite à une transplantation.

Conclusion

• Points forts et possibilités liées au contexte:

Grande expertise de l'équipe en chronothérapie du cancer, continuité et cohérence des projets, très bonne insertion des nouvelles thématiques dans le nouvel environnement. Poursuite de l'étude sur l'importance des rythmes circadiens quant à la prévention et à la thérapie du cancer, dans laquelle elle a un monopole national, un leadership européen et une reconnaissance mondiale, en l'appliquant à d'autres types de cancers que ceux étudiés jusqu'ici et en enrichissant son approche par l'utilisation de nouvelles méthodologies. Dans leur domaine, l'équipe tient une place de tout premier plan sur la scène internationale.

• Points à améliorer et risques liés au contexte :

Vieillesse de cette équipe de notoriété mondiale et nécessité de continuer à former des jeunes chercheurs et à les recruter, pour que le passage de témoin permette la persistance de cette tradition d'excellence.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 4 novembre 2013, 8 heures

Fin : 4 novembre 2013, 16 heures

Lieu de la visite

Institution : Hôpital Paul Brousse

Adresse : 2, avenue Paul-Vaillant-Couturier - 94800 Villejuif

Déroulement ou programme de visite

La visite de l'unité a suivi le programme suivant :

8h00	Arrivée du comité d'experts
8h30 -9h00	Huis clos - Présentation de l'AERES au comité par le Délégué Scientifique (DS)
9h00 -9h15	Devant l'unité, présentation du comité d'experts et présentation de l'AERES par le DS
9h15-10h	Présentation de l'unité par le directeur, bilan et projet (25 min+20 min) discussion en séance plénière

Audition des équipes (en séance plénière)

10h-10h30	Présentation scientifique équipe M. Ali TURHAN (15 min+15min discussion)
10h30-11h	Présentation scientifique équipe M. René ADAM et M. Francis LEVI (15 min+15min discussion)
11h-11h30	Présentation scientifique équipe M. Eric RUBINSTEIN (15 min+15min discussion)
11h30-11h45	Pause. Rencontre avec l'unité
11h45-12h15	Rencontre avec les représentants des Organismes: Auditoire : membres du comité, DS

Session rencontre avec le personnel permanent et non permanent

12h15 -12h45	Rencontre avec les ITA titulaires, CDD Rencontre avec les doctorants et post-doctorants Rencontre avec les chercheurs et enseignants-chercheurs titulaires Auditoire : comité, DS AERES, sans les tutelles, ni la direction, ni les responsables d'équipes
12h45-13h	Pause. Rencontre avec l'unité
13h-16h	Déjeuner suivi de la réunion du comité à huis clos Membres du comité, DS AERES
16h	Départ du comité d'experts.

Les présentations ont été très claires et didactiques, plus percutantes que dans le rapport écrit, éclairant bien le comité sur les raisons du choix stratégique de la fusion, ainsi que sur les projets scientifiques de chaque équipe et sur la vie future de cette unité de 51 personnes. Elles ont permis des discussions fructueuses pour la compréhension en profondeur des points abordés.



6 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

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

Orsay, le 7 février 2014.

N/Réf. : 17/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007941 - MODELES DE CELLULES SOUCHES MALIGNES ET THERAPEUTIQUES -
0911101C.

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 23 janvier dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche - MODELES DE CELLULES SOUCHES MALIGNES ET THERAPEUTIQUES - N° S2PUR150007941, 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.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Madame Annelise BENNACEUR, Directrice de l'unité de recherche.

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


UNIVERSITÉ
PARIS
SUD
91405 ORSAY cedex

Jacques BITTOUN
Président

Institut André Lwoff - Université Paris Sud

Unité INSERM UMR-S 935 « Modèles de Cellules Souches Malignes et Thérapeutiques »
Esteam Paris Sud Plate forme Cellules souches pluripotentes ES/ IPSC
Coordination Infrastructure Nationale INGESTEM
Directeur : Pr Annelise Bennaceur-Griscelli

REPONSES AU COMITE DE VISITE AERES

Rapport : S2PUR150007941 - MODELES DE CELLULES SOUCHES MALIGNES ET THERAPEUTIQUES
- 0911101C.

Nous avons pris note de l'évaluation positive de l'activité passée des trois Unités, UMS S 935 (A. Bennaceur/A. Turhan), UMR-S 776 (F. Levi) et UMR-S 1004 (E. Rubinstein) et du projet global de la future Unité « **Modèles de Cellules Souches Malignes et Thérapeutiques** » (« OncoStem ») pour le quadriennal 2015-2019.

Des remarques constructives ont été apportées dans ce rapport et nous souhaitons donner quelques éléments nouveaux intervenus depuis la visite de l'AERES et préciser comment nous envisageons de suivre les recommandations émises dans le rapport.

Les projets des équipes ont été basés essentiellement sur un ancrage de résultats antérieurs récents, parus dans des revues de forte visibilité (J. Cell Biol, Nature communications, Cancer Res., Blood, Stem Cells) et financés par des agences d'Etat ou des associations caritatives. Le comité n'exprime pas de doute sur la capacité des équipes à développer des projets collaboratifs.

Nous souhaitons à cette occasion déclarer notre détermination et engagement à réaliser de tels programmes novateurs issus de l'expertise complémentaire et synergique de chaque équipe. L'équipe ESTeam Paris Sud, dirigée par A Bennaceur-Griscelli coordonne l'infrastructure nationale INGESTEM et va interagir avec les 3 équipes de l'unité pour apporter les soutiens technologiques et modèles des ES et IPS dans les projets. Les équipes bénéficieront également du réseau technologique d'INGESTEM dans le cadre de collaborations (criblage à haut débit). Quant à la structure administrative d'ESTeam, nous proposons la création d'une UMS permettant une autonomie et ouverture aux utilisateurs externes.

Les projets collaboratifs ont été initiés par un rapprochement naturel des équipes et favorisent ainsi la cohésion de la future unité.

L'équipe 1 (A. Turhan) aborde de façon originale avec l'équipe 3 (R. Adam, F. Levi) le rôle des gènes circadiens dans la régulation de la balance quiescence/ prolifération des cellules souches hématopoïétiques normales et leucémiques (LMC).

L'équipe ESTeam Paris Sud va, en collaboration avec l'équipe 3 (F. Levi), étudier le rôle des gènes circadiens dans la reprogrammation cellulaire. Les cellules souches pluripotentes induites ne sont pas soumises à un rythme circadien. Nous montrons que l'expression des gènes s'éteint au cours de la reprogrammation cellulaire et postulons qu'ils peuvent jouer un rôle dans les étapes précoces de la reprogrammation. Nous utiliserons les souris déficientes Bmal, Cry et Per disponibles dans l'équipe 3 de l'unité.

L'équipe 2 (E. Rubinstein) est experte dans les tétraspanines et va élargir son programme sur deux projets collaboratifs avec l'équipe 1 (A. Turhan, A. Bennaceur) et l'équipe ESTeam.

Le premier, concerne le contrôle de la voie Notch par les tétraspanines. Les phénomènes de redondance moléculaire sont un des aspects complexes concernant la fonction des tétraspanines dans la régulation des voies de signalisation. Ces phénomènes sont difficiles à étudier *in vivo* car nécessitant des invalidations géniques conditionnelles multiples. La voie Notch jouant un rôle essentiel dans le développement, nous bénéficierons des modèles de différenciation tissulaire à partir des cellules ES ou iPS, en utilisant le modèle des tératomes et de la formation des organoïdes pour explorer l'impact fonctionnel des différentes TspanC8 impliquées dans la régulation de cette voie. Nous utiliserons des approches d'invalidation ou expression de mutant. La différenciation de l'épithélium intestinal constituerait une cible de choix.

Le deuxième concerne le rôle de la tétraspanine CD9 dans l'hématopoïèse embryonnaire et adulte. Il y a des arguments pour penser que la tétraspanine CD9 joue un rôle dans la différenciation hématopoïétique précoce, en effet, nous avons montré que l'on pouvait altérer la différenciation mégacaryocytaire *in vitro* avec des anticorps anti-CD9. Toutefois le système hématopoïétique des souris ko est strictement normal. Il est donc possible que d'autres tétraspanines puissent se substituer à CD9 au cours du développement précoce. L'équipe 1 (A. Bennaceur-Griscelli et A. Turhan) ayant mis en place l'hématopoïèse *in vitro* dérivée des cellules souches pluripotentes, il sera aisé de procéder à des inactivations géniques sur plusieurs tétraspanines simultanément dans des modèles *in vitro* reflétant l'ensemble du développement du tissu hématopoïétique. Nous explorerons les lignages mégacaryocytaires, érythroïdes et lymphoïdes ainsi que la capacité de reconstitution à long terme de l'hématopoïèse *in vivo* des progéniteurs hématopoïétiques.

Nous disposons pour ces deux projets des outils très performants pour la modification génétique *in vitro* des ES /IPS développés par l'équipe de la plate forme ESTeam utilisant le système des CRISPR/ Casp9 et de la recombinaison homologe.

Nous focaliserons par ailleurs nos travaux sur essentiellement 2 modèles tumoraux basés sur nos investissements antérieurs et la reconnaissance internationale des chercheurs : la Leucémie Myéloïde Chronique et les cancers digestifs (cancer du colon et métastases hépatiques). L'arrivée d'Hervé Acloque, CR1, expert dans l'EMT étudiera plus spécifiquement le cancer du sein associé à BCRA1 compte tenu des modèles cellulaires IPS très originaux, déjà disponibles dans l'unité (ESTeam Paris Sud).

Sur le plan des moyens, nous apprécions que le Comité AERES recommande le renforcement des ITA administratifs et techniques à très court terme. En effet, l'assistante du Directeur de l'UMRS 776 n'a pas été remplacée depuis qu'elle est partie à la retraite en Septembre 2012. Le directeur A Bennaceur n'a actuellement aucune aide de secrétariat. Ceci gêne considérablement le suivi de l'Unité et la coordination des projets nationaux et européens. C'est pourquoi, l'UMRS 776 a anticipé cette demande à l'INSERM par la création d'un poste d'Assistante de Direction dès 2014, mutualisée avec l'Unité 935 d'Annelise Bennaceur pour la future Unité qui compte une cinquantaine de personnes.

D'autre part, les ressources humaines en ITA au sein des 3 équipes font cruellement défaut avec une répartition inéquitable. Un effort de mutualisation du personnel sur des compétences spécifiques utiles à l'ensemble de la future unité sera réalisé et le renforcement en nombre d'ITA fera l'objet de demandes ciblées. L'équipe 1 comporte un ITA de l'Université à mi temps ayant en charge de la cellulothèque des hémopathies dans le service d'hématologie à l'Hôpital Paul Brousse. Une seule technicienne en expérimentation animale est affectée à l'équipe 3 à 80%. Depuis 3 ans, l'U776 a demandé son affectation à temps plein. Ce n'en est que plus indispensable aujourd'hui, compte tenu de l'évolution de l'équipe et de ses projets. Il sera nécessaire de prévoir le recrutement d'un technicien de recherche clinique et translationnelle, et d'un technicien affecté aux cultures cellulaires, mutualisés pour les trois équipes.

Concernant les recommandations sur les équipes :

L'équipe 1 va accueillir deux nouveaux chercheurs, A. Foudi et H. Acloque. Ces jeunes chercheurs vont également contribuer à recruter des post- doctorant. Hervé Acloque a déjà obtenu par le biais de l' AAP de la SFR 100 000 euros lui permettant le recrutement d'un post doctorant sur 2 ans à partir de 2015. A. Turhan, A. Bennaceur et F. Griscelli ont soumis des demandes de Post doctorants (AAP DIM Biothérapie, deux demandes ANR, FRM) et ils s'intègrent dans un projet EU Horizon 2020. Concernant les thématiques, le projet phare étant la LMC, les autres seront abordés selon les ressources disponibles et les forces en présence.

L'équipe 2, a pris en compte les recommandations et des projets de collaborations avec l'équipe 1 et 4 ont été abordés.

L'équipe 3 a anticipée sur son effectif pour 2015 qui comprend désormais un enseignant chercheur PU-PH (ligne N1) et un PH (ligne N3) supplémentaires, ce qui amène maintenant à un effectif anticipé de 5 enseignants chercheurs (ligne N1) et de 3 personnels sans obligation de recherche, mais qui en font. Une jeune chercheuse mathématicienne a déposé plusieurs demandes pour rejoindre l'équipe en tant que post doctorante ou y créer une équipe Avenir, ce qui renforcerait de façon importante les approches de biologie et de médecine des systèmes dans l'Equipe, mais en ferait aussi bénéficier l'ensemble de l'Unité, et y favoriser les interactions entre thématiques. La nécessité d'une politique de recrutement de post-doctorants et de jeunes chercheurs ou enseignants chercheurs est effectivement indispensable. Nous l'appuierons avant tout sur l'excellence scientifique et la notoriété de l'Equipe et de ses membres, et les interactions avec les deux autres équipes de l'Unité. Les facilités disponibles et la disponibilité à l'encadrement sont aussi une composante indispensable au succès. Cette stratégie peut déjà se fonder sur l'obtention récente d'un nouveau contrat « Pôle de Compétitivité » et d'un PHRC « européen », 4 projets de recherche ou de R&D multicentriques soumis, et un projet de Laboratoire Européen

Associé avec le Royaume Uni et deux projets européens Horizon 2020 en préparation.

Bien évidemment, ces efforts en ce sens nécessitent que, au-delà des postes temporaires financés sur contrat, les institutions de tutelle assurent en bonne intelligence le recrutement des personnes titulaires futures qui détiennent le savoir faire des Equipes .

Fait à Villejuif le 6/02/2014

Prof. Annelise Bennaceur Griscelli

