



HAL
open science

CRRET - Laboratoire de recherche sur la croissance cellulaire, la réparation et la régénération tissulaires.

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. CRRET - Laboratoire de recherche sur la croissance cellulaire, la réparation et la régénération tissulaires.. 2014, Université Paris-Est Créteil Val de Marne - UPEC. hceres-02033462

HAL Id: hceres-02033462

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033462>

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 :

Laboratoire de Recherche sur la Croissance Cellulaire,
la Réparation et la Régénération Tissulaire

CRRET

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Paris-Est Créteil Val de Marne - UPEC

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

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. Jean-Jacques FEIGE, 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 recherche sur la Croissance Cellulaire, la Réparation et la Régénération Tissulaire
Acronyme de l'unité :	CRRET
Label demandé :	EA avec ERL CNRS
N° actuel :	EAC CNRS 7149
Nom du directeur (2013-2014) :	M. José COURTY
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M ^{me} Dulce PAPY-GARCIA

Membres du comité d'experts

Président :	M. Jean-Jacques FEIGE, Université de Grenoble
Experts :	M. Thierry DARRIBERE, Université Pierre et Marie Curie, Paris (Représentant du CNU)
	M. Klaus PETRY, Université Bordeaux Segalen (Représentant du CoNRS)
	M. Olivier PEYRUCHAUD, Université de Lyon
	M. Romain VIVES, Université de Grenoble
Délégué scientifique représentant de l'AERES :	M. Jean ROSENBAUM
Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :	M. Alain BERDEAUX (directeur de l'École Doctorale n° 402)
	M. Jorge BOCZKOWSKI, Université Paris Est Créteil
	M ^{me} Brigitte RENE, CNRS

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le laboratoire CRRET (EAC CNRS 7149) est installé dans des locaux de l'Université Paris Est Créteil (UPEC) à Créteil. Créé en 1991 par M. Denis BARRITault et M. Jean-Pierre CARUELLE, tous deux Professeurs de l'UPEC, ce laboratoire universitaire a été labellisé UMR CNRS de 2005 à 2008 puis EAC CNRS de 2009 à 2014 sous la direction de M. José COURTY. Le laboratoire occupe 880 m² de locaux incluant une animalerie de site. Les enseignements de la plupart des enseignant-chercheurs du laboratoire s'effectuent dans le même bâtiment qui abrite les laboratoires de recherche, facilitant ainsi grandement la continuité des activités enseignement et recherche. Le laboratoire organisé en quatre équipes lors du dernier contrat souhaite se restructurer en deux équipes pour le contrat 2015-2019.

Équipe de direction

Un changement de Directeur est proposé pour le prochain contrat quinquennal. La future Directrice, M^{me} Dulce PAPY-GARCIA, est Professeur de 1^{ère} classe de Chimie à l'UPEC. Elle est Directeur des Etudes de l'Ecole Doctorale Sciences de la Vie et de la Santé (ED404). Les deux Responsables d'équipes seront M. José COURTY (ancien directeur de l'EAC 7149) et M^{me} Dulce PAPY-GARCIA.

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	10	8
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	8
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	
TOTAL N1 à N6	27	18



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	6	
Thèses soutenues	15	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	6	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	8	8

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Le projet de restructuration de l'Unité vise à regrouper les forces autour de deux thématiques majeures : Facteurs de croissance affins pour l'héparine et tumorigenèse d'une part, et le remodelage tissulaire lié au vieillissement en étudiant les rôles des glycosaminoglycannes sulfatés (GAGs) dans la maladie d'Alzheimer et dans l'ostéo-arthrose, d'autre part. A cette fin, les anciennes équipes 1 et 2 de l'EAC 7149 se regrouperont pour former l'équipe 1 et l'ancienne équipe 3 formera la nouvelle équipe 2. L'équipe 4 qui avait rejoint l'Unité en cours de mandat ne participera pas à ce nouveau projet d'Unité. Cette nouvelle structuration est apparue parfaitement cohérente au comité de visite. Bien que chaque équipe développe des applications de ses recherches dans un champ biomédical distinct (cancer vs Alzheimer, ostéo-arthrose), des coopérations scientifiques et de véritables synergies existent entre les deux équipes à l'interface chimie-biologie. La force antérieure de ce laboratoire a été sa capacité incontestable à nouer des collaborations avec le monde industriel et à valoriser ses recherches sous forme de brevets licenciés. Le comité d'experts a été convaincu que la future Unité gardera cette capacité translationnelle forte. Le comité pense cependant qu'un effort doit être fait pour la compréhension mécanistique des processus étudiés, ce qui devrait permettre d'avoir un plus fort impact sur la communauté scientifique et d'obtenir une meilleure reconnaissance internationale.

Points forts et possibilités liées au contexte

L'Unité CRRET bénéficie d'un fort soutien de l'UPEC, qui permet à ses enseignants-chercheurs d'exercer leur activité de recherche et leurs activités d'enseignement dans le même bâtiment. L'UPEC a également fortement aidé le CRRET à se doter de plateaux technologiques performants en glycomique et peptidomique.

Le développement de drogues anti-tumorales basées sur l'inhibition de la liaison du peptide HARP à la nucléoline et de nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer basés sur l'inhibition de la 3-O-sulfotransférase-2 représente des enjeux ambitieux reposant sur des acquis solides.

Le personnel de l'Unité CRRET adhère fortement au projet et est apparu très motivé pour le mener à bien.

Points faibles et risques liés au contexte

La notoriété de l'Unité CRRET et de ses leaders est relativement faible.

Le niveau de publications, bien qu'en progrès, doit être encore amélioré.

Alors que le nombre de chercheurs statutaires temps plein des EPST (CR, DR) sera en nette diminution pour le prochain contrat quinquennal, le recrutement récent de jeunes MCU et PU très motivés devrait renforcer le potentiel des deux équipes et permettre de réaliser les objectifs expérimentaux des projets proposés.

Selon l'avis du comité d'experts, plusieurs points de l'analyse SWOT réalisée par les porteurs de projet semblent irréalistes : la forte diminution du nombre de chercheurs statutaires INSERM ou CNRS n'est pas mentionnée, le ratio relativement élevé par rapport à la moyenne nationale entre IATOS et Chercheurs/Enseignants-chercheurs (8/10) est plutôt une force qu'une faiblesse, la compétition internationale sur les sujets traités semble sous-estimée.

Recommandations

Un effort pour caractériser plus en détail les mécanismes moléculaires d'action des molécules étudiées et pour intégrer des modèles animaux adaptés devrait permettre d'accroître la notoriété et l'impact des recherches proposées.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Pendant la période 2008-2013, les trois équipes constitutives de la future Unité ont publié 86 publications dans des journaux à comité de lecture. 40 d'entre elles sont des publications propres à l'Unité (un membre de l'Unité en premier ou dernier auteur) et les autres résultent de collaborations avec des laboratoires franciliens ou étrangers (Brésil, USA, Japon, Grande Bretagne, Grèce, Israël, Italie, Suisse). Les facteurs d'impact des publications propres du laboratoire s'échelonnent de 1,19 à 9,45 (moyenne 4,18). A noter 1 Prog. Eye Ret. Res (IF 9,45), 1 Cell Death Differentiation (IF 8,84), 1 Ann Rheum Dis (IF 8,72), 1 Cancer Research (IF 7,85), 1 Biomaterials (IF 7,40), 1 Neurobiol Aging (IF 6,18), 1 FASEB Journal (IF 5,70), 1 Stem cell Res (IF 5,13), 1 Am J Pathol. (IF 4,89) et 2 J Biol Chem (IF 4,77).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le rayonnement scientifique de l'unité CRRET dans le monde académique est encore assez restreint. Les chercheurs leaders ont été rarement invités à exposer leurs travaux dans des conférences internationales. L'unité fait preuve par contre d'une bonne attractivité envers les étudiants franciliens et étrangers. Plusieurs thèses ont été conduites en cotutelle internationale. L'unité organisera un Colloque thématique international pour les doctorants et post-doctorants européens sur « Protéoglycanes et Glycosaminoglycanes » en 2015 et 2017, ce qui devrait lui permettre de nouer des contacts avec des étudiants qualifiés dans ce domaine de recherche.

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

L'unité a une longue tradition de collaboration avec le milieu industriel. La société OTR3, issue de l'unité, reste un partenaire de choix. L'unité collabore avec plusieurs grosses sociétés pharmaceutiques (Roche, Sanofi-Aventis, ImmuPharma).

Le laboratoire a déposé 8 brevets dont deux sont licenciés auprès de sociétés pharmaceutiques pour le développement de nouvelles thérapies anti-cancéreuses. 2 essais cliniques de phase II sont en cours avec la molécule NucAnt développée dans l'équipe 1.

L'unité réalise des actions remarquables dans le domaine du prosélytisme scientifique envers les lycéens de banlieue : actions « Banlieue-Est : Cap vers les Sciences » et « Les Cordées de la Réussite », participation à la Fête de la Science.

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

L'ambiance de travail à l'intérieur de l'unité est apparue excellente. Les enseignants-chercheurs sont particulièrement satisfaits de pouvoir réaliser leurs tâches d'enseignement et de recherche dans le même bâtiment. Les doctorants et post-doctorants sont satisfaits de la disponibilité et de l'encadrement que leur apportent les chercheurs. Le regroupement en deux équipes est apparu très fortement souhaité et apprécié par l'ensemble du laboratoire.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Entre 2008 et 2013, l'unité CRRET a formé 20 étudiants en thèse. 15 thèses ont déjà été soutenues et 5 sont en cours. Rapporté à 8 titulaires de l'HDR, cela représente une activité d'encadrement d'environ 1 doctorant par HDR par an, ce qui est le quota souhaitable. Tous les étudiants sont financés. Le pourcentage de doctorants étrangers est élevé. 5 doctorants ont bénéficié de bourses CIFRE ou de financements industriels, ce qui est un bon point pour leur intégration future sur le marché du travail.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le comité d'experts a apprécié l'effort de regroupement des personnels de l'unité autour de deux thématiques biomédicales majeures (Cancer et Maladie d'Alzheimer). Le changement de Direction a été entériné par l'ensemble du personnel et le dynamisme de la nouvelle Directrice est apparu comme un atout pour le développement futur de l'unité. La force historique de cette unité réside dans sa capacité à effectuer une recherche translationnelle en collaboration avec le monde industriel (start-ups ou big pharma). Elle devrait néanmoins faire l'effort de développer une recherche plus en profondeur sur les mécanismes d'action des molécules étudiées et/ou plus intégrées sur les modifications physiologiques induites par ces molécules dans les modèles in vivo appropriés afin de gagner en notoriété et en impact sur la communauté scientifique.

Le comité d'experts a considéré que le projet visant à évaluer si la 3-O-sulfotransférase de type 2 est une cible pharmacologique pertinente pour le traitement de la maladie d'Alzheimer est extrêmement novateur et repose sur une nouvelle hypothèse physiopathologique qui, bien que risquée, mérite d'être évaluée en détail. Cette prise de risque mérite d'être soutenue.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Régulation de la Croissance Tumorale et de l'Angiogenèse

Nom du responsable : M. José COURTY

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés UPEC	4	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	-	
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	
TOTAL N1 à N6	12	7

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	3	
Thèses soutenues	4	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	2

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La thématique de l'équipe de recherche au cours du dernier quinquennat a consisté à comprendre les mécanismes d'action de HARP (Heparin Affin Related Peptide/Pléiotrophine) dans la croissance tumorale et à identifier de nouvelles cibles anticancéreuses. Ces travaux constituent une prolongation directe des travaux menés par le laboratoire depuis de nombreuses années, suite à la découverte au début des années 90 de l'activité de HARP comme facteur de croissance. L'activité de l'équipe a été majoritairement orientée vers l'identification de cibles ayant de forts potentiels thérapeutiques en oncologie. Les découvertes contribuent à une meilleure connaissance du rôle de HARP sur la croissance tumorale, cependant les aspects cognitifs et mécanistiques sont beaucoup moins prégnants.

L'originalité du programme de recherche provient de l'identification de plusieurs récepteurs membranaires de HARP : neuropiline 1, nucléoline de surface. L'originalité provient également de l'identification de pseudopeptides inhibant l'activité de HARP et de l'établissement d'un axe de recherche transversal avec l'équipe 4 permettant l'utilisation de peptides issus de la biodiversité (Dermaseptine B2) à des fins thérapeutiques inhibant la croissance tumorale. Enfin, l'originalité et la portée importante des travaux réalisés résident dans le développement d'essais cliniques (phase I/IIa débutée en 2011) à finalité antitumorale et une étude de phase II qui devrait débuter en novembre 2013. Ces travaux ont été soutenus par des financements ANR, un financement FP7 européen, par l'UPEC et par 2 GDR CNRS.

Concernant la production scientifique, on note au niveau quantitatif : 40 articles (de 4 articles par année en début de mandat à 9/10 en fin de mandat), 23 publications sont propres à l'équipe et 17 proviennent de collaborations externes ou avec les autres équipes du CRRET. L'équipe publie dans des journaux scientifiques internationaux généralistes 9/40 (J Biol Chem, BMC Cell Biol, J Cell Biochem, J Cell Physiol, PLoS-ONE) et de spécialité en oncologie 8/40 (Cancer Res, BMC Cancer, Int J Cancer, Mol Cancer Ther, Int J Oncol, Mol Cancer), en pharmacologie (Clin Pharm Toxicol, J Physiol Pharmacol, J Pharmacol Exp Ther, Biomed Pharmacother), en rhumatologie/inflammation (Cytokine, Joint Bone Spine, J Orthop Res). La production scientifique est importante et sa qualité incontestable mais relativement modeste : IF moyen= 3,7 (2 articles IF>7 ; 11 articles IF 4< <5 ; 27 articles IF 2< <4). Seules 2 publications présentent un nombre de citations cumulées > 10. Une seule publication présente un taux moyen de citations par an > 5 (ICm=6,83. Destouche *et al.*, PLoS-One 2008).

A ces publications s'ajoutent celles de l'équipe « Métalloprotéinases matricielles » (ex-équipe 2), équipe créée au début du contrat et qui fusionnera avec l'équipe « Régulation de la Croissance Tumorale et de l'Angiogenèse » au prochain contrat. Cette équipe s'est intéressée à la régulation des activités des métalloprotéinases matricielles (MMPs) et à leurs rôles lors de la cicatrisation et le cancer. La production scientifique fait apparaître 23 publications propres à l'équipe, 11 en collaboration avec les autres équipes du CRRET et un dépôt de brevet. Les facteurs d'impact vont de 1.19 à 9.89 avec un IF moyen de 4,3 (5 articles IF > 7 ; 12 articles IF entre 4 et 7 ; 13 articles IF entre 2 et 4 et 4 articles avec un IF < 2). L'équipe publie dans des journaux scientifiques internationaux généralistes 12/34 (J Biol Chem, J Cell Biochem, J Cell Physiol, PLoS-ONE, Am J Pathol, FASEB J), des journaux de spécialité en oncologie 2/34 (BMC Cancer, Anticancer Res), en pharmacologie (J Pharmacol Exp Ther), en rhumatologie 3/34 (J Orthop Res, Ann Rheum Dis, Am J Sport Med, Br J Sports Med) et en Hématologie 2/34 (Blood, Exp Hematol).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les membres de l'équipe participent à de nombreux projets nationaux (ANR, INCA). Ils contribuent à la structuration d'un réseau Européen (MULTIFUN) et participent au groupement de recherche GDR3570 (MECABIO).

Certains membres de l'équipe sont membres de l'American Society for Biochemistry and Molecular Biology et de l'Association pour la Recherche sur les Tumeurs de la Prostate. Un des membres préside l'Association pour le développement Européen de la Recherche et de l'Enseignement en Biologie.

Les membres de l'équipe contribuent à l'expertise de nombreuses revues scientifiques internationales de biologie cellulaire, de biochimie et d'oncogenèse et à l'évaluation des projets de l'ANR. Les membres de l'équipe participent aux comités scientifiques de la Ligue Contre le Cancer Grand Est et du Cancéropôle Ile de France et sont membres de l'Editorial Board de l'International Archive of Medicine et de l'American Journal of Cancer Research.

Les membres de l'équipe ont des activités de consulting pour des entreprises pharmaceutiques et ont participé à une délégation ministérielle pour la collaboration France-Chine.

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

Concernant l'environnement social et économique, il faut noter que les projets développés dans la période sont en interaction forte avec la demande sociétale du plan Cancer 2014-2018 et du programme de financement de la recherche et de l'innovation de l'Union européenne (FP8, Horizon 2020).

Pendant la période, huit contrats industriels ont été obtenus soit sous forme de bourse CIFRE, de collaborations ou encore de prestations de services avec des entreprises du domaine pharmacologique.

On note également le dépôt de 5 brevets dont deux avec prise de licence d'exploitation.

Plusieurs articles de presse dans Presse-CNRS ou « Plos One Press release » ont relaté les activités de recherche de l'équipe. Les journaux Le Monde et le Figaro ont également cité les travaux réalisés. Un site web lisible facilite l'interaction avec l'environnement. Enfin, il faut noter que l'équipe est à l'origine de l'obtention d'un financement important pour l'installation d'une plateforme peptidomique dédiée à la cancérologie impliquant plusieurs formations académiques et des partenaires du monde industriel (financement apporté par la Région Ile de France et l'UPEC).

Des membres de l'équipe ont une activité de consultant pour deux entreprises pharmaceutiques.

L'équipe a donc une interaction importante avec l'environnement social, économique et culturel. Son impact a déjà conduit à l'émergence de nouveaux axes de recherche pour la communauté scientifique comme l'atteste le développement d'une plateforme, des nanoparticules antitumorales et les brevets ayant une licence d'exploitation avec des industriels dans le domaine du cancer.

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

Ce point a été évalué au niveau global du laboratoire

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Ce point a été évalué au niveau global du laboratoire

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet sera développé à partir du regroupement des membres des équipes 1 et 2 de l'ancienne mandature. Le projet constitue une prolongation directe du projet de l'équipe 1 de la précédente mandature concernant l'analyse des mécanismes moléculaires impliqués dans la délocalisation des protéines Nucléoline, Neuropiline-1 et Nucléophosmine du noyau vers la surface des cellules et dans leur interaction avec le facteur de croissance HARP.

L'objectif du projet consiste à déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques anticancéreuses en étudiant plus particulièrement le cancer de la prostate sur la base de modèles cellulaires, animaux et de biopsies de patients. L'originalité principale du projet est apportée par une investigation plus approfondie de l'angiogenèse/vascularisation dans un contexte pathologique malin (angiogenèse tumorale) et bénin (vascularisation de la rétine).

La force du projet repose sur l'accès à des outils déjà développés, la possibilité d'en générer d'autres (anticorps, peptides antitumoraux, souris transgéniques). La faisabilité du projet est soutenue par la complémentarité d'expertises des membres de l'équipe et de l'ensemble du laboratoire dans les domaines de la biologie cellulaire, de la biochimie, à l'accès privilégié à de nombreuses plateformes techniques, à la mise en place de nombreuses collaborations nationales (ANR, INCA) et Européennes (FP7, MULTIFUN), et à des interactions fortes avec des chimistes (institut de chimie des matériaux Paris-Est) et des partenariats industriels. Notamment, le développement de nanoparticules polyplexes potentialisant l'activité tumorale du NucANT-6L présente un potentiel fort de valorisation.

Le projet bénéficie d'une masse critique en complète adéquation avec les objectifs fixés (Un DR2, deux MC, un CR1 et deux IE).



Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe possède une expertise de longue date dans le domaine des facteurs de croissance et plus particulièrement de HARP/pleiotrophine. L'équipe présente une progression dans la qualité des publications et a mis en place de nombreuses collaborations nationales et internationales au cours de la mandature précédente.

L'équipe possède une grande expérience dans l'établissement de collaborations avec le tissu industriel (plusieurs brevets dont 2 licenciés). Les projets mis en place possèdent des potentiels de valorisation très importants. L'équipe dispose d'un environnement technique (plateaux techniques, animalerie) récent et performant soutenus par l'UPEC et a noué des collaborations fortes avec les hôpitaux franciliens (CHU Henri Mondor).

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Le projet est soutenu majoritairement par des financements privés et plus faiblement par des financements publics.

Les publications dans des journaux à haut facteur d'impact sont limitées, ce qui rend compte d'une faible reconnaissance internationale.

▪ *Recommandations :*

Le projet est très fortement orienté vers la valorisation de nouvelles molécules à visée thérapeutique. L'équipe devrait mettre encore plus d'implication dans la compréhension mécanistique du mode d'action de ces molécules afin d'accéder aux journaux du top 10 en biologie et en cancérologie et d'obtenir ainsi une plus grande visibilité internationale.



Équipe 2 : Glycosaminoglycannes et Homéostasie

Nom du responsable : M^{me} Dulce PAPY-GARCIA

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	6
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés		
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	
TOTAL N1 à N6	9	9

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	2	
Thèses soutenues	9	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	6

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe étudie le rôle des glycosaminoglycannes sulfatés (GAGs) en physiologie et lors des processus pathologiques (principalement les maladies neuro-dégénératives et l'ostéo-arthrose) en intégrant le remodelage tissulaire, l'inflammation et l'activité des protéinases et des glycanases. Les objectifs sont de mieux comprendre les interactions structure-fonction entre les GAGs et les protéines impliquées dans le remodelage matriciel pendant les processus de lésion-dégénérescence-régénération du tissu étudié en développant deux axes : 1) GAGs, remodelage glycanique matriciel et inflammation 2) GAGs, neuro-dégénérescence et plasticité neuronale.

Le travail de l'équipe a conduit à la publication de 33 articles durant le dernier contrat (dont 18 d'IF \geq 3). Si le facteur d'impact moyen de l'ensemble de ces publications reste plutôt modeste, le comité se doit de noter que la qualité des journaux adoptés pour publication a sensiblement augmenté au cours des 2 dernières années, avec 11/14 articles d'IF \geq 3 et 2 articles d'IF \geq 7 en 2013. Ces résultats soulignent une évolution positive, tant d'un point de vue qualitatif que quantitatif, de la production scientifique de l'équipe.

Lors des recherches antérieures sur les altérations liées au vieillissement (myocarde, hippocampe, tendon, ischémie musculaire squelettique,...), l'équipe a étudié le rôle des GAGs et a rapporté des altérations qualitatives et quantitatives des héparanes sulfates, de leur capacité d'interaction avec des facteurs de croissance (VEGF, FGF2) et de l'expression des enzymes de biosynthèse de ces polysaccharides (sulfotransférases). Ces observations ont fait naître l'idée d'utiliser des mimétiques de GAGs (dérivés de dextrans sulfatés) en association à une thérapie matricielle et cellulaire pour le traitement de l'ostéarthrose, ainsi que inhiber l'hyper-phosphorylation de la protéine tau dans les tau-pathies (maladie d'Alzheimer) ou pour bloquer l'apoptose dans la maladie de Parkinson. Dans le domaine des pathologies neuro-dégénératives, l'idée de l'utilisation des dérivés de GAGs n'est pas nouvelle (ce détail important n'a été présenté qu'à l'oral lors de l'audition) puisqu'elle a été développée par l'équipe d'Alan SNOW à Seattle depuis les années 1980 sans réellement donner un résultat conclusif en application clinique sur la maladie d'Alzheimer (arrêt de l'approche au cours des 10 dernières années). Cependant, l'équipe affirme avoir fait une découverte structurale importante en identifiant une séquence 3-O-sulfatée d'héparane sulfate représentant un site de liaison pour une protéine impliquée dans l'hyper-phosphorylation de la protéine tau. Cette observation ouvre un champ de recherche à risque (car les observations sont encore préliminaires) mais à fort potentiel biomédical. L'équipe présente de fortes compétences en chimie des carbohydrates, en particulier des GAGs, et a développé des recherches en partenariat sur les tau-pathies au niveau national (Institut du Cerveau et de la Moelle, Paris). Un deuxième sujet concernant l'ostéo-arthrose cherche à caractériser la modulation des propriétés réparatrices des cellules-souches (cellules souches endothéliales, précurseurs mésenchymateux) par les GAGs et à sélectionner des mimétiques de GAGs actifs in vivo. L'équipe a établi également de bonnes collaborations (un clinicien spécialisé du CHU Henri Mondor rejoint l'équipe) pour développer ce sujet plus classique.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a développé une expertise très forte en chimie des carbohydrates et en glycobiologie structurale et fonctionnelle. Cette compétence est indispensable pour comprendre les GAGs en biologie et en application thérapeutique. La mise en place d'une plateforme de glycomique par l'équipe souligne cette compétence et sera un outil de très forte valeur pour la valorisation de la recherche. A côté de cette compétence incontestable en glycobiologie, l'équipe a fait des efforts vers la recherche biomédicale. Jusqu'à présent l'équipe a collaboré sur de nombreux modèles expérimentaux et maladies en apportant sa compétence particulière. Bien que les publications reflètent cette forte implication, les auteurs du laboratoire sont rarement en position de senior-auteur. L'intégration des (neuro)-biologistes dans le laboratoire permettra de mieux maîtriser la complexité biomédicale du principal sujet développé (étude glycobiologique de la maladie d'Alzheimer) et constituera un atout pour gagner une plus grande visibilité internationale.

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

L'équipe a ouvert des nouvelles approches pour inhiber le processus d'hyper-phosphorylation de la protéine tau observé dans la maladie d'Alzheimer et pour bloquer l'apoptose dans la maladie de Parkinson par des mimétiques des GAGs en vue d'applications thérapeutiques (études précliniques). Le récent dépôt de 2 brevets internationaux, les relations étroites avec la start-up OTR3 issue du laboratoire et la collaboration avec des entreprises pharmaceutiques témoignent de la volonté et de la capacité de l'équipe à valoriser les résultats de sa recherche pour aller jusqu'à l'application clinique chez l'homme. L'expertise de l'équipe en chimie, analyse et synthèse des glycanes et la R&D de la start-up OTR3 sont très fortement liées.

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

Ce point a été évalué au niveau global du laboratoire.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Ce point a été évalué au niveau global du laboratoire.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet proposé par l'équipe vise une poursuite de ses recherches sur le remodelage matriciel et un développement de ses activités dans le domaine des maladies neurodégénératives. Si le premier axe s'inscrit dans une continuité des travaux précédents, le deuxième démontre une évolution thématique et une prise de risque importante d'un point de vue conceptuel (rôles probablement multiples des HS) et méthodologiques (manque d'outils d'étude, notamment biochimiques). L'ensemble est cependant en cohérence avec les compétences de l'équipe et les moyens qui seront mis en œuvre (plateforme de glycomique, arrivée de chercheurs apportant une expertise en neurobiologie....). Ces deux projets s'appuient par ailleurs sur un fort potentiel de valorisation et sur les nombreux liens établis avec des partenaires académiques et privés. Cependant, un des risques associés à ce virage thématique réside dans la capacité de l'équipe, principalement constituée de glycochimistes, à faire évoluer et si nécessaire réorienter un sujet de recherche à forte composante neurobiologie/physiopathologie. Il convient également de souligner une faiblesse de l'analyse SWOT présentée, notamment par l'absence d'auto-positionnement des recherches de l'équipe dans le contexte international (pas de références bibliographiques citées dans le rapport).

Conclusion

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

L'équipe présente de nombreux points forts pour son activité, avec notamment, une expertise manifeste en glycochimie et une vraie culture de la valorisation des résultats, illustrée par les liens étroits avec la start-up OTR3 issue du CRRET.

L'intégration des problématiques biomédicales (maladie d'Alzheimer, ostéo-arthrose) représente une évolution intéressante du positionnement de l'équipe que le comité d'experts encourage.

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

La nature exclusivement universitaire des chercheurs statutaires du laboratoire (pas de chercheur EPST à temps plein) peut représenter un handicap pour la continuité des travaux compte tenu de la lourdeur des temps de service d'enseignement universitaire en France.

L'équipe souffre également d'un manque de reconnaissance internationale et d'un manque d'implication dans des réseaux internationaux de spécialistes des GAGs.

L'intégration des problématiques biomédicales (maladie d'Alzheimer, ostéo-arthrose) peut représenter également un risque si l'équipe ne choisit pas ses collaborateurs biologistes parmi les meilleurs de leur spécialité.



▪ **Recommandations :**

L'équipe est encouragée à accroître sa visibilité à l'international (émergence dans des réseaux, participation aux grandes conférences scientifiques), son attractivité vis-à-vis de doctorants et post-doctorants et son implication dans des consortiums académiques/industriels afin de répondre aux grands appels d'offre nationaux et européens.

Le comité d'experts était divisé sur la pertinence de développer en interne ou via des collaborations externes les modèles cellulaires et animaux des pathologies considérées mais était unanime à considérer que le choix de collaborateurs biologistes de haut niveau serait indispensable pour valoriser complètement les compétences de l'équipe en chimie des GAGs.

5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 27 Novembre 2013 à 09h00

Fin : 27 Novembre 2013 à 17h30

Lieu de la visite

Institution : Université Paris Est Créteil

Adresse: 61, Avenue du Général de Gaulle 94010 Créteil

Déroulement ou programme de visite

09h00-09h30	Huis clos Présentation de l'AERES au comité de visite par le délégué scientifique
09h30-09h35	Devant l'unité, présentation du comité de visite et présentation de l'agence par le délégué scientifique
09h35-10h15	Présentation de l'unité, bilan et projet (discussion incluse).
10h15-10h30	Pause-café

Audition des porteurs de thèmes

10h30-11h15	Présentation équipe COURTY (discussion incluse)
11h15-12h00	Présentation équipe PAPY-GARCIA (discussion incluse)
12h00-12h15	Rencontre avec le Directeur de l'École Doctorale SVS (402) Auditoire : membres du comité de visite, délégué scientifique AERES et M. Alain BERDEAUX, directeur de L'ED SVS 402
12h15-13h30	Déjeuner (Buffet/bibliothèque du CRRET/posters sur place)

Session de rencontre avec le personnel permanent et non permanent (Bibliothèque du CRRET)

13h30-13h50	Rencontre avec les ITA titulaires, CDD Auditoire : membres du comité de visite et délégué scientifique AERES, sans les tutelles, ni la direction
13h50-14h10	Rencontre avec les doctorants et post-doctorants et/ou CDD « chercheurs » Auditoire : membres du comité de visite et délégué scientifique AERES, sans les tutelles, ni la direction
14h10-14h30	Rencontre avec les chercheurs et enseignants chercheurs titulaires Auditoire : membres du comité de visite et délégué scientifique AERES, sans les tutelles, ni la direction, ni les responsables d'équipes
14h30-14h45	Pause-café
14h45-15h15	Rencontre avec les représentants de la tutelle Auditoire : membres du comité de visite et délégué scientifique AERES
15h15-15h30	Rencontre avec la direction de l'unité Auditoire : membres du comité de visite, délégué scientifique et direction de l'unité
15h30-17h30	Réunion du comité à huis clos Présence : membres du comité de visite et délégué scientifique AERES



6 • Observations générales des tutelles