# BCI - Biologie du cancer et de l'infection : des mécanismes moléculaires aux applications technologiques

Rapport Hcéres

▶ **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. BCI - Biologie du cancer et de l'infection : des mécanismes moléculaires aux applications technologiques. 2010, Université Joseph Fourier - Grenoble - UJF, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives - CEA, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02033564

**HAL Id: hceres-02033564**

**https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02033564**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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

Section des Unités de recherche

# Rapport de l'AERES sur l'unité :

## Biologie du Cancer et de l'Infection

## sous tutelle des établissements et organismes :

INSERM

CNRS

CEA

Université Grenoble 1

Mai 2010

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

Section des Unités de recherche

# Rapport de l'AERES sur l'unité :

## Biologie du Cancer et de l'Infection

# Sous tutelle des établissements et organismes :

INSERM

CNRS

CEA

Université Grenoble 1

Le Président
de l'AERES

**Jean-François Dhainaut**

Section des unités
de recherche

*Le Directeur*

**Pierre Glorieux**

Mai 2010

# Unité

Nom de l'unité : Biologie du Cancer et de l'Infection

Label demandé : UMR CNRS, UMR_S INSERM, UMR CEA

N° si renouvellement : Fusion de 4 structures labelisées.

Nom du directeur : M. Jean Jacques FEIGE

# Membres du comité d'experts

## Président :

M. Jean-Sébastien SILVESTRE (Paris)

## Experts :

M. Luc PARDANAUD (Paris)

M. Thierry SOLDATI (Genève)

M. Armand BENSUSSAN (Paris)

M. Michel AURRAND-LIONS (Marseille)

M. Christophe LAMAZE (Paris)

Mme Sophie DE BENTZMANN (Marseille)

M. Claude PRIGENT (Rennes)

## Expert(s) proposés par des comités d'évaluation des personnels :

Mme Catherine TOMASSETTO, membre des CSS de l'Inserm

M. Jean Jacques LACAPERE, membre du CoNRS

Le CNU n'a pas désigné d'expert

# Représentants présents lors de la visite

## Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard LEVY

## Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN (Inserm)

M. Jacques GRASSI (CEA),

M. Stanislas TOMAVO (CNRS)

M. Uwe SCHLATTNER (Université Grenoble 1)

M. Patrice MARCHE (Correspondant Scientifique Régional INSERM)

# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite a été organisée sur le site du CEA de Grenoble les 9 et10 Février 2010. Les experts ont eu toutes facilités pour rencontrer les chercheurs, le personnel IATOS, les étudiants et les représentants des différents organismes de tutelle. Toutes les questions ont pu être posées et discutées dans le détail.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités :

L'unité « Biologie du Cancer et de l'Infection » est la réunion de quatre structures CNRS et Inserm :

- l'UMR CNRS 5092 (Biochimie et Biophysique des Systèmes Intégrés),
- l'UMR Inserm 878 (Angiogenèse hormono-régulée et angiogenèse tumorale),
- l'UMR Inserm 882 (Physiologie Vasculaire, Interactions cellulaires, signalisation et vieillissement),
- l'UMR Inserm 873 (Transduction du signal : signalisation du calcium, phosphorylation et inflammation). Une des équipes de l'UMR S 873 a rejoint le projet de BCI.

Les six équipes résultant de cette fusion travaillent sur deux étages du site du CEA de Grenoble (surface environ 2000 m2).

- Equipe de Direction :

Le directeur (JJ Feige) et le directeur adjoint (I Attre) sont assistés d'un conseil de direction qui réunit les 4 autres responsables d'équipe.

- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 5 | 9 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 21 | 19 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 3 | 6 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 10,05 | 11.8 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 2 | 2 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 13 | 10 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 18 | 19 |

NB : Mariela Subileau (AI UJF, équipe 5) a été recrutée au 01/12/2009
Un poste de MCF est ouvert au recrutement dans l'équipe 5 en 2010

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global :

L'originalité du laboratoire BCI est l'intégration dans un site au fort potentiel de deux axes complémentaires que sont la cancérologie et l'infection. Ce projet issu de la restructuration de plusieurs unités dépendant d'organismes différents (Inserm, CNRS, CEA, Université et Hôpital) se positionne de manière très prometteuse. La multiplicité des tutelles (Inserm, CEA, CNRS, Université) et des labellisations (notamment ERL CNRS pour les deux équipes travaillant sur le pôle infectieux), une richesse potentielle, ne doit pas être pénalisante.

- Points forts et opportunités :

Le laboratoire BCI devrait être une des 4 entités de l'iRTSV (Institut de Recherches en Sciences et Technologies pour le Vivant) localisé sur le site du CEA qui possède déjà des plateformes d'excellence comme l'imagerie du petit animal, la spectrométrie de masse et la cytométrie en flux. De plus, l'environnement proche de l'IBS (Institut de Biologie Structurale) est une opportunité pour la continuation des collaborations existantes et le développement des projets futurs. La présence active de plusieurs hospitalo-universitaires dans certaines équipes démontre des interactions avec la clinique et l'intégration au sein du GIRC (Grenoble Institut de Recherche sur le Cancer).

- Points à améliorer et risques :

Les interactions avec l'universtité doivent être renforcées en tentant de résoudre les questions posées par la distance entre les sites ; en favorisant les échanges et l'accueil d'étudiants consécutivement sur les 2 sites, par exemple.

Les interactions entre les équipes devront être développées pour tendre vers une meilleure cohésion thématique globale de l'unité. Une demande de contrat commune à plusieurs équipes pourrait favoriser ces interactions et permettre, par exemple, l'accueil de post-doc faisant le lien entre différentes thématiques.

- Recommandations au directeur de l'unité :

Renforcer les équipes ou thèmes par l'accueil de nouveaux chercheurs permettant de favoriser des interactions au sein et entre les équipes. Le développement d'un thème commun aux composantes infection et cancer doit être mis en place pendant le quadriennal pour renforcer la cohésion globale de BCI.

- Données de production :

(cf. http://www.aeres-evaluation.fr/IMG/pdf/Criteres_Identification_Ensgts-Chercheurs.pdf)

| | |
|---|---|
| A1 : Nombre de produisants parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet | 27 |
| A2 : Nombre de produisants parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet | 16 |
| A3 : Taux de produisants de l'unité [A1/(N1+N2)] | 100% |
| Nombre d'HDR soutenues | 6 |
| Nombre de thèses soutenues | 20 |
| Autre donnée pertinente pour le domaine (à préciser…) | |

## 3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les questions posées par les différentes équipes sont toutes pertinentes et originales dans leurs domaines respectifs. Certains résultats acquis en cancérologie dans le domaine de la néo angiogenèse sont de tout premier plan.

La production scientifique des différentes équipes de BCI est globalement satisfaisante. La formation est de bonne qualité avec la soutenance de 20 thèses de doctorat ès sciences et de 6 HDR pendant le dernier quadriennal. Le rayonnement international des chercheurs de l'unité est démontré par l'invitation et l'organisation de congrès, la sollicitation comme expert pour des revues, pour l'examen des projets ou de publications. Le travail de valorisation est effectif avec le dépôt de plusieurs brevets.

Le projet de création de ce laboratoire est soutenu par toutes les tutelles dont sont issues les différentes équipes, avec un engagement proposé de façon pérenne et la construction envisagée d'un nouveau bâtiment sur le site du CEA, avec accès plus ouvert sur l'extérieur, et regroupant l'ensemble des équipes.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement :

Plusieurs des chercheurs ont reçu des prix, des contrats d'interface et ont été invités à donner des conférences lors de congrès internationaux. Plusieurs étudiants ont obtenu des prix récompensant leurs travaux de thèse.

Des chercheurs et enseignants chercheurs ont été recrutés au cours du dernier quadriennal, des étudiants et des chercheurs post-doctorants ont été financés ; cependant, on note une relative faiblesse d'attractivité du laboratoire pour les chercheurs post-doctorants étrangers de haut niveau.

Les projets scientifiques de différentes thématiques ont été soutenus par des contrats publics et privés, nationaux (ANR, ARC) et internationaux assurant un financement correct des travaux de recherche.

Les différentes équipes sont toutes intégrées dans des réseaux thématiques régionaux (cancéro-pôles), nationaux (sociétés savantes, GDR) et internationaux (projet européen Elast-Age, réseau TGFß des Instituts Ludwig).

Nombreux contrats en collaboration avec l'hôpital (PHRC et contrats d'interface), plusieurs dépôts de brevets et contrats avec l'industrie (Sanofi-Aventis).

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité:

La demande de création d'unité se fait à partir d'une recomposition d'entités issues de plusieurs unités. Actuellement, il n'existe pas de gouvernance ni d'organisation conforme à celle envisagée dans le projet. Il a semblé aux experts que le projet avait été discuté de manière ouverte et complète par les différents intervenants et avait l'accord de ceux ci.

La demande de création est issue d'une recomposition d'entités issues de plusieurs unités ; il n'existe pas encore d'animation scientifique de la structure en devenir.

De nombreux enseignants chercheurs font partie des équipes proposées ; les enseignants chercheurs et les chercheurs statutaires sont impliqués largement et régulièrement dans l'enseignement au niveau des licences, masters et doctorats.

- Appréciation sur le projet :

Les deux thématiques majeures (infection et cancérologie) développées dans le cadre de cette demande d'unité sont, pour chacune d'entre elles, pertinentes et cohérentes ; elles visent à comprendre les mécanismes moléculaires inhérents afin de trouver, à plus ou moins long terme, de nouvelles cibles et molécules thérapeutiques. Leur faisabilité est directement liée à la complexité des thèmes et des moyens investis, qui semblent en rapport ; on peut noter ici que le développement d'interactions plus fortes entre les équipes ainsi que le recrutement de nouveaux chercheurs devraient améliorer les chances d'aboutissement du projet. L'identification et la promotion de projets transversaux, portant par exemple sur l'interaction pathogènes/cellules endothéliales, pourraient renforcer la cohésion de l'unité et surtout mieux la positionner dans un domaine à forte compétition internationale.

L'ensemble de l'unité est relativement bien doté en personnels statutaires tant chercheurs qu'ITA et IATOS, sans déséquilibre flagrant entre les équipes. Les plateaux techniques à disposition sont de grande qualité et devraient permettre le bon développement du projet général. Les locaux actuels sont tout à fait en adéquation pour permettre l'accueil de l'ensemble du laboratoire sur 2 étages d'un même bâtiment ; les moyens financiers récurrents et sur contrat sont satisfaisants pour la réalisation du projet.

Les différents projets présentés sont originaux et sont dans la continuité des travaux réalisés ; ceci est un gage de leur faisabilité. Il existe néanmoins une prise de risque calculée pour certains des projets. On regretter l'absence de projets transversaux et recommander l'émergence d'un projet commun aux deux grandes thématiques (infection et cancer). Ces projets impliqueraient certes des prises de risque pour chacun des groupes mais renforceraient l'originalité et la cohérence des thèmes développés dans l'unité.

# 4 • Analyse équipe par équipe

## Intitulé de l'équipe 1 : Pathologie bactérienne et réponses cellulaires

## Responsable : Mme Ina ATTREE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet : Les chiffres du bilan correspondent à l'équipe 1 de l'UMR CNRS 5092 dont est issue l'équipe 1 de la nouvelle structure.

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 5 | 5 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 2 | 2,5 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 2 | 3 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

– Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Projet procaryotes : L'expertise de l'équipe pour l'étude des procaryotes est reconnue au niveau international en particulier dans le domaine de T3SS et principalement chez la bactérie pathogène opportuniste Pseudomonas aeruginosa. L'équipe utilise des approches fondamentales de génétique microbienne de qualité qui associent des techniques biochimiques, structurales et phénotypiques. Les compétences nécessaires sont pour la plupart possédées par les membres de l'équipe et ont été acquises au travers de collaborations avec des équipes de très haut niveau en particulier pour les techniques structurales. Les experts ont souligné la possibilité de dégager de nouvelles pistes anti-infectieuses en proposant des molécules inhibitrices de l'assemblage de l'injectisome, aiguille moléculaire du T3SS. La production scientifique est bonne et donne une très bonne visibilité de l'équipe au niveau international.

Projet Eucaryotes : L'essentiel des travaux concerne la caractérisation de récepteurs couplés aux protéines G qui lient des dérivés bactériens (comme des peptides N-formylés). Les études ont été réalisées sur la spécificité de liaison de ces récepteurs pour différents agonistes, leur capacité de dimérisation (surtout pour C5aR) et leur capacité d'endocytose couplée ou non à des beta-arrestines.

– Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions :

Recherche sur les procaryotes : la qualité des publications et de thèses est bonne, on remarque que la production scientifique est essentiellement portée par un seul chercheur, les deux autres chercheurs seniors pouvant être plus autonomes. 17 articles ont été publiés durant les quatre dernières années dans des journaux à facteur d'impact variant entre 2.68 et 9.64.

Recherche sur les eucaryotes : la production scientifique est honorable ; l'activité de formation est moyenne avec relativement peu de thèses soutenues en comparaison avec le nombre de chercheurs permanents. 13 articles originaux et deux revues ont été publiés durant les quatre dernières années dans des journaux à facteur d'impact variant entre 2.67 et 6.27. On peut souligner que 4 articles seulement ont été signés en 1er ou dernier auteur par les chercheurs de l'équipe.

– Qualité et pérennité des relations contractuelles :

Un nombre important de contrats assure un financement autonome du projet procaryotes ; il faut noter que ces contrats sont portés par un seul chercheur.

Un projet commun « procaryotes-eucaryotes » a obtenu le soutien de l'ANR ; soulignant l'effort de rapprochement des deux versants de l'équipe.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :

Le rayonnement et le pouvoir d'attractivité et d'intégration est essentiellement porté par un seul chercheur, leader de l'équipe « procaryote ».

L'équipe « eucaryote » possède une renommée assise dans son domaine, le pouvoir d'attractivité ayant été sans aucun doute plus important dans le passé.

Un chercheur post doctorant étranger a été accueilli dans l'équipe 1, les étudiants doctorants sont tous originaire de l'université de Grenoble.

L'équipe est bien positionnée en ce qui concerne sa capacité à obtenir des financements externes ; il existe des contrats associatifs (VLM), institutionnels (1 contrat ANR, contrat avec la DGA) et un soutien du pôle de compétitivité « cluster infectiologie » de la Région

Il existe une participation à des collaborations nationales et internationales, ces dernières étant particulièrement actives dans l'axe « procaryote ».

L'essentiel de la valorisation porte sur la recherche et le criblage d'inhibiteurs du T3SS en raison de la qualité de cette démarche et du haut niveau international de l'équipe dans ce domaine de recherche fondamentale. La valorisation industrielle pourrait sans doute être encore plus marquée.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :

Le leader de l'équipe 1 semble être un élément moteur fort à bien des niveaux : au niveau des publications, de l'encadrement, de la recherche de fonds et de l'attractivité de l'équipe. Entre 2005 et 2009, plusieurs seniors ont participé, en position de responsable, à plusieurs publications à fort facteur d'impact et à des demandes de financement (Région, ANR) ; ils devraient cependant prendre en charge une partie de l'animation de l'unité de façon plus lisible.

Il existe une animation scientifique réelle dans l'équipe et ses thématiques ne sont pas cloisonnées. La prise de risque est raisonnable ; elle ne devrait pas être portée par un seul chercheur.

L'activité d'enseignement est forte pour un MCU, les autres membres de l'équipe dispensent des enseignements de façon raisonnable.

L'engagement de l'équipe dans le cluster infectiologie soutenu par la région permet une bonne visibilité locale et régionale de l'équipe et favorise les financements en particulier de bourses pour doctorants ; les bourses MERT étant visiblement plus difficiles à obtenir. Cette asymétrie pourrait être due à une localisation de l'équipe hors du campus universitaire et à l'appartenance de certains chercheurs statutaires au CEA.

- Appréciation sur le projet :

Le projet scientifique « procaryote » est de qualité ; il poursuit certains aspects de l'étude du T3SS en ligne avec les recherches effectuées durant le dernier quadriennal. Ces questions seront sans aucun doute résolues avec succès. L'équipe va aborder une nouvelle thématique portant sur le T6S ; les recherches s'intéresseront à la caractérisation d'un ABC transporteur associé au T6SS (système Hsi1) et de gènes et des produits de ces gènes RhsA associés au T6SS qui ne sont présents que dans certaines souches de P. aeruginosa. Il s'agit d'un sujet très compétitif que l'équipe a décidé d'aborder sous un angle original en s'alliant aux meilleures équipes étrangères dont celle du découvreur du T6SS. Sur ce point, la prise de risques semble calculée et raisonnable.

Une collaboration est projetée avec l'équipe 2 ; elle porte sur le T6SS chez F. tularensis dans le modèle d'amibe Dictyostelium que caractérise l'Equipe 2. Il s'agit d'une nouvelle piste ; cependant, ce sujet n'étant pas un thème fort de l'Equipe 2 qui s'oriente plutôt vers l'étude de Dictyostelium et de Legionella, on peut se poser la question de la nécessité de poursuivre cette thématique en collaboration.

Du côté eucaryote, l'équipe va se recentrer sur une thématique commune avec le versant procaryote, il s'agit d'une démarche courageuse qui pouvait paraître en dessous du potentiel scientifique et humain de l'équipe. Cependant, cette initiative peut être dynamisante et mérite d'être supportée. Cette partie du projet se concentrera sur l'étude des facteurs eucaryotes qui rendent la souche myéloïde HL60 résistante à la translocation d'effecteurs du T3SS alors que la même souche différenciée est permissive. Le projet est solide en terme scientifique en raison des expertises de l'équipe. L'approche proposée sur le projet commun ne fonctionne pas. Les chercheurs du projet eucaryote doivent obtenir des résultats dans cette perspective pour concrétiser ce choix de projet unique commun avec le groupe « procaryote ».

Il existe une mutualisation des projets et des moyens ; il faudra sans aucun doute affecter chaque chercheur permanent à un versant du projet et distribuer les moyens humains qu'ils soient techniques, étudiants, post doctorants de façon équilibrée.

- Originalité et prise de risques :

En ce qui concerne la partie procaryote, les recherches sur T3SS sont le fer de lance du projet de l'équipe et continueront probablement à produire des résultats d'un bon niveau scientifique ; la prise de risque est ici mineure. Pour l'axe de recherche portant sur T6SS, le sujet est difficile et hautement compétitif ; cependant l'équipe a choisi un angle original et s'allie avec les meilleures équipes du domaine. En ce qui concerne la partie eucaryote, la caractérisation de facteurs favorisant ou bloquant la translocation d'effecteurs du T3SS dans la cellule eucaryote est intéressante ; la façon d'aborder le problème étant monolithique, il faut que l'équipe mette en jeu les moyens nécessaires pour la finaliser.

- Conclusion :

- Avis :

Excellente activité et expertise en microbiologie moléculaire sur T3SS ; il faut souligner et apprécier les approches multiples de cette question. Il existe des collaborations fructueuses avec des chercheurs extérieurs à l'unité.

## – Points forts et opportunités :

Une équipe solide en termes de recherche, de rayonnement et de productivité ayant une visibilité internationale dans le domaine du T3SS. La restructuration et l'intégration de biologistes cellulaires constituent une vraie opportunité pour réaliser une recherche de qualité sur les eucaryotes ; ce qui n'est pas si courant dans le monde de la microbiologie cellulaire.

## – Points à améliorer et risques :

Le projet eucaryote est basé uniquement sur l'identification de facteurs permettant la permissivité ou la résistance aux effecteurs du T3SS de P. aeruginosa ; si cette approche n'était pas fructueuse, on peut se demander quelles seront les alternatives. Les chercheurs impliqués dans le projet »eucaryotes » devront s'investir pleinement sur ce versant pour ne pas déséquilibrer l'Equipe à la prochaine évaluation. Une question que se posent les experts est de savoir en quoi l'Equipe 1 bénéficiera t-elle de son intégration dans une structure pour laquelle la microbiologie est une thématique parmi d'autres ? N'y a-t-il pas un risque d'isolement ?

## – Recommandations :

En raison du nombre important de chercheurs permanents, il serait bon d'assigner un sujet précis à chacun d'entre eux afin que chaque projet soit le plus rentable possible pour l'équipe.

Le projet collaboratif portant sur l'étude du T6SS de Francisella dans le modèle d'amibe Dictyostelium en collaboration avec l'équipe 2 ne paraît pas le plus attractif. L'équipe 2 collabore déjà avec le référent dans le domaine et se propose de travailler également sur Legionella. Il est prévu des collaborations avec l'équipe 5 sur les cellules endothéliales sur versant « eucaryote », les questions posées en termes de physiopathologie ne sont pas évidentes. L'expert pourrait suggérer un autre modèle cellulaire non « myéloïde » bien caractérisé et maitrisé par l'équipe 5 et que l'équipe 1 pourrait s'approprier.

Le leader de l'équipe 1 devra pouvoir s'appuyer sur des chercheurs autonomes en termes de financement d'encadrement pour réaliser ce projet.

## Intitulé de l'équipe 2 : Dynamique Endocytaire et signalisation

## Responsable : Mme Laurence AUBRY

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

Les chiffres du bilan correspondent à l'équipe 3 de l'UMR CNRS 5092 dont est issue l'équipe 1 de la nouvelle structure.

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 0 | 1 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 5 | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 0 | 0,5 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4 | 3 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe jouit dans la communauté « Dictyostelium » d'une grande réputation ; ses membres ont été parmi les premiers à utiliser la puissance expérimentale de cet organisme modèle pour disséquer les mécanismes du trafic membranaire et de la signalisation. Il est pertinent de noter que les voies endocytaires et plus particulièrement phagocytaires et macropinocytaires de Dictyostelium sont très similaires à celles des cellules phagocytaires du système immunitaire dont l'étude est de façon générale fortement négligée par rapport aux cellules fibroblastiques et épithéliales. Les études passées sur l'acidification et les flux fluidiques étaient pionnières. La quantité et la qualité de la production étaient bonnes à très bonnes, attestées par des publications dans de bons journaux. Par contre le grand investissement dans les études récentes sur les machineries de tri et de signalisation, bien que conduites de façon rigoureuse et intelligente, n'a pas débouché sur des résultats et publications de fort impact. Il est à espérer que le travail sur les arrestines récemment soumis à Molecular Biology of the Cell soit publié rapidement dans cet excellent journal. De façon générale, la production des cinq dernières années a été faible avec 14 publications dont seulement 3 publications propres du laboratoire où les membres de l'équipe sont en position dominante. L'impact factor moyen des publications est autour de 5. Ceci peut sans doute être expliqué par la petite taille du groupe qui n'était pas alors individualisé en équipe.

Dans le contexte du modèle de cellule phagocytaire du système immunitaire inné, l'étude de biologie à grande échelle pour obtenir une image exhaustive et dynamique de la composition des compartiments de la voie macropinocytaire devrait aboutir rapidement à des résultats à fort impact qui sortiront du cadre du système Dictyostelium.

La renommée du groupe et en particulier celle de la future chef d'équipe est bonne, comme en témoignent les invitations à des conférences nationales, internationales, et l'organisation par cette équipe de la conférence annuelle internationale de la communauté Dictyostelium en 2005.

Il nous semble que cette équipe traverse une période difficile, la production est en baisse, avec un danger de spirale négative. Le groupe n'a que rarement attiré des collaborateurs post-doctorants étrangers. Cependant, la présence dans l'équipe de plusieurs étudiants actuellement en Master peut laisser espérer l'obtention de deux bourses doctorales pour 2011. Les collaborations externes, portant notamment sur la mort cellulaire (ANR blanc 2006-08), celles avec les groupes du Contrat AFSSET ainsi que les contrats correspondants sont arrivés à échéance. La quasi-totalité des projets en cours et ceux proposés vont donc devoir être financés par de nouveaux subsides. Ceci offre une grande opportunité, mais, compte tenu notamment de la petite taille de l'équipe un choix sur la priorité des objectifs apparaît crucial, à moyen terme en tout cas. L'arrivée d'un enseignant-chercheur dans l'équipe doit participer à cet effort du choix des thématiques à développer en priorité.

Une part importante des études en cours s'appuie sur une collaboration interne forte et durable avec le groupe de protéomique du BGE. Le renforcement de cette équipe par l'arrivée d'une ancienne collaboratrice du BGE insuffle un dynamisme notable. Ce projet est un véritable tremplin pour donner un nouvel élan aux projets de cette équipe.

L'étude de la relation hôte-pathogène Dictyostelium/Francisella apparaît également comme un thème qui permettra une meilleure intégration de cette équipe dans le BCI, et un rapprochement synergique avec l'équipe No 1. Ce thème est plus porteur au niveau international et devrait améliorer l'attractivité pour des chercheurs nationaux et étrangers.

La valorisation des recherches est absente du bilan en raison de l'aspect très fondamental des études menées mais les nouveaux projets étudiant la relation hôte-pathogène sont susceptibles de donner lieu à une valorisation.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :

Les membres de l'équipe participent régulièrement à des réunions scientifiques nationales et internationales. L'animation scientifique semble un point faible de la structure en général. Ceci explique peut-être la difficulté à recruter des post-doctorants. Deux chercheurs de l'équipe participent à des enseignements universitaires locaux et nationaux.

- Appréciation sur le projet :

Les trois projets présentent une gradation de niveau de risque et de faisabilité qui les implante dans la tradition et le savoir faire du laboratoire (fonction des machines ESCRT et arrestine). Ces projets approfondissent les aspects entrepris plus récemment, tout au moins à cette large échelle (vidéoprotéome et protéome différentiel de l'endocytose) et explorent de nouvelles voies extrêmement excitantes et prometteuses (l'impact de pathogènes comme Francisella sur le trafic endocytaire). Les projets sont une tentative de changement dans la continuité et devraient apporter un mieux significatif, tant au point de vue de la production que de la visibilité de l'équipe, paramètres cruciaux pour décrocher les subsides extra-muros nécessaires au développement et la reconstruction d'une plus grande équipe incorporant des doctorants et/ou post doctorants. Un effort particulier devra être porté vers l'intégration des projets de cette équipe avec ceux de l'équipe No 1 qui nous paraît prometteuse. La « surface d'interaction » est nettement agrandie et les synergies à en attendre beaucoup plus évidentes. Cette intégration accrue des équipes nous paraît être le meilleur garant d'un nouvel élan.

Le problème majeur entrevu par les experts est le risque de dispersion des efforts, en tout cas jusqu'à ce que l'équipe s'agrandisse. Un choix des priorités est nécessaire et devrait s'appuyer sur une meilleure intégration et synergie avec les autres équipes.

- Conclusion :

  - Avis :

Cette équipe est porteuse de sujets prometteurs, en adéquation et en synergie avec les autres équipes du site. Le projet présente cependant un risque réel de dispersion thématique. L'équipe doit obtenir des financements externes pour recruter doctorants et post doctorants. Il existe une productivité scientifique faible tant sur le plan qualitatif que quantitatif sur les projets précédents.

  - Points forts et opportunités :

Cette équipe a un bon capital méthodologique et des projets d'avenir prometteurs. Les chercheurs sont reconnus comme des experts dans leur domaine, et peuvent s'appuyer sur une communauté Dictyostelium forte et dynamique. La création récente d'un réseau Dictyostelium hôte-pathogène offre des opportunités supplémentaires de synergie et d'accélération de leur introduction dans ce nouvel axe d'étude. La présence à Grenoble du Centre National de Référence pour Francisella et de l'expertise qui l'accompagne sont des arguments de poids pour étudier ce pathogène à la biologie fascinante et d'intérêt médical et bioterroriste certain. Le projet « vidéoprotéome » est un projet fort, parfaitement épaulé par les plateformes techniques du site avec un équilibre risque/retour sur investissement excellente.

  - Points à améliorer et risques :

L'équipe 2 traverse une période difficile, les projets en cours sur les machines de tri et de signalisation souffrent du danger potentiel de rester confinés au domaine Dictyostelium. Une augmentation importante de la visibilité et de l'impact des recherches est à attendre des deux autres projets, « vidéoprotéome » et Dictyostelium/Francisella. Néanmoins, pour ce dernier projet un renforcement de l'équipe par une expertise adéquate serait bienvenu. Il convient de développer la communication scientifique avec les autres équipes par l'organisation de journal clubs, etc.

  - Recommandations :

Pour pallier rapidement au déficit tant en termes de production que de recrutement, une stratégie d'amélioration de ces deux paramètres doit se faire en parallèle, et passe par le choix de projets prioritaires et une focalisation plus précise sur les thèmes les plus prometteurs et porteurs. Le vidéoprotéome représente une telle possibilité ; en ce qui concerne le projet Francisella, malgré l'opportunité offerte par le Centre National de Référence, le choix d'un autre pathogène offrant une meilleure intégration avec l'équipe 1 est à envisager. En effet, l'intégration des projets de cette équipe avec ceux de l'équipe No 1 nous paraît prometteuse, la « surface d'interaction » nettement agrandie et les synergies à en attendre beaucoup plus évidentes. Cette intégration accrue des équipes nous paraît être le meilleur garant d'un nouvel élan.

## Intitulé de l'équipe 3 : Angiogenèse physiologique et tumorale

## Responsable : M. JJ FEIGE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

Les effectifs des équipes 3 et 4 étaient communs dans le précédent quadriennat ; ils sont reportés, dans leur ensemble dans la colonne bilan des tableaux ci-dessous

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 2 | 2 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 6 | 4 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 4,45 | 2,9 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 3 | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4 | 4 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe cherche à détailler les mécanismes moléculaires et cellulaires de l'angiogenèse physiologique dans les tissus endocrines comme le placenta et la glande surrénale et à analyser leur dysfonctionnement dans des situations pathologiques comme la pré éclampsie ou le cancer adrénocortical.

Le nombre de publications est correct (en moyenne autour de 3 contributions originales par an) dans des journaux de spécialité d'impact facteur autour de 5 (J Clin Endocrinol Metab, IF : 5,49 ; Am J Pathol, IF : 5,49 ; Mol Endocrinol, IF : 5,34 ; Endocrinology, 5,04 ; Placenta, IF, 3,07 J Cell Mol Med, IF : 6,81).

La présence d'articles de revue publiés dans Cytokine Growth Factor Rev, et Mol Cell Endocrinol témoigne de l'expertise et de la reconnaissance internationale de certains membres de l'équipe.

Quatre thèses ont été soutenues entre 2005 et 2008.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :

Les différents membres de l'équipe ont obtenu de nombreux contrats et financements extérieurs : Institut national du cancer, Fondation de France, Fondation de l'Avenir, INCa.

Il faut noter un contrat de coopération avec la société Sanofi-Aventis qui permet, notamment, de salarier un étudiant post-doctoral.

Enfin, deux PHRC dont le PHRC COMETE portant sur la tumorigénèse et les marqueurs pronostiques des tumeurs surrénales malignes ou à risques de malignité témoignent de l'impact clinique potentiel des recherches menées dans le laboratoire. Deux membres de l'équipe ont un contrat d'interface avec le CHU de Grenoble.

L'équipe comprend deux chercheurs post-doctorants et trois CR1 Inserm, ce qui reflète le dynamisme et l'attractivité de l'équipe.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :

L'équipe est organisée selon trois groupes en fonction des trois thèmes de recherche de l'équipe. L'équipe comprend 6 chercheurs (Inserm ou hospitalo-universitaire), 2 ITA (AI et IE) mais seulement 3 étudiants (2 chercheurs post-doctorants et 1 doctorant). Il est certain que le nombre de jeunes chercheurs en formation doit être réévalué.

Certains membres de l'équipe ont participé à l'organisation de la 18ième réunion des groupes de recherche en endocrinologie et diabétologie de la région Rhône Alpes. Le responsable de l'équipe est impliqué dans de nombreux conseils scientifiques (Société française d'endocrinologie, réseau français d'angiogenèse, journées scientifiques du cancéropole Lyon-Auvergne-Rhône-Alpes), du bureau éditorial du Journal of Endocrinology et de la commission scientifique spécialisée n°6 de l'Inserm. Enfin, il convient de noter que le responsable de l'équipe a soutenu fortement la formation de l'équipe 4 issue de sa précédente équipe, révélant véritablement sa volonté de donner toute l'autonomie nécessaire aux jeunes chercheurs.

- Appréciation sur le projet :

Le programme de recherche s'articule autour de trois axes :

- L'analyse du rôle du facteur de croissance EG-VEGF dans la vascularisation et le développement placentaire physiologique. La pertinence de l'utilisation du taux sérique de EG-VEGF comme marqueur de toxémie gravidique sera évaluée dans un essai clinique.

- La caractérisation des mécanismes par lesquels les protéines de la famille tristétrapoline contribuent à la dégradation des ARN messagers.

- L'analyse fonctionnelle des principaux gènes de la cancérogenèse corticosurrénalienne.

Ce projet s'inscrit dans la continuité des activités antérieures de l'équipe et repose sur ses compétences certaines dans ce domaine. Une perspective tout à fait intéressante est le développement d'outil diagnostique, comme le taux sérique d'EG-VEGF, ou thérapeutique, comme l'élaboration de dérivé de TIS11b pour limiter l'angiogenèse et le développement tumoral.

- Conclusion :

  – Avis :

Une équipe solide en termes de recherche, de rayonnement et de productivité avec une visibilité internationale dans le domaine de l'angiogenèse tumorale.

  – Points forts et opportunités :

L'équipe possède toute l'expertise théorique et technique pour mener à bien ses projets de recherche. Le potentiel de valorisation est important.

  – Points à améliorer et risques :

Le nombre et la qualité des publications restent modestes compte tenu des effectifs de l'équipe, surtout dans ce domaine de recherche extrêmement compétitif.

– Recommandations :

La restructuration et l'intégration au sein du BCI, devraient être l'occasion de développer des projets transversaux. La prise de risque pourrait être plus importante de manière à augmenter la qualité des publications.

## Intitulé de l'équipe 4 : Famille TGFß dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse

### Responsable : S. BAILLY

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

Les effectifs des équipes 3 et 4 étaient communs dans le précédent quadriennat ; ils sont reportés, dans leur ensemble dans la colonne bilan des tableaux ci-dessous

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 2 | 1 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 6 | 2 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 4,45 | 1,3 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 0 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 3 | 2 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 4 | 1 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

L'équipe est en émergence, elle focalise ses recherches sur le rôle de la voie TGF beta dans l'angiogenèse. Ce groupe est à l'origine de l'identification récente de BMP9/BMP10, ligands du récepteur ALK1 (famille des TGF beta récepteurs). Ce travail, très original et fondateur, a montré l'importance de BMP9 comme inhibiteur circulant de l'angiogenèse. La compréhension du mécanisme d'action d'ALK1 et son ligand BMP9 revêt une grande importance dans les domaines des maladies vasculaires et cancéreuses.

En termes de pertinence, d'originalité et de qualité, le projet de cette équipe est de bonne facture ; quant à son impact il promet d'être intéressant à moyenne échéance.

Compte tenu de la petite taille de l'équipe, la production scientifique est de très bonne qualité avec en particulier, 3 articles originaux dans les meilleurs journaux de la discipline (Stem Cells, Blood, Circ Res). On note une bonne adéquation entre la quantité et la qualité de la production

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :

Le rayonnement international est très bon pour la responsable d'équipe comme en attestent les invitations régulières dans des congrès internationaux et les articles de revues dans de très bons journaux de la discipline.

La responsable d'équipe a récemment étoffé son équipe en s'entourant de deux chercheurs statutaires, deux étudiants et d'un chercheur postdoctoral. L'attractivité est bonne en ce qui concerne les français, à développer pour ce qui est des étrangers

Les fonds propres obtenus par la responsable d'équipe sont extrêmement limités, cette situation est compréhensible puisque l'équipe est en création. Néanmoins des efforts semblent nécessaires afin d'assurer la pérennité financière de l'équipe 4 qui compte 7 personnes dont 3 chercheurs.

On relève de bonnes collaborations nationales, une collaboration internationale (USA) ; un contrat d'interface, une participation à un réseau européen (CH Heldin TGFb).

La valorisation des recherches est clairement définie dans le projet, notamment par le développement d'un test Elisa de dosage de BMP9.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :

Les experts s'accordent pour constater une bonne organisation, une bonne gouvernance et bonne communication interne dans l'équipe 4 ; la communication externe devrait être développée.

La pertinence du projet est correcte ; la porteuse du projet est régulièrement invitée dans des congrès nationaux et internationaux. Des membres du groupe ont reçu des prix pour leurs travaux et certains sont reconnus comme experts dans leur domaine de recherche. La participation active des autres membres du groupe, en particulier des étudiants, ne peut être que vivement encouragée.

L'implication dans l'enseignement est correcte, plusieurs membres de l'équipe dispensant des enseignements et des formations sur le site et en dehors de celui ci.

- Appréciation sur le projet :

Le projet proposé découle de la découverte originale de BMP9 le ligand du récepteur AKL1. Ce projet est en bon équilibre entre des thèmes de recherche fondamentale et clinique. Il s'articule en quatre volets. Les deux premiers sont bien définis et se rapportent à la compréhension du rôle de la famille TGF beta notamment celui du couple BMP9/ALK1 dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse. Ces recherches s'appuient sur des modèles in vitro et in vivo. Le troisième volet vise à démontrer l'intérêt du dosage de BMP9 dans différentes situations cliniques (pathologies de la grossesse, suivi des traitements anti-angiogèniques dans les cancers, diagnostique de maladies vasculaires). Le quatrième volet qui vise à résoudre la structure du complexe BMP9/ALK1 à des fins thérapeutiques, apparaît encore prématuré au vu de la taille de l'équipe.

La pertinence et la pérennité du groupe impliquent le renforcement de sa masse critique et l'obtention rapide de financements permettant une projection sereine à long terme.

Le groupe présente un projet original avec une prise de risque certaine mais maîtrisée.

- Conclusion :

  - Avis :

La qualité des résultats obtenus et des perspectives présentées est indéniable que ce soit au plan de la production scientifique qu'au niveau du rayonnement international de la porteuse du projet.

  - Points forts et opportunités :

Les experts sont souligné plusieurs points forts :

- le vécu du groupe,
- sa volonté d'individualisation encouragée par le chef de projet de la précédente structure d'où émerge cette équipe,
- la dynamique liée à la découverte majeure réalisée au cours des quatre années passées (BMP9 ligand d'Alk1),
- les relations étroites avec les équipes 3, 5 et 6,
- et enfin l'environnement technologique favorable sur le site

  - Points à améliorer et risques :

Les experts recommandent une augmentation de la masse critique de l'équipe 4 en particulier par le recrutement de chercheurs post doctorants et le développement d'une politique de recherche de financements pérennes. Le projet 4 (la structure du complexe BMP9/ALK1 à des fins thérapeutiques) semble être à haut risque à court et moyen terme.

  - Recommandations :

Compte tenu de la compétition internationale sur le sujet, de l'importance, pour une jeune équipe de produire assez rapidement des publications de qualité pour s'affirmer et des compétences du groupe, les 3 premiers projets devraient être prioritaires, le dernier étant encore trop préliminaire et pouvant faire l'objet d'un futur projet post-doctoral : une augmentation de la masse critique de l'équipe serait alors indispensable.

## Intitulé de l'équipe 5 : Physiopathologie vasculaire

## Responsable : M. P. HUBER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 2 | 2 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 5 | 3 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 0 | 1 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 2,6 | 3,6 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 0 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 5 | 3 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 5 | 5 |

Un poste de MCF est ouvert au recrutement dans cette équipe en 2010

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :
  - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

La recherche menée par l'équipe de physiopathologie vasculaire porte sur deux structures anatomiques des vaisseaux : les jonctions inter endothéliales et les lamelles élastiques de la media. De façon pertinente toutes les protéines des jonctions inter endothéliales ne sont pas étudiées ce qui confère une certaine visibilité au travail qui porte plus particulièrement sur les cadhérines exprimées par l'endothélium : VE-Cadhérine, N-cadhérine et Protocadhérine 12. L'identification par une approche protéomique de deux nouveaux adaptateurs intracellulaires de la VE-cadhérine (Annexine II et Myosine X) et l'étude de la phosphorylation de la tyrosine 685 de VE-Cadhérine après stimulation VEGF sont les résultats majeurs acquis par cette équipe dans notre connaissance des jonctions inter endothéliales depuis quatre ans. Le deuxième axe de recherche est original et permet de lier la recherche en biologie vasculaire aux mécanismes de vieillissement. Cet axe de recherche a permis de montrer que des stimulateurs de l'ouverture de canaux potassiques sont capables de corriger l'haplo insuffisance d'élastine dans un modèle de souris knock-out. Le développement et l'utilisation de modèles animaux constituent un point fort de cette équipe qui produit des résultats pertinents dans un domaine compétitif.

Les publications des membres de l'équipe sur les différents axes de recherche sont abondantes : plus de cinquante publications dont 22 publications propres du laboratoire où les membres de l'équipe sont en position dominante sur la période 2005-2009. Il est néanmoins dommage, en relation avec le nombre de chercheurs permanents, que la fréquence des publications de l'équipe dans des revues à fort facteur d'impact ne soit pas plus haute (Oncogen 2005, 2007, Circ Res 2005, Mol Cell biol 2008, Mol Cell biol 2010). Six thèses ont été soutenues sur la période mentionnée et un brevet déposé.

Les relations contractuelles du laboratoire avec d'autres laboratoires académiques se traduisent par l'obtention récurrente de contrats Inca et ANR. Le partenariat avec un laboratoire privé permettant un financement récurrent de quatre ans, démontre une volonté de valorisation et une crédibilité de l'équipe pour le développement de réactifs dirigés contre la VE-Cadhérine.

- Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement :

Les communications à des congrès, dont deux ou trois à l'international chaque année, attestent d'une bonne visibilité du travail de l'équipe. Néanmoins, les invitations à des séminaires et congrès restent très nationales et relativement peu d'interventions ont été faites dans le cadre de congrès internationaux excepté par un membre nouvellement recruté dans l'équipe sur des aspects translationnels de recherche clinique. Il faut cependant noter l'invitation d'un senior du groupe à une Gordon conférence en 2005 et 2009.

L'équipe et le projet sont bien intégrés dans l'environnement local et national. L'équipe parvient à recruter des Maîtres de Conférences, de nombreux étudiants en thèse (cinq) et quelques chercheurs post-doctorants français (deux sur la période mentionnée). Le rayonnement et l'attractivité à l'international restent cependant en dessous de ce que l'on pourrait attendre d'une équipe ayant développé plusieurs modèles d'animaux knock-out.

Des financements ont été obtenus auprès de l'ANR, du Cancéropôle et de la communauté européenne ; l'équipe 5 est alors partenaire et non porteur de projet ; un membre de l'équipe est porteur d'un projet Inca (2008-2010). Ces collaborations avec des équipes étrangères ne se traduisent pas, pour l'instant, par des publications de haut niveau.

La mise au point d'un ELISA pour la VE-cadhérine soluble a fait l'objet d'un dépôt de brevet et a nécessité le développement d'anticorps monoclonaux anti-VE-Cadhérine qui ont permis l'obtention d'un contrat de collaboration avec une entreprise internationale.

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :

L'organisation générale de l'équipe associe un responsable de projet statutaire à des chercheurs, étudiants et post-doctorants pour une masse critique variant de trois à huit personnes par projet. La communication interne entre les membres de l'équipe paraît bonne avec des synergies possibles entre les différents projets de l'équipe. En revanche, les étudiants en thèse souffrent d'un isolement par rapport aux étudiants et chercheurs post-doctorants des autres équipes présentes sur le site du CEA et au-delà.

L'animation scientifique repose essentiellement sur les réunions d'équipe dans lesquelles les étudiants présentent leurs résultats et les responsables de projets peuvent présenter des articles. Il est regrettable que des « Journal Club » en langue anglaise dépassant le cadre strict de l'équipe ne soient pas organisés dans l'unité afin de favoriser l'émergence d'idées et la prise de risque.

Au début du quadriennal, l'équipe comptait deux enseignants-chercheurs garant d'une présence dans les activités d'enseignement à l'Université Joseph Fourier. Parmi les cinq autres chercheurs de l'équipe, trois membres contribuent à des enseignements plus ponctuels.

- Appréciation sur le projet :

Le projet s'inscrit dans la droite ligne des travaux précédents ; il est tout à fait pertinent et faisable. Il s'inscrit dans un regroupement de six équipes autour des thématiques de la biologie du cancer et de l'infection. Le projet de l'équipe 5 s'articule toujours autour de l'étude des lamelles élastiques et des structures jonctionnelles inter endothéliales. Des aspects novateurs et translationnels tels que l'étude des forces d'interaction dans les monocouches endothéliales, ou l'étude de la VE-cadhérine dans les angiosarcomes émergent dans le projet comme de nouveaux axes de recherche à plus long terme.

Concernant l'affectation de moyens humains, le projet s'inscrit dans un contexte de fort remaniement : un enseignant-chercheur rejoint l'équipe 5, deux chercheurs de l'équipe la quittent, un praticien hospitalier est rattaché à l'équipe depuis 2009 et un Maître de Conférences doit être recruté. Dans ce contexte il est difficile de prédire si les moyens mis en œuvre seront suffisants ou pas. Par contre, il est clair que le rattachement de l'équipe à une structure multi équipes devrait permettre de favoriser l'animation scientifique et la prise de risques sur certains aspects du projet

Il y a peu de prise de risques excepté sur certains aspects du projet qui reposent sur des données préliminaires telles que l'effet de l'infection par Pseudomonas sur les jonctions inter endothéliales ou l'étude des auto anticorps dirigés contre la VE-cadhérine dans certaines pathologies.

- Conclusion :

  – Avis :

En intégrant l'Unité de recherche Biologie du Cancer et de l'Infection, l'équipe de Physiopathologie Vasculaire devrait gagner en lisibilité tout en gardant son domaine de compétence. L'association d'équipes avec différentes thématiques de recherche favorisera sans doute son attractivité au niveau international, une plus grande prise de risque et l'amélioration qualitative du niveau de publication de l'équipe.

  – Points forts et opportunités :

Le point fort majeur de l'équipe est lié à son historique et à ses travaux antérieurs. L'augmentation de la masse critique travaillant en biologie vasculaire au sein d'une unité de recherche unique avec une continuité thématique pour l'équipe de Physiopathologie Vasculaire constitue un tournant pour cette équipe et devrait permettre de décliner de nouveaux projets autour de la fonction des cadhérines et de la lame élastique.

  – Points à améliorer et risques :

Au niveau de l'équipe de Physiopathologie Vasculaire, il serait louable d'attirer plus de post-doctorants étrangers ou de « second post-docs » et de diminuer sensiblement le nombre d'étudiants en thèse afin d'augmenter le nombre d'articles publiés dans des journaux à fort facteur d'impact. Dans le projet global de création d'une unité de recherche pluri équipes, le risque majeur pour l'équipe de Physiopathologie Vasculaire est de ne pas tirer profit du regroupement et de conserver un mode de fonctionnement autonome au sein de la nouvelle structure.

  – Recommandations :

Pour la réussite de l'Unité de recherche Biologie du Cancer et de l'Infection, il est essentiel de structurer et de mettre en œuvre des échanges scientifiques entre les différentes équipes constituantes. L'organisation de séminaires et journal clubs par les étudiants et post-doctorants des différentes équipes devraient donner un élan durable aux projets de recherche collaboratifs qui devront être initiés le plus rapidement possible.

## Intitulé de l'équipe 6 : Kinome et cibles thérapeutiques dans le carcinome rénal.

## Responsable : C. COCHET

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

Cette équipe constituait l'équipe 3 de l'UMR S 873 ; les effectifs de cette seule équipe sont reportées dans la colonne bilan.

| | Dans le bilan | Dans le projet |
|---|---|---|
| N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité) | 0 | 2 |
| N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité) | 2 | 2 |
| N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité) | 1 | 2 |
| N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité) | 1 | 1 |
| N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité) | 1 | 2 |
| N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité) | 2 | 1 |
| N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 3 | 3 |

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :
  - Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats :

Le responsable de l'équipe est un des leaders internationaux de son domaine : l'étude de la protéine kinase CK2. Son expertise de la protéine kinase CK2 et sa reconnaissance internationale en font le chercheur le plus cité de l'unité. Les résultats obtenus, tant in vitro (biochimie, structure, inhibiteurs) que in vivo : construction de souris KO inductibles tissu spécifique, révélant le rôle de CK2 dans différents tissus.

L'équipe publie en moyenne 4 à 5 publications par an. Des articles sont retrouvés dans de très bons journaux (Nature et Genes & Dev) mais ils correspondent à des collaborations où les membres de l'équipe signent en position centrale. La grande majorité des articles émanant de l'équipe ont été publiés dans des journaux de qualité honorable (NAR IF 6,87, Oncogene IF 6,44, Chem Biol IF 5,7), mais aussi très souvent dans des journaux plus moyens (Mol Cell Biochem IF 1,70 par exemple 5 fois).

L'équipe 6 est de bonne qualité ; elle a obtenu 4 labels successifs de la Ligue Nationale contre le Cancer et est une équipe labellisée par les EPST depuis longtemps.

Les experts relévent de nombreuses invitations à présenter des travaux dans des congrès nationaux et internationaux (Espagne, Italie, Pologne) pour tous les chercheurs statutaires de l'équipe. Le responsable de l'équipe est titulaire d'un contrat interface INSERM-CHU.

L'équipe 6 comporte 3 étudiants en thèses et plusieurs chercheurs post-doctorants..

L'équipe a obtenu de nombreux contrats: label LNCC, contrat ARC « libre », soutien de l'INCa et deux contrats de l'ANR (Physique – Biologie – Chimie)

L'équipe a participé à des programmes nationaux comme la «Carte d'Identité de Tumeurs» et plusieurs autres contrats auxquels participaient plusieurs équipes (ARC, INCa et ANR).

L'équipe 6 est à enfin l'origine de quatre brevets dont un sur les petits ARN interférents spécifiques de CK2, deux sur des inhibiteurs de CK2, et un sur une méthode de diagnostic du cancer de la prostate

- Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet :

Au cours du précédent contrat l'équipe était composée de 3 chercheurs (DR1, CR1 et IR) et affichait 3 projets avec une distribution de trois personnes au moins par projet. Chaque projet était placé sous la responsabilité d'un chercheur. Le lien entre ces projets était assuré par la protéine kinase CK2. L'implication de chacun dans le projet d'ensemble de l'équipe se traduit par la signature commune d'une douzaine de publications D'un point de vue externe l'équipe est reconnue comme en témoigne les invitations à des congrès internationaux.

L'équipe travaille sur la CK2 depuis les années 80, elle a effectué un travail important et reconnu sur les trois aspects «structure/fonction/inhibition» de cette protéine ; depuis peu elle s'est investie dans l'utilisation du model souris KO pour CK2b.

Les experts notent une très bonne implication dans la structuration de la recherche

- dans l'unité : réorientation sur un sujet purement cancérologie

- sur la région de Grenoble : association avec du personnel du CHU.

- Appréciation sur le projet :

L'équipe a effectué un virage complet et un recentrage de ses activités : de l'étude d'une kinase unique CK2 et de l'étude de plusieurs pathologies, l'équipe passe à l'étude d'une pathologie unique et des nombreuses kinases impliquées. Le projet consiste à rechercher, par une approche interférence ARN, la signature protéine kinase du cancer du rein dans le but d'utiliser des inhibiteurs de ces kinases pour lutter contre ce cancer. Cette approche a été utilisée avec succès pour le cancer du pancréas pour lequel (comme le cancer du rein) il n'existe actuellement pas de traitement satisfaisant.

Le responsable de l'équipe est assuré de trouver cette signature ; il n'est par contre pas assuré.que l'inhibition de ces kinases signant le cancer du rein soit d'une quelconque efficacité pour le traitement du cancer du rein. Le pari est risqué mais mérite, selon les experts, d'être tenté.

Le projet est bien construit, l'équipe possède l'expertise nécessaire à l'étude des protéines kinases et s'est associée à un personnel hospitalo-universitaire spécialiste du cancer du rein. Le CHU de Grenoble possède également une tumorothèque de 500 cancers du rein.

Spécialiste de la protéine kinase CK2 (structure, fonction, recherche d'inhibiteurs, pathologies associées), le responsable de l'équipe a décidé d'investir son expertise des protéines kinases dans la recherche de la signature Protéines Kinases du cancer du rein dans un but thérapeutique. Il s'inscrit donc parfaitement dans le projet de l'unité (Cancer et Infection).

La prise de risque est élevée pour une équipe installée et reconnue pour son expertise dans le domaine de la protéine « CK2 » et qui aurait pu continuer, sans risque, à travailler sur le même sujet. Le responsable de l'équipe a pourtant choisi de mettre en avant un nouveau projet.

- Conclusion :

  – Avis :

L'équipe 6 a réorienté son activité en accord avec le projet global de l'unité « cancérologie et infection ». L'équipe propose d'utiliser son expertise des protéines kinases et de s'associer avec une équipe clinique pour proposer un projet de recherche portant sur la signature protéines kinases du cancer du rein. Ce projet a pour le but de tester de nouvelles approches thérapeutiques qui se sont avérées efficaces pour le cancer du pancréas. L'équipe a choisi cette pathologie parce qu'il n'existe pas de traitements efficaces du cancer du rein et parce que le CHU de Grenoble dispose d'une banque de cancers du rein (environ 500 tumeurs). Il s'agit là d'un projet nouveau pour l'équipe et pour lequel il faut saluer la prise de risque. L'équipe possède l'expertise protéine kinase qui l'aidera à maîtriser son nouveau sujet, et même si la prise de risque semble importante, le pari mérite d'être pris.

  – Points forts et opportunités :

La reconnaissance de l'expertise de l'équipe dans le domaine des protéines kinases et son association avec une équipe clinique spécialiste du cancer du rein ayant accès à une tumorothèque importante sont les points forts principaux de l'équipe 6.

  – Points à améliorer et risques :

Une attention particulière devra être apportée à la validation des résultats obtenus par interférence ARN. L'identification d'une protéine kinase signant le cancer du rein devra être validée par une expérience démontrant l'implication fonctionnelle de cette kinase dans le développement tumoral.

Le criblage RNAi sera effectué sur des cellules en culture (2D), il est proposé que les hits soient testés sur les cultures en sphéroïde (3D). Il serait judicieux d'envisager également un criblage sur les cellules cultivées en 3D car la signalisation est différente dans ces conditions.

  – Recommandations :

Le projet de l'équipe est risqué car même si la faisabilité de l'identification de la signature kinase du cancer du rein ne fait pas de doute ; cette identification ne préfigure pas de l'efficacité thérapeutique de l'inhibition des kinases d'intérêt. Malgré cette réserve, les experts pensent que ce projet doit être mené à son terme car il entretient l'espoir d'un traitement plus efficace pour un cancer très agressif. Même s'il subsiste quelques imprécisions dans le détail du projet, l'équipe possède l'expertise pour le mener à bien.

| Note de l'unité | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| A | A | B | A | A |

Nom de l'équipe : Pathologie bactérienne et réponses cellulaires

| Note de l'équipe | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| A | A | B | A | A |

Nom de l'équipe : Dynamique Endocytaire et signalisation

| Note de l'équipe | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| B | B | C | B | B |

Nom de l'équipe : Angiogenèse physiologique et tumorale

| Note de l'équipe | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| A | A | B | A | A |

Nom de l'équipe : Famille TGFß dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse

| Note de l'équipe | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| A | B | B | A | A |

Nom de l'équipe : Physiopathologie vasculaire

| Note de l'équipe | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| B | B | B | B | B |

Nom de l'équipe : Kinome et cibles thérapeutiques dans le carcinome rénal

| Note de l'équipe | Qualité scientifique et production | Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement | Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire | Appréciation du projet |
|---|---|---|---|---|
| A | A | B | B | A |

L'Administrateur Général

Monsieur Pierre GLORIEUX
Directeur de la section des Unités de recherche

AERES
20 rue Vivienne
75002 PARIS

Saclay, le 20 avril 2010

**N/Réf. :** DPg/AN/np/2010-104

**Objet :** Observations du CEA sur le rapport d'évaluation du laboratoire « Biologie du cancer et de l'infection »

Monsieur le Directeur, Cher Pierre Glorieux,

Je remercie tout d'abord l'AERES pour la qualité du rapport d'évaluation sur l'activité du laboratoire « Biologie du cancer et de l'infection » et pour la pertinence des recommandations qui ont été faites.

En tant qu'Administrateur Général de l'Etablissement CEA, ce rapport dont nous partageons très largement la vision qu'il offre du laboratoire n'appelle pas de commentaires particuliers de ma part. Je puis vous assurer que je prêterai la plus grande attention à la mise en œuvre des actions qui permettront de répondre aux recommandations formulées par l'Agence.

Veuillez agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de mes cordiales salutations.

Bernard BIGOT

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives
Bâtiment Siège - 91191 Gif-sur-Yvette cedex – France
Tél. 33 (0)1 64 50 10 00 - Fax. 33 (0)1 64 50 11 86
Etablissement public à caractère industriel et commercial
R C S PARIS B 775 685 019

**PRESIDENCE**

Nos Réf. LD/GG/FT 225 -10
Tél. 04 76 51 48 29 - Fax 04 76 51 43 12

*Grenoble, le 29 Mars 2010,*

**AERES**
**Monsieur le Président Jean François Dhainaut**

**Objet : Réponse de l'Université Joseph Fourier Grenoble 1 au Rapport du Comité de Visite**
**Biologie du Cancer et de l'Infection (BCI) - Directeur : Jean-Jacques Feige**
**Fusion de 4 structures labelisées :**
**UMR 5092 – UMR_S 878 - UMR_S 882 - UMR_S 873 - Une équipe de l'UMR_S 873**

Monsieur le Président, Cher Collègue,

Nous avons examiné le rapport préliminaire d'évaluation mis en ligne sur votre application le 18/03/10 pour :
**Biologie du Cancer et de l'Infection - Directeur : Jean-Jacques Feige**
Au nom de l'établissement et de l'ensemble des membres de ce laboratoire, nous tenons à vous faire part de nos remerciements pour cette évaluation approfondie.

Les remarques constructives indiquées dans ce rapport vont nous permettre d'infléchir certaines orientations prises par l'une ou l'autre équipe et d'être vigilants sur la nécessité de développer des projets de recherche aux interfaces scientifiques entre les équipes.
Les rapports relatifs à chaque équipe n'amènent pas de commentaires particuliers de notre part. Nous avons en particulier pris bonne note de la nécessité de mettre en place une animation scientifique de qualité entre les équipes du laboratoire BCI et de favoriser sur la durée du prochain contrat quadriennal l'émergence d'un thème de recherche compétitif à l'interface entre les thématiques Infection et Cancer. Par contre, nous souhaitons apporter ici une réponse circonstanciée aux remarques émises sur l'activité de l'équipe 2 et sur certains des projets transversaux inter-équipes.

**Equipe 2**
Les experts mentionnent un risque possible de dispersion des forces sur le projet qui s'articule actuellement autour de trois projets :

1- Machineries de tri
2- Vidéoprotéome de la voie endocytaire
3- Relation *Dictyostelium/Francisella*

La mise en place du projet de l'équipe 2 s'est accompagnée d'une restructuration de l'équipe de recherche avec le départ à la retraite de deux chercheurs permanents du groupe (N. Bennett et M. Satre) et l'arrivée de deux chercheurs/enseignant-chercheurs (A. Journet et L. Pelosi). Ceci nous a amené à redéfinir les priorités thématiques et à recentrer les travaux du groupe sur des aspects de trafic endocytaire autour de *Dictyostelium*. Nous avons notamment favorisé l'émergence de deux axes prometteurs en termes de publications et de visibilité/attractivité internationales et reconnus comme tels par les experts : le projet « vidéoprotéome » et le projet « *Dictyostelium/Francisella* ».

Une part importante des travaux menés dans le cadre de l'axe 1 qui est en continuité directe avec les travaux actuels devrait être finalisée courant 2010-2011. **Les axes 2 et 3 concentreront alors l'essentiel des efforts de l'équipe.** Il faut souligner que l'axe vidéoprotéomique, au moins dans les premiers temps du projet, fait intervenir les différentes parties prenantes (biologistes (notre équipe), massistes, mathématiciens et bio-informaticiens) de façon séquentielle, notre implication se faisant donc sur des fenêtres de temps ramassées permettant la conduite parallèle des autres projets.
Les travaux menés par l'équipe 2 sur le pathogène *Legionella* qui sont mentionnés dans le rapport de l'AERES, concernent un projet démarré dans le plan quadriennal précédent et pour lequel l'équipe 2 est simplement partenaire en apportant essentiellement son expertise *Dictyostelium*. Ce sujet est donc clairement un projet mineur qui ne représente pas une priorité pour l'équipe.

**Projet commun Equipe 1 - Equipe 2 sur l'infection de Dictyostelium d. par Francisella t. :**
Le rapport de l'équipe 1 indique (page 9) que « *Ce sujet n'étant pas un thème fort de l'équipe 2 qui s'oriente plutôt vers l'étude de Dictyostelium et de Legionella, on peut se poser la question de la nécessité de poursuivre cette thématique en collaboration* ». Par contre, le rapport de l'équipe 2 indique (page 11) que « *L'étude de la relation hôte-pathogène Dictyostelium/Francisella apparaît également comme un thème qui permettra une meilleure intégration de cette équipe dans le BCI et un rapprochement synergique avec l'équipe 1. Ce thème est plus porteur au niveau international et devrait améliorer l'attractivité pour des chercheurs nationaux et étrangers.* ». Ces commentaires ne sont pas totalement cohérents.
Pour notre part, nous souhaitons rappeler que l'équipe 1 et l'équipe 2 se proposent de collaborer sur l'axe « *Dictyostelium/Francisella* » et de disséquer cette relation hôte-pathogène sous l'angle à la fois du pathogène et de la cellule hôte eucaryote. L'utilisation du modèle eucaryote *Dictyostelium* dont l'équipe 2 maitrise grandement les outils et la biologie apporte un nouveau modèle d'hôte qui permet de combiner des approches de biologie cellulaire et de génétique. Ce projet apporte également un modèle procaryote alternatif à l'équipe 1 pour l'étude du système SST6 et bénéficiera directement de l'expertise en microbiologie et génétique de cette équipe. Le choix du pathogène s'est appuyé sur différents critères : (1) *Francisella* est un pathogène qui utilise et détourne la voie endocytaire de son hôte (thème de recherche de l'équipe 2), (2) il possède un SST6 (thématique de l'équipe 1), (3) son étude peut s'appuyer sur le Centre de Référence National situé à Grenoble et (4) l'intérêt biomédical et bioterroriste de *Francisella* est prometteur en termes de financement et en termes de valorisation. Enfin, ce projet participe directement de la cohésion thématique globale de l'unité BCI.

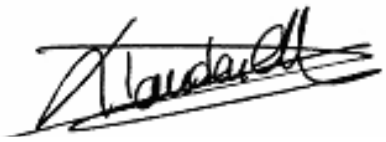
**Projet commun Equipe 1 - Equipe 5 sur l'infection de cellules endothéliales par Pseudomonas:**
Le rapport de l'équipe 1 indique (page 10) que « *Il est prévu des collaborations avec l'équipe 5 sur les cellules endothéliales sur versant eucaryote, les questions posées en terme de physiopathologie ne sont pas claires. L'expert pourrait suggérer un autre modèle cellulaire non « myéloïde » bien caractérisé et maitrisé par l'équipe 5 que l'équipe 1 pourrait s'approprier* ».
Il nous est difficile de deviner à quel modèle pense cet expert dans la mesure où l'équipe 5 (Physiopathologie vasculaire) ne travaille que sur des modèles de cellules endothéliales.
Nous nous sommes probablement mal expliqués en ce qui concerne le projet d'infection de l'endothélium par *Pseudomonas aeruginosa*. Nous souhaitons nous positionner dans le contexte de l'infection pulmonaire par cette bactérie, en raison des oedèmes pulmonaires importants qui sont visibles après infection. Dans le projet commun aux équipes 1 et 5, nous souhaitons nous focaliser sur les mécanismes d'ouverture des jonctions endothéliales, une fois les toxines injectées, plus que sur le phénomène de pénétration de la bactérie au niveau du septum interalvéolaire. C'est pourquoi nous

pensons que le modèle choisi pour la cellule eucaryote – des cellules endothéliales humaines primaires – est un bon modèle pour répondre à la question posée.
L'équipe 5 maîtrisant de nombreux outils pour l'étude des jonctions endothéliales, et l'équipe 1 étant spécialisée dans les mécanismes de sécrétion de type 3, cette collaboration nous semble à la fois structurante pour le laboratoire et compétitive internationalement.

Nous vous prions de recevoir, l'expression de nos cordiales salutations.

**P/ Le Président de**
**l'Université Joseph Fourier Grenoble I**
**Farid OUABDESSELAM**

**P/O Le Vice-président**
**du Conseil Scientifique de**
**l'Université Joseph Fourier Grenoble I**
**Laurent DAUDEVILLE**



**PJ : Courrier mentionnant les erreurs factuelles relevées dans le rapport préliminaire**

ADRESSE GEOGRAPHIQUE : BATIMENT ADMINISTRATIF – 621, AVENUE CENTRALE – DOMAINE UNIVERSITAIRE – SAINT MARTIN D'HERES – GIERES
ADRESSE POSTALE : B.P.53 – 38041 GRENOBLE CEDEX 9 – FRANCE – TELEPHONE : (33) 04 76 51 46 00 - TELECOPIE (33) 04 76 51 48 46

**CEA – G**
**Commissariat à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives**
**Direction des Sciences du Vivant**
**Institut de Recherches en Technologies et**
**Sciences pour le Vivant**

**INSERM**
**I**nstitut **N**ational de la **S**anté
et de la **R**echerche **M**édicale

**UJFG**
**U**niversité **J**oseph **F**ourier **G**renoble 1

**Biologie du Cancer et de l'Infection**

Directeur : Jean-Jacques Feige
Directeur-Adjoint : Ina Attree

Grenoble, le 26 Mars 2010

Monsieur le Directeur de la Section des Unités de Recherche,

Veuillez trouver ci-dessous ma réponse au rapport d'évaluation de l'AERES concernant le Laboratoire Biologie du Cancer et de l'Infection (Université Grenoble 1).

Au nom de tous les responsables d'équipe et de l'ensemble des membres du laboratoire, je tiens à adresser nos vifs remerciements aux membres du comité de visite de l'AERES qui s'est déplacé à Grenoble les 9 et 10 Février derniers. Leurs remarques constructives indiquées dans ce rapport vont nous permettre d'infléchir certaines orientations prises par l'une ou l'autre équipe et d'être vigilants sur la nécessité de développer des projets de recherche aux interfaces scientifiques entre les équipes.
Les rapports relatifs à chaque équipe n'amènent pas de commentaires particuliers de notre part . Nous avons en particulier pris bonne note de la nécessité de mettre en place une animation scientifique de qualité entre les équipes du laboratoire BCI et de favoriser sur la durée du prochain contrat quadriennal l'émergence d'un thème de recherche compétitif à l'interface entre les thématiques Infection et Cancer. Par contre, nous souhaitons apporter ici une réponse circonstanciée aux remarques émises sur l'activité de l'équipe 2 et sur certains des projets transversaux inter-équipes.

**Equipe 2.**

Les experts mentionnent un risque possible de dispersion des forces sur le projet qui s'articule actuellement autour de trois projets :
1- Machineries de tri
2- Vidéoprotéome de la voie endocytaire
3- Relation *Dictyostelium/Francisella*

La mise en place du projet de l'équipe 2 s'est accompagnée d'une restructuration de l'équipe de recherche avec le départ à la retraite de deux chercheurs permanents du groupe (N. Bennett et M. Satre) et l'arrivée de deux chercheurs/enseignant-chercheurs (A. Journet et L. Pelosi). Ceci nous a

…/…

amené à redéfinir les priorités thématiques et à recentrer les travaux du groupe sur des aspects de trafic endocytaire autour de *Dictyostelium*. Nous avons notamment favorisé l'émergence de deux axes prometteurs en termes de publications et de visibilité/attractivité internationales et reconnus comme tels par les experts : le projet « vidéoprotéome » et le projet « *Dictyostelium/Francisella* ». Une part importante des travaux menés dans le cadre de l'axe 1 qui est en continuité directe avec les travaux actuels devrait être finalisée courant 2010-2011. **Les axes 2 et 3 concentreront alors l'essentiel des efforts de l'équipe.** Il faut souligner que l'axe vidéoprotéomique, au moins dans les premiers temps du projet, fait intervenir les différentes parties prenantes (biologistes (notre équipe), massistes, mathématiciens et bio-informaticiens) de façon séquentielle, notre implication se faisant donc sur des fenêtres de temps ramassées permettant la conduite parallèle des autres projets.
Les travaux menés par l'équipe 2 sur le pathogène *Legionella* qui sont mentionnés dans le rapport de l'AERES, concernent un projet démarré dans le plan quadriennal précédent et pour lequel l'équipe 2 est simplement partenaire en apportant essentiellement son expertise *Dictyostelium*. Ce sujet est donc clairement un projet mineur qui ne représente pas une priorité pour l'équipe.

**Projet commun Equipe 1 - Equipe 2 sur l'infection de Dictyostelium d. par Francisella t. :**

Le rapport de l'équipe 1 indique (page 9) que « *Ce sujet n'étant pas un thème fort de l'équipe 2 qui s'oriente plutôt vers l'étude de Dictyostelium et de Legionella, on peut se poser la question de la nécessité de poursuivre cette thématique en collaboration* ». Par contre, le rapport de l'équipe 2 indique (page 11) que « *L'étude de la relation hôte-pathogène Dictyostelium/Francisella apparaît également comme un thème qui permettra une meilleure intégration de cette équipe dans le BCI et un rapprochement synergique avec l'équipe 1. Ce thème est plus porteur au niveau international et devrait améliorer l'attractivité pour des chercheurs nationaux et étrangers.* ». Ces commentaires ne sont pas totalement cohérents.
Pour notre part, nous souhaitons rappeler que l'équipe 1 et l'équipe 2 se proposent de collaborer sur l'axe « *Dictyostelium/Francisella* » et de disséquer cette relation hôte-pathogène sous l'angle à la fois du pathogène et de la cellule hôte eucaryote. L'utilisation du modèle eucaryote *Dictyostelium* dont l'équipe 2 maitrise grandement les outils et la biologie apporte un nouveau modèle d'hôte qui permet de combiner des approches de biologie cellulaire et de génétique. Ce projet apporte également un modèle procaryote alternatif à l'équipe 1 pour l'étude du système SST6 et bénéficiera directement de l'expertise en microbiologie et génétique de cette équipe. Le choix du pathogène s'est appuyé sur différents critères : (1) *Francisella* est un pathogène qui utilise et détourne la voie endocytaire de son hôte (thème de recherche de l'équipe 2), (2) il possède un SST6 (thématique de l'équipe 1), (3) son étude peut s'appuyer sur le Centre de Référence National situé à Grenoble et (4) l'intérêt biomédical et bioterroriste de *Francisella* est prometteur en termes de financement et en termes de valorisation. Enfin, ce projet participe directement de la cohésion thématique globale de l'unité BCI.

**Projet commun Equipe 1 - Equipe 5 sur l'infection de cellules endothéliales par Pseudomonas:**

Le rapport de l'équipe 1 indique (page 10) que « *Il est prévu des collaborations avec l'équipe 5 sur les cellules endothéliales sur versant eucaryote, les questions posées en terme de physiopathologie ne sont pas claires. L'expert pourrait suggérer un autre modèle cellulaire non « myéloïde » bien caractérisé et maitrisé par l'équipe 5 que l'équipe 1 pourrait s'approprier* ».
Il nous est difficile de deviner à quel modèle pense cet expert dans la mesure où l'équipe 5 (Physiopathologie vasculaire) ne travaille que sur des modèles de cellules endothéliales.
Nous nous sommes probablement mal expliqués en ce qui concerne le projet d'infection de l'endothélium par *Pseudomonas aeruginosa*. Nous souhaitons nous positionner dans le contexte de l'infection pulmonaire par cette bactérie, en raison des oedèmes pulmonaires importants qui sont visibles après infection. Dans le projet commun aux équipes 1 et 5, nous souhaitons nous focaliser sur les mécanismes d'ouverture des jonctions endothéliales, une fois les toxines injectées, plus que sur le phénomène de pénétration de la bactérie au niveau du septum interalvéolaire. C'est pourquoi nous pensons que le modèle choisi pour la cellule eucaryote – des cellules endothéliales humaines primaires – est un bon modèle pour répondre à la question posée.



Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives - Centre de Grenoble
Adresse postale : CEA Grenoble, iRTSV, LAPV, INSERM U878
17 rue des Martyrs – F-38054 Grenoble cedex 9
Tél 33 (0)4 38 78 47 27 – fax 33 (0)4 38 78 50 58 e-mail : U878@inserm.fr

L'équipe 5 maîtrisant de nombreux outils pour l'étude des jonctions endothéliales, et l'équipe 1 étant spécialisée dans les mécanismes de sécrétion de type 3, cette collaboration nous semble à la fois structurante pour le laboratoire et compétitive internationalement.

Jean-Jacques Feige
Directeur du Laboratoire BCI

Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives - Centre de Grenoble
Adresse postale : CEA Grenoble, iRTSV, LAPV, INSERM U878
17 rue des Martyrs – F-38054 Grenoble cedex 9
Tél 33 (0)4 38 78 47 27 – fax 33 (0)4 38 78 50 58 e-mail : U878@inserm.fr