



**HAL**  
open science

## DC2N - Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. DC2N - Différenciation et communication neuronale et neuroendocrine. 2009, Université de Rouen. hceres-02034814

**HAL Id: hceres-02034814**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02034814>**

Submitted on 20 Feb 2019

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

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



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Différenciation et Communication Neuronale et  
Neuroendocrine

de l'Université de Rouen



Avril 2009



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Différenciation et Communication Neuronale et  
Neuroendocrine

de l'Université de Rouen



Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Avril 2009



# Rapport d'évaluation



## L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Différenciation et Communication Neuronale et Neuroendocrine »

Label demandé : UMR\_S INSERM

N° si renouvellement : U413

Nom du directeur : M. Youssef ANOUAR

## Université ou école principale :

Université de Rouen

## Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

## Date de la visite :

25 février 2009



# Membres du comité d'évaluation

## Président :

M. Alain ENJALBERT, Université de la Méditerranée, Marseille

## Experts :

M. Peter VANHOUTTE, Université Pierre et Marie Curie, Paris

Mme Dominique JOUBERT, Institut de Génomique Fonctionnelle, Montpellier

Mme Martine BEGEOT, Université de Lyon

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

M. Jean Philippe PIN, CSS INSERM

M. Francois BOUCHER, CNU

# Observateurs

## Déléguée scientifique de l'AERES :

Mme Jocelyne CABOCHE

## Représentants de l'université ou école, établissement principal :

M. Cafer OZKUL, Université de Rouen

Mme Nicole ORANGE, Université de Rouen

M. Jean-Paul DUPONT, Université de Rouen

## Représentants des organismes tutelles de l'unité :

Mme Catherine LABBE-JULLIE, INSERM

Mme Christine MAZINGUE, INSERM



# Rapport d'évaluation

## 1. Présentation succincte de l'unité

- Effectif : 86 personnes dont :
  - 18 enseignants-chercheurs
  - 9 chercheurs
  - 21 doctorants, tous financés : 6 Région HN ; 5 MESR, 2 Inserm-Région ; 2 Co-tutelle (bourse étranger) ; 1 ARC ; 1 INCa ; 1 Université ; 1 FRM ; 1 Médecin ; 1 CIFRE
  - 9 ingénieurs (dont 5 statutaires)
  - 10 techniciens et administratifs
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 24
- Durée moyenne des thèses soutenues depuis 4 ans : 50 mois
- Nombre de HDR : 11, dont 10 encadrant des thèses
- Nombre de PEDR : 3
- Nombre de publiants : 26 sur 27

## 2. Déroulement de l'évaluation

Le comité a reçu plusieurs semaines avant la visite, les documents décrivant les réalisations passées et les projets proposés pour le quadriennal 2010-2013. Une réunion du comité a permis de préciser son mode de fonctionnement en suivant les recommandations du délégué scientifique de l'AERES.

Le comité a ensuite suivi la présentation générale du laboratoire faite par le porteur de projet. Après une discussion, les responsables des quatre équipes du laboratoire ont à leur tour présenté leurs réalisations et leurs projets et ont répondu aux questions du comité. Une brève présentation des plates-formes technologiques mises en place par l'IFR a clos cette partie du programme. Le comité s'est alors divisé en trois pour rencontrer les étudiants et les postdoctorants, les techniciens et les chercheurs et enseignants-chercheurs.

Finalement, le comité a entendu les représentants des tutelles. Monsieur le Président de l'Université de Rouen et des représentants de l'INSERM soulignent le soutien apporté à ce projet ainsi que la perspective de construction d'un nouveau bâtiment qui hébergera le laboratoire.

Le comité s'est alors réuni pour faire une première analyse et préparer la rédaction du rapport d'évaluation.

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

Le projet présenté permet de conforter le potentiel scientifique existant. Il fait suite au refus de l'INSERM il y a deux ans d'entériner une scission en deux laboratoires. L'unité est centrée sur la neuroendocrinologie et les neurosciences. Elle présente une très bonne cohérence et une visibilité



nationale et internationale acquise depuis de nombreuses années. De nombreux projets bénéficient d'une très bonne interface entre approches fondamentales et problématiques cliniques. Le porteur de projet apparaît en mesure de fédérer les énergies, il a une reconnaissance nationale et internationale et il a mis en place les éléments d'une gouvernance efficace. L'ensemble des membres de l'unité ont exprimé leur adhésion à ce projet.

Le laboratoire bénéficie d'un très bon environnement local du fait en particulier de son insertion dans l'IFR qui regroupe les équipes de biologie-santé et de chimie de Rouen. Cet institut a su développer des plateformes technologiques très performantes labellisées par IBISA, notamment en imagerie cellulaire et en protéomique. Les équipes ont su également développer des réseaux régionaux, nationaux et internationaux performants au service de leurs projets.

Le découpage en quatre équipes obéit à une logique scientifique claire, chaque entité ayant un domaine de compétence bien défini, et une taille en adéquation avec les projets proposés. Des interactions inter-équipes tant au niveau technologique que conceptuel sont effectives. Cette restructuration permet l'émergence de deux jeunes chercheurs en tant que chefs d'équipe. Ils ont fait preuve lors de la présentation, de leur dynamisme et de leurs compétences. Les projets ont été bien recentrés sur les aspects les plus prometteurs.

Ce projet apparaît très bien soutenu par les tutelles et notamment l'Université qui investit en moyens et en personnels. De plus, un nouveau bâtiment sera construit en 2012 pour accueillir ce laboratoire.

## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

### Equipe 1

Elle est constituée de deux chercheurs (DR2 et CR1), d'un professeur, de quatre maîtres de conférences, d'un ingénieur et d'un technicien. L'objectif scientifique est d'identifier de nouveaux gènes pouvant être impliqués dans la tumorigénèse des cellules chromaffines (phéochromocytome). Ce projet vise donc à proposer de nouvelles approches thérapeutiques via l'identification de nouvelles cibles, et de nouveaux tests diagnostiques. Au cours des 4 dernières années, cette équipe a obtenu deux résultats majeurs: 1) l'identification de gènes exprimés différemment entre les cellules de phéochromocytomes bénins et malins; 2) la démonstration que la sélénoprotéine T est induite suite à la différenciation d'une lignée de cellules chromaffines par le PACAP. Leurs projets porteront sur: 1) la caractérisation des événements cellulaires et moléculaires liés à la formation des vésicules à corps dense induite par la chromogranine 3; 2) l'utilisation d'un peptide dérivé de la sécrétogranine-II, l'EM66, comme un marqueur pour le diagnostic et le pronostic du phéochromocytome (malin versus bénin); 3) identifier les rôles fonctionnels de la sélénoprotéine T, en utilisant une souris KO que cette équipe vient de générer; et 4) démarrer un nouveau programme visant à identifier les microARN différemment exprimés dans les phéochromocytomes malins versus bénins.

#### Points forts :

Des projets intéressants basés sur des résultats de criblages génomiques, et sur des outils déjà mis en place et des résultats et préliminaires convaincants et intéressants ; Emergence d'un nouveau projet dans un domaine très compétitif, mais qui apparaît bien construit ; Une excellente collaboration avec la recherche clinique et l'industrie, avec, entre autre, le développement d'un test diagnostique prometteur ; Une forte production de 49 publications dans de bons journaux internationaux.

#### Points à améliorer :

Compte tenu de la qualité des projets et de l'expertise de l'équipe, il est dommage que cette équipe ne se soit pas concentrée sur le meilleur programme pour l'amener au meilleur niveau international et le publier dans les plus grandes revues ; Le nombre de sous-projets est grand, et il ne semble pas que des priorités aient été clairement identifiées.



Recommandations :

L'équipe devrait se concentrer sur les projets les plus prometteurs afin de les amener au meilleur niveau, et les publier dans des revues à fort impact ; Le projet sur la chromogranine-III est un excellent projet de biologie cellulaire, qui devrait conduire à la compréhension des mécanismes impliqués dans la formation des vésicules à corps dense. Il devrait être présenté comme tel par l'équipe, plutôt que comme un projet lié à l'analyse d'un gène sur-exprimé dans les phéochromocytomes malins ; L'équipe doit définir des priorités parmi les différents projets engagés.

| 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                                  | A   | A+   | A+                     |

## Equipe 2

Cette équipe est composée principalement de 3 chercheurs statutaires, 2 maîtres de conférences, 2 ingénieurs, 2 post-docs et 7 thésards. Sa thématique est centrée sur le mode d'action des neuropeptides dans le SNC adulte et au cours du développement. Les principaux résultats obtenus montrent i) le rôle central du peptide PACAP sur la survie, la migration et la différenciation neuronale ; ii) l'implication de neuropeptides, en particuliers les Vasopressin-related peptides, dans le contrôle de la biosynthèse des neurostéroïdes ; iii) le rôle des neuropeptides ODN et 26Rfa dans le contrôle de la prise alimentaire. Le projet proposé est centré autour de 3 axes : i) utilisation du PACAP, et développement d'analogues stables, pour le traitement de l'ischémie chez le rongeur. ii) implantations de cellules ES exprimant le PACAP, ou ses analogues stables, pour traiter l'ischémie cérébrale. iii) implication et mécanismes d'action de neuropeptides, dont le PACAP et NOV/CCN3, dans le contrôle de la migration des neuroblastes.

Points forts :

Approches multidisciplinaires basées sur des collaborations fructueuses établies avec l'Institut Fédératif de Recherche Multidisciplinaire des Peptides (IFRMP23), la plateforme d'Imagerie de Normandie (PRIMACEN) et les différents réseaux régionaux de laboratoires de recherche ; Excellent niveau de financement qui repose en partie sur des contrats récemment obtenus par le porteur du projet aussi bien dans le domaine académique (ex : ANR Jeune Chercheur) qu'en partenariat avec des sociétés privées (ex : Servier) ; La très forte implication dans l'école doctorale ainsi que le nombre important de thésards prenant part aux projets (7 doctorants ; tous financés) sont le reflet d'une participation très active de ce groupe à la formation de jeunes chercheurs.

Points à améliorer :

L'injection intracérébrale de cellules ES, utilisées comme vecteur de production de PACAP, est critiquable aux vues des risques liés à la formation de tumeurs cérébrales ; Le rationnel de l'étude du rôle des neurostéroïdes sur la migration des cellules granulaires du cervelet est moins clair que pour les autres axes du projet. Cet axe de recherche ne joue pas en faveur de l'homogénéité de l'ensemble du projet.

Recommandations :

Une étude plus approfondie des mécanismes d'action du PACAP dans les différents modèles proposés serait souhaitable pour amener les projets au meilleur niveau et générer des publications de très haut niveau.





| 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                                  | A   | A  | A                      |

### Equipe 3

Le projet proposé par l'équipe « Astrocytes et organisation de la niche vasculaire dans la différenciation et la tumorigénèse gliale » est issu du regroupement de plusieurs chercheurs et de la volonté du jeune porteur de projet de centrer l'ensemble des activités autour du rôle de l'urotensine II sur les astrocytes et leurs précurseurs et sur les tumeurs gliales. Les résultats des membres de l'équipe dans les 4 dernières années ont porté à la fois sur un peptide, l'ODN, produit par les astrocytes et modulateur de l'activité neuronale, et sur l'urotensine II (UII), l'URP et le récepteur UT. Le projet ODN a été volontairement abandonné pour ne pas disperser les forces de l'équipe. Le projet UII/UT est original car très peu d'équipes dans le monde travaillent sur ce peptide et l'équipe a déjà démontré sa maîtrise du domaine. En effet, au plan mécanistique, le récepteur UT a été démontré capable de former des dimères et un modèle de plasticité du récepteur a été proposé, conforté par des résultats préliminaires plus récents fondés sur des analyses de BRET. Une partie des projets tentera de comprendre les bases du rôle physiologique de cet homodimère. Par ailleurs, une piste nouvelle est explorée concernant l'association du récepteur UT avec le récepteur GABA<sub>A</sub>. La deuxième partie du projet est centrée sur le rôle de UII dans la physiologie de l'astrocyte et dans la tumorigénèse gliale. Le rôle de UII sur la migration des astrocytes ainsi que sur leur prolifération est questionné, ainsi que son lien avec les cellules souches neurales normales et tumorales.

#### Points forts :

Grand dynamisme et enthousiasme du porteur de projet ; Moyens humains en adéquation avec les projets proposés ; Des résultats préliminaires prometteurs ont été présentés.

#### Points à améliorer :

Bien que plusieurs demandes de financement aient été récemment déposées auprès de différents organismes, le niveau de financement des projets n'est, à ce jour, pas suffisant. Le nombre de publications de haut niveau dans les domaines de recherche de l'équipe est encore trop faible.

#### Recommandations :

Il serait nécessaire de compléter les connaissances des membres de l'équipe face à l'évolution des projets et, en particulier, le projet sur les gliomes doit faire l'objet de collaborations étroites avec des groupes ayant une assise solide dans le domaine ; Un effort collectif doit être produit pour générer des publications de haut niveau.

| 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                      |



#### Equipe 4

L'équipe 4 est issue de la fusion de 2 groupes de l'ex-unité U413 et s'est structurée autour d'un projet porteur de santé publique concernant le cancer de la prostate et les tumeurs hypersécrétantes bénignes de la corticosurrénale. L'objectif principal de ce projet est la détermination et la caractérisation de nouveaux neuropeptides et leurs récepteurs dont l'apparition est corrélée avec la progression des tumeurs de la prostate vers un phénotype malin ou l'apparition d'une hypersécrétion stéroïde dans le cas des tumeurs corticosurréaliennes. L'hypothèse est que l'apparition d'un phénotype neuroendocrine illicite dans certains types cellulaires et/ou la présence de récepteurs spécifiques à ces neuropeptides serait responsable du caractère agressif et invasif de ces tumeurs. De façon tout à fait originale il est envisagé de dresser le neuropeptidome des cancers de la prostate devenus androgéno-indépendants et identifier les ligands de certains GPCR orphelins présents dans ces cancers. Par ailleurs la recherche de nouveaux neuropeptides et leurs récepteurs dans le cadre des adénomes de Cushing et de l'hyperplasie micronodulaire sera poursuivie et élargie dans l'étude des adénomes de Conn. Le but de ce projet est de développer des alternatives thérapeutiques potentielles dans le traitement de ces tumeurs. Le projet bénéficie de l'expertise de plusieurs chercheurs, PU-PH et MCU dont les activités antérieures étaient déjà clairement orientées vers la caractérisation de neuropeptides de grandes familles peptidiques comme celle des peptides RFamides, leurs récepteurs et leur rôle en physiologie et physiopathologie ou la caractérisation de facteurs paracrines responsables de l'hyperplasie de la corticosurrénale.

#### Points forts :

Production scientifique de très bon niveau ; solidité des projets fondée sur la grande expertise initiale des membres de l'équipe ; interface clinique très forte ; valorisation importante des acquis en terme de santé publique.

#### Recommandations :

Assurer la cohérence entre les deux groupes initiaux ; renforcer les interactions entre les 2 axes de recherche permettant de produire des publications de très haut facteur d'impact ; renforcer l'équipe en assurant le recrutement de jeunes chercheurs pour développer tous les aspects du projet global.

| 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                                  | A   | A  | A                      |

## 5 • Analyse de la vie de l'unité

Le porteur de projet a mis en place l'ensemble des structures nécessaires à une gestion efficace et concertée de l'unité. L'animation scientifique est assurée par des réunions régulières organisées au niveau de l'unité par les chefs d'équipes, auxquelles s'ajoutent des réunions spécifiques pour les étudiants traitant des résultats des techniques et des difficultés rencontrées. La vie scientifique de l'unité apparaît particulièrement bien intégrée localement à celle de l'IFR. Cet Institut a de plus mis en place des plates-formes d'excellente qualité, reconnues au niveau national. A ce niveau d'intégration s'ajoute celui de réseaux intra et inter-régionaux pour lesquels cette unité a joué un rôle essentiel.

Les étudiants en thèse bénéficient du conseil d'un comité de suivi après la 2ème année. Ils se sentent soutenus pour faire leur choix d'avenir, en termes de débouchés professionnels comme de recherche de stages postdoctoraux.



Les techniciens apparaissent également très attachés à ce projet d'unité. Ils sont impliqués dans l'ensemble des aspects de vie collective dans les équipes comme en interaction avec les plateformes. Ils peuvent bénéficier des formations nécessaires à l'évolution scientifique des équipes, comme à leur carrière. Sur ce dernier point, ils regrettent qu'il n'y ait pas plus de possibilités pour reconnaître leur implication professionnelle, en particulier à l'Université.

Enfin, les chercheurs se sont tous déclarés très impliqués dans les projets présentés et ils ont souligné l'importance de cette demande pour l'avenir de la recherche en biologie sur Rouen.

## 6 • Conclusions

– **Points forts :**

- Compétences reconnues en neuroendocrinologie et Neurosciences.
- Bonne interface avec la clinique.
- Notoriété internationale.
- Structuration locale et participation à des réseaux.
- Bonne production scientifique avec des articles de très bon impact.

– **Points à améliorer :**

- Focaliser encore davantage les projets sur les sujets les plus originaux et pour lesquels les équipes sont bien placées dans la compétition internationale.
- Changer de culture de publication en visant l'impact plus que le nombre.
- Pousser les projets jusqu'à l'analyse cellulaire et moléculaire des mécanismes mis en jeu.

– **Recommandations :**

Profiter de la nouvelle structuration des quatre équipes pour centrer les projets, approfondir les analyses et privilégier les publications de grande visibilité.

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

Le 22 avril 2009

Le Président

Le Président

A

**Monsieur Pierre Glorieux**  
Directeur de la section des unités de recherche  
AERES  
20 rue Vivienne  
75002 Paris

N/réf : CO/MH/2009/89  
Objet : Evaluation de l'EA 4310INSERM U413

Monsieur le Directeur,

Je remercie vivement l'AERES pour le travail effectué lors de l'évaluation de l'EA 4310 dirigée par Youssef Anouar, Directeur de recherche INSERM.

Les recommandations constructives de l'expertise vont permettre à cette unité d'améliorer sa stratégie de développement en centrant ses activités sur les axes les plus porteurs.

En espérant que les réponses apportées par les responsables des équipes constituant le laboratoire satisferont aux attentes des experts, je confirme le soutien de l'Université de Rouen à cette unité.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de ma considération distinguée.



  
**Cafer ÖZKUL**



Mont-Saint-Aignan, le 22 avril 2009

Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section des unités de recherche  
AERES  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

Notre référence : YA/SM/2009/095

Monsieur le Directeur,

Les coordonnateurs des équipes prenant part à la demande de création de l'UMR\_S INSERM et moi-même avons pris connaissance du rapport du Comité AERES relatant les conclusions de la visite d'évaluation sur site du 25 février dernier.

Les conclusions constructives de ce rapport montrent que le Comité a perçu avec acuité les enjeux scientifiques et les opportunités de notre projet, tout en soulignant clairement les points principaux où doivent se porter nos efforts pour augmenter davantage l'impact de nos recherches.

Le Comité a noté en particulier la cohérence de notre nouvelle organisation en quatre équipes de taille adéquate par rapport aux objectifs fixés et couvrant des domaines scientifiques bien définis qui ont déjà grandement contribué par le passé à l'acquisition de la visibilité de l'Unité au niveau national et international. Cette structuration a pour but de garantir la complémentarité et les interactions nécessaires et existantes entre les quatre entités afin de donner une cohérence globale à notre projet d'Unité. Le Comité a également souligné l'émergence dans cette restructuration de jeunes porteurs de projets que nous souhaitons soutenir au cours du prochain quadriennal pour assurer la pérennité de certains aspects de nos projets de recherche et l'équilibre scientifique et humain que nous avons atteint.

.../...

Youssef Anouar  
Directeur

République française

EA 4310 – Inserm U 413  
Institut Fédératif de Recherches Multidisciplinaires  
sur les Peptides (IFRMP 23)  
76821 Mont-Saint-Aignan Cedex, France  
Tel.: (33) 235-14-6661  
Fax: (33) 235-14-6946

.../..

La restructuration d'un laboratoire de la taille de notre Unité a également demandé un effort de centrage des thématiques auquel tout le personnel a déjà consenti et qui a été favorablement perçu par le Comité de visite. Ce travail de centrage et de hiérarchisation des sous-projets (voir réponses équipe par équipe ci-dessous) se poursuit actuellement en concertation entre le Directeur, les coordonnateurs des équipes et les membres de chaque équipe afin d'aboutir à des projets encore plus homogènes comme recommandé par le Comité. Nous sommes convaincus que la nouvelle organisation de notre Unité constituera un atout majeur pour ce processus d'homogénéisation des projets qui a déjà été engagé et qui sera poursuivi dans les prochains mois. Nous sommes conscients que cette démarche ne pourra qu'augmenter la cohésion de l'Unité ainsi que le nombre des publications de ses membres dans des revues de très fort impact.

Ce dernier point constituera d'ailleurs une des priorités de notre Unité, même si notre bilan nous semble déjà positif comme en témoignent les nombreuses publications de l'Unité dans des journaux de très bon niveau. En effet, depuis 2004 les chercheurs de l'Unité ont signé 68 articles d'un facteur d'impact supérieur ou égal à 4.8, et d'un facteur d'impact moyen de 6.4, dans des périodiques généralistes (1 *Science*, 4 *PNAS*, 6 *FASEB J./J. Biol. Chem.*, ...) ou dans les meilleurs journaux de spécialité (13 *J. Clin. Endocrinol. Metab./Endocr. Relat. Cancer*, 13 *J. Neurosci./Glia/J. Neurochem*, 10 *Mol. Endocrinol./Endocrinology/ Mol. Pharmacol.*,...).

Grâce au soutien fort de l'Université de Rouen, nous avons pu recruter 4 jeunes enseignants-chercheurs durant les 4 dernières années qui sont tous formés à l'analyse cellulaire et moléculaire et qui vont permettre d'augmenter encore la capacité de toutes les équipes à approfondir les études mécanistiques dans le cadre de leurs projets. Cette culture sera encouragée et représentera une autre priorité afin de contribuer à la Science de très haut niveau attendue de l'Unité.

Les réponses équipe par équipe aux commentaires des experts du Comité sont les suivantes :

#### **Equipe 1 :**

*«L'équipe devrait se concentrer sur les projets les plus prometteurs afin de les amener au meilleur niveau... »*

Cette équipe, constituée de 7 chercheurs/enseignants-chercheurs et l'ensemble des autres personnels, résulte d'une dynamique de fusion de deux groupes de l'ex-Unité 413 qui se sont rapprochés autour d'une thématique unique de «Différenciation et physiopathologie neuroendocrine » qui avait été initiée par le porteur de projet depuis quelques années. En utilisant des criblages génomiques de cellules tumorales de phéochromocytomes bénins et malins, nous avons effectivement exploré différents sous-projets dans le cadre de cette thématique de différenciation neuroendocrine afin de mettre en exergue deux aspects particulièrement prometteurs qui viennent de

.../...

.../...

faire l'objet de deux publications de notre groupe en 2008/2009 et d'un brevet international. Le premier aspect concerne le rôle des chromogranines dans la genèse des granules de sécrétion et leur impact dans les tumeurs neuroendocrines, un sujet qui est en plein essor actuellement. Le second aspect porte sur l'étude de la fonction d'une nouvelle sélénoprotéine que nous avons également identifiée au cours d'un criblage génomique d'un modèle de différenciation neuroendocrine et dont nous avons montré l'expression au cours de la prolifération et la différenciation des cellules neuroendocrines. Les résultats récemment obtenus concernant ce nouveau gène laissent entrevoir des développements extrêmement intéressants, notamment son rôle dans la régulation du calcium et la survie des cellules neuroendocrines que nous allons maintenant approfondir. Grâce aux efforts de tous les membres de cette nouvelle équipe, la poursuite de ces deux lignes de recherche, prioritairement, apportera des réponses claires à des questions bien définies, *i.e.* la connaissance des mécanismes de la survie cellulaire et la formation des granules de sécrétion au cours de la différenciation neuroendocrine. Ces deux aspects très complémentaires auront des répercussions évidentes sur la compréhension des processus physiologiques et physiopathologiques de la différenciation neuroendocrine. Nos priorités seront donc placées sur ces deux lignes de recherche que nous approfondirons afin d'apporter une contribution majeure dans le domaine de la différenciation et la physiopathologie neuroendocrine.

## **Equipe 2 :**

*«L'injection intracérébrale de cellules ES, utilisées comme vecteur de production de PACAP, est critiquable ...»*

L'injection de cellules souches dans le cerveau en quantités importantes peut effectivement conduire à la formation de tumeurs. Néanmoins, conscients de ce problème, nous faisons subir à nos cellules un prétraitement à base, entre autre, de céramides. Cette approche semble prometteuse puisque dans nos conditions expérimentales, nous n'observons pas d'apparition de tumeurs chez les animaux greffés. Nous souhaitons aussi indiquer que des essais cliniques utilisant des cellules souches ES pour traiter des patients ayant subi une ischémie cérébrale viennent de débiter en Grande Bretagne, ce qui souligne l'intérêt suscité par ces cellules pour développer des thérapies innovantes.

*«Le rationnel de l'étude du rôle des neurostéroïdes sur la migration des cellules granulaires du cervelet est moins clair... »*

L'étude de l'effet des neurostéroïdes dans le contrôle de la migration des neurones en grain est un projet émergent qui s'appuie sur des compétences fortes au sein de cette équipe et repose sur des données récentes de la littérature (implication des neurostéroïdes dans le contrôle de la survie et de la différenciation neuronale, très forte expression des enzymes de la stéroïdogénèse par les cellules de Purkinje, présence de récepteurs aux neurostéroïdes sur les neurones en grain...). Si nos

.../...

.../...

hypothèses s'avèrent exactes, cet axe de recherche devrait conduire à des publications de très haut niveau. Cet axe de recherche fait déjà l'objet de financements de l'industrie pharmaceutique et de programmes de collaboration internationaux avec la Corée et le Japon. Il s'intègre bien dans la problématique de l'équipe dans la mesure où les neurostéroïdes sont régulés par plusieurs neuropeptides et pourraient même agir selon certaines hypothèses comme de véritables seconds messagers de ces neuropeptides.

*« Une étude plus approfondie des mécanismes d'action du PACAP dans les différents modèles proposés serait souhaitable... »*

Comme recommandé par les experts de l'AERES, nous n'allons pas nous contenter d'étudier la fonction de nos molécules d'intérêt mais également analyser de façon approfondie les mécanismes d'action impliqués afin d'amener nos projets au meilleur niveau pour continuer de voir le travail de notre équipe fortement cité. Ceci devrait être favorisé par les interactions avec les plates-formes de l'IFRMP et les collaborations avec plusieurs équipes travaillant dans le domaine de la signalisation cellulaire.

### **Equipe 3 :**

Les travaux menés depuis une dizaine d'années par une partie des membres de cette équipe ont majoritairement porté sur l'étude du rôle et du mécanisme d'action de divers neuropeptides sur la fonction astrocytaire en conditions physiologiques et physiopathologiques. Comme l'atteste la vingtaine d'articles et revues publiés dans ce domaine, cette équipe possède une expertise et une lisibilité internationale en adéquation avec le programme de recherche actuellement développé. Initié depuis 2006, ce projet s'est accompagné d'un recentrage de l'ensemble de l'équipe pour regrouper toutes les compétences autour d'une thématique unique.

*« Un effort collectif doit être produit pour générer des publications de haut niveau... »*

Dans la mesure où l'équipe a clairement démontré un rôle du système urotensinergique dans le contrôle de la tumorigenèse cérébrale d'origine gliale, les recherches se focalisent davantage pour se donner les moyens de publier dans des revues d'un niveau plus élevé (mécanistique des effets de l'urotensine II, dimérisation fonctionnelle des récepteurs GABA<sub>A</sub> et UT, implication du système urotensinergique dans le fonctionnement des niches vasculaires). En particulier, les étroites collaborations établies avec des partenaires des secteurs académique et privé permettent de développer des stratégies innovantes et hautement bénéfiques pour l'équipe et l'Unité (BRET/FRET, criblage de chimiothèques, approches d'étude du chimiotactisme sur cellules souches tumorales..) qui constituent une plus-value pour notre recherche et la production scientifique de haut niveau sous-jacente.

.../...



.../...

*« Le niveau de financement des projets n'est à ce jour, pas suffisant... »*

Bien que le projet présenté soit en émergence, les résultats obtenus par cette équipe et qualifiés de prometteurs par le Comité AERES, ont permis de bénéficier en 2008 du soutien du Cancéropôle Nord-ouest (dotation et CDD Inserm) et d'un contrat international de collaboration avec la Tunisie.

Au cours des deux derniers mois, les efforts entrepris par le porteur du projet se sont concrétisés par une subvention supplémentaire accordée par le Cancéropôle Nord-ouest accompagnée d'un autre CDD, et par la signature d'un contrat avec la société Manros Therapeutics. Dès 2008, la société pharmaceutique Actéliion avait montré son intérêt pour le projet « Dimérisation des récepteurs UT et GABA<sub>A</sub> » en prenant en charge un des doctorants de l'équipe dans le cadre d'un poste de monitorat conseil. Cette même société a exprimé la volonté de poursuivre et concrétiser cette collaboration par le criblage d'une chimiothèque en vue du développement de ligands spécifiques des hétérodimères UT/GABA<sub>A</sub>. Un partenariat est également en cours de signature avec la société Discovrex pour bénéficier de technologies innovantes permettant de cribler les molécules de la chimiothèque d'Actéliion.

*« Le projet sur les gliomes doit faire l'objet de collaborations étroites avec des groupes ayant une assise solide de domaine... »*

Dès le lancement du projet en 2006 sur le rôle potentiel de l'Ull dans le développement de tumeurs astrocytaires, une étroite collaboration a été entreprise avec le Pr L. Ouafik (Université de la Méditerranée), spécialiste des neuropeptides et des tumeurs cérébrales gliales. Le Pr Ouafik est d'ailleurs co-auteur d'un article en cours de rédaction traitant de l'urotensine II dans les glioblastomes humains. Une collaboration avec les Drs M. Bernaudin et JS. Guillamo (CYCERON, Caen) est également en cours afin d'étudier la croissance tumorale et l'évolution des paramètres vasculaires dans les tumeurs cérébrales d'origine astrocytaire. D'autre part, et comme l'atteste un des contrats cités ci-dessus, cette équipe a établi une intense collaboration avec le Dr L. Meijer (Station Biologique de Roscoff et Société Manros Therapeutics) dont l'expertise dans le domaine du cycle cellulaire est reconnue. Enfin, un partenariat est mis en place avec les services de Neurochirurgie (Pr P. Fréger, Pr F. Proust, Dr O. Langlois, Dr E. Gerardin) et d'Anatomo-pathologie (Pr A. Laquerrière) de Rouen, qui permettent de travailler sur des explants tumoraux frais. Ce réseau local a permis au porteur de projet de nouer une collaboration avec le Pr JY. Delattre (Pitié Salpêtrière) sur les tumeurs gliales de différents grades présentant diverses mutations. Grâce à ces collaborations, le CHU de Rouen rejoindra les centres de référence du cancer rare chez l'adulte (oligodendrogliome anaplasique, et oligoastrocytome).

.../...

.../...

#### **Equipe 4 :**

*«Assurer la cohérence entre les deux groupes initiaux...»*

Bien que s'adressant à des modèles pathologiques différents, les deux axes de recherche de l'équipe ont pour but commun d'étudier le rôle de la différenciation neuroendocrine et des communications intercellulaires qui en découlent à l'aide d'approches méthodologiques similaires. Le renforcement des interactions entre les deux groupes reposera à la fois sur les expertises scientifiques complémentaires des chercheurs impliqués dans les deux axes de recherche et la possibilité de transférer d'un modèle à l'autre les concepts physiopathologiques résultant de l'étude des deux pathologies d'intérêt. Ainsi, la caractérisation de nouveaux neuropeptides impliqués dans la progression du carcinome prostatique pourra déboucher sur l'étude du rôle de ces facteurs régulateurs dans la physiopathologie des néoplasies corticosurréaliennes.

*«Renforcer l'équipe en assurant le recrutement de jeunes chercheurs...»*

Nous adhérons au commentaire des experts sur la nécessité de renforcer cette équipe en intégrant de jeunes chercheurs dans le but de développer les différents aspects du projet. Dans cette perspective, un maître de conférences a été récemment recruté au sein de cette équipe et le recrutement de deux doctorants pour l'année universitaire 2009-2010 est en cours. Cette équipe pourra également bénéficier du recrutement d'un ingénieur d'études dont la demande a été formulée auprès de nos instances de tutelle.

Je tiens à remercier les membres du Comité pour leurs recommandations constructives.



Youssef Anouar