



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Estrogènes, expression génique
et pathologies du système nerveux central
sous tutelle des
établissements et organismes :
Université de Franche Comté

Mars 2011



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :

Estrogènes, expression génique
et pathologies du système nerveux central
sous tutelle des
établissements et organismes :

Université de Franche Comté

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mars 2011



Unité

Nom de l'unité : Estrogènes, expression génique et pathologies du système nerveux central

Label demandé : EA

N° si renouvellement : 3922

Nom du directeur : M. Régis DELAGE-MOURROUX

Membres du comité d'experts

Président :

M. Bernard ZALC, Université Paris 6, Paris

Experts :

M. Salvador MARTINEZ, Université d'Alicante, Espagne

M. Charbel MASSAAD, Université Paris Descartes, Paris

M. Jean Marc VANACKER, ENS Lyon, Lyon

M. Thierry FOULON, Université Paris 6, Paris (au titre du CNU)

Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Bernard DASTUGUE

Représentant(s) des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Jacques BAHI, Vice-Président du conseil scientifique, Université de Franche Comté

M. Emmanuel SAMAIN, Directeur de l'UFR des Sciences médicales et pharmaceutiques

Mme Marie-Christine WORONOFF-LEMSI, CHU de Besançon, direction de la recherche clinique et de l'innovation

M. Abderrazzak KADMIRI, Directeur UFR Sciences et techniques, Université de Franche Comté



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite : 8 Mars 2011, de 8h à 16h.
- Réunion du Comité et du Délégué Scientifique
- Présentation de l'évaluation par le délégué scientifique
- Présentation du bilan 2006-2010
- Présentation scientifique des projets de l'EA
- Entretien avec les enseignants chercheurs
- Entretien avec les étudiants
- Entretien avec les personnels ITA/IATOS
- Entretien avec les représentants de l'Université de Franche-Comté
- Entretien avec le porteur de projet
- Réunion à huis clos du comité en présence du délégué scientifique

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

L'équipe a été créée en 2004 suite au regroupement de l'EA "Mécanisme d'action des œstrogènes et facteurs de croissance dans l'endomètre" et de la FRE CNRS "Neuroendocrinologie Morphofonctionnelle". Elle est localisée à Besançon sur deux sites, d'une part dans les locaux récemment entièrement restaurés de l'UFR Sciences et Techniques de l'UFC (523m²) et dans des locaux de l'UFR Médecine et Pharmacie de l'UFC (276 m²). La thématique générale est l'expression génique dans le système nerveux central et se divise en deux thématiques, l'une sur le développement du SNC et en particulier du diencephale, l'autre sur la caractérisation structurale et fonctionnelle de deux gènes estrogéno-dépendants.

- Equipe de Direction :

Le directeur est M. Régis DELAGE-MOURROUX.



- Effectifs de l'unité :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	13	12
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	1PH	1PH
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	8	8
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 2.8 du dossier de l'unité)	6	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	5(+3 en cours)

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

Le comité est unanime pour reconnaître les qualités du porteur de projet de l'EA. Celui-ci hérite d'un passé et il a bien pris en compte cette situation. Le comité a très positivement apprécié l'excellente ambiance régnant dans ce groupe et la volonté exprimée d'avancer de concert pour faire progresser les projets de l'équipe d'accueil. Cette position de leader, incontestée par tous les participants au projet, constitue une opportunité pour reprendre, réorienter et restructurer cette équipe.

Dans ses grandes lignes, le projet se structure autour de la fonction de deux protéines (GABARAPL1 et QSOX1), dont l'expression des gènes qui les codent est régulée par les œstrogènes. C'est du fait de cette propriété que ces deux gènes ont été identifiés dans le laboratoire il y a une quinzaine d'années. Le comité a regretté une trop grande diversité de projets développés autour de la fonction de ces deux protéines, diversité qui masque certaines observations originales et innovantes (cf points forts) qui mériteraient d'être sérieusement fouillées et explorées en abordant soit les mécanismes moléculaires soit les fonctions liés à ces observations. Outre ces remarques relatives au projet scientifique, le comité conseille au porteur de projet de faire porter ses efforts sur l'obtention de contrats de recherche nationaux et internationaux et aussi d'augmenter significativement le profil et l'impact des revues dans lesquelles ils soumettent leurs travaux en insufflant une dynamique ambitieuse dans la politique de publication de l'équipe d'accueil.

- Points forts et opportunités :

Le comité a apprécié le dynamisme et la jeunesse de l'équipe. L'adhésion à la personnalité du futur directeur est totale. Il ne semble pas exister le moindre conflit interne au sein de ce groupe.



Au plan scientifique, le comité a relevé trois découvertes sur lesquelles pourraient (ou devraient) se construire le projet :

- Les travaux sur le rôle de la protéine GABARAPL1 dans l'autophagie sont reconnus internationalement comme l'atteste des publications dans des revues à fort impact (Autophagy).
- Le rôle de la protéine QSOX1 sur la dynamique des métastases des cellules cancéreuses dans une approche in vivo, et les collaborations que ces travaux suscitent avec l'U645 de l'Inserm, sont une voie de recherche qui semble très intéressante.
- L'observation qu'en fonction du stade du développement embryonnaire les neurones à MCH adressent leurs projections d'abord caudalement, puis rostralement est une découverte très originale. Ces données sont propres à l'EA et présentent potentiellement un intérêt dans la compréhension des mécanismes régulateur de la faim et de la satiété.

- **Points à améliorer et risques :**

L'impression d'ensemble est que la trop grande diversité des projets, par rapport à la taille de l'équipe, génère un manque de cohérence dans un projet global. Il ne s'agit pas tant d'abandonner l'étude d'un gène ou d'un autre, que de concentrer les efforts sur deux ou trois projets phares (cf ci-dessus). Ainsi l'étude du rôle de la protéine QSOX1 sur la dynamique des métastases devrait se focaliser sur l'étude de la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents. De même, l'observation très originale du comportement des projections des neurones à MCH au cours du développement embryonnaire profiterait grandement de recherche bénéficiant de modèles murins existants (KO de différentes molécules de guidage ou de leur récepteur) et aussi de l'utilisation d'autres modèles animaux (poisson zèbre ou poulet). Il ne s'agit pas là de diversifier encore plus les approches, mais de choisir au coup par coup le modèle expérimental le plus adapté pour répondre aux questions posées. La thématique émergente du rôle de la protéine GABARAPL1 dans la maladie de Parkinson n'a en rien convaincu le comité. Il a semblé que l'EA n'a pas pris la mesure du degré de compétition internationale sur le sujet, la taille, la compétitivité et les moyens dont disposent les équipes sur le sujet de la synucléine et de l'ubiquitine dans cette pathologie. Plus généralement, la faiblesse du budget de l'EA conduit à questionner la faisabilité du projet dans son ensemble. L'éloignement géographique relatif entre la faculté de Médecine où l'axe « différenciation et structuration du proencéphale » est développé et l'UFR ST où l'axe « oestrogéno-dépendant » est développé pourrait ralentir les collaborations entre les membres de l'unité et favoriser l'éloignement thématique.

- **Recommandations:**

La prise de fonction du Directeur de l'EA, compte tenu de l'adhésion totale que sa candidature a suscitée, doit être pour lui l'occasion de définir vigoureusement une politique scientifique et de décider d'un plan stratégique, qui conduiront à élaguer les projets pour faire porter tous les efforts sur les thématiques les plus porteuses. Il devra aussi augmenter les collaborations (locales ou non) qui permettront de renforcer les projets en cours. C'est en insistant sur la nécessité de publier dans les meilleures revues qu'il contraindra les membres de son équipe à dépasser l'observation descriptive pour mieux aborder les mécanismes et les fonctions liés aux observations déjà réalisées. Ce n'est qu'ainsi qu'ils pourront accroître significativement leur niveau de publication.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	11
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	0
A3 : Taux de producteurs de l'unité [A1/(N1+N2)]	11/13
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	0
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	6



3 • Appréciations détaillées :

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :**

Le comité a apprécié l'originalité et l'intérêt de certains résultats comme cela est détaillé ci-dessus dans le § "points forts".

Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions : Au cours des 4 années passées : 30 articles dans des journaux référencés dans Pub Med, dont 16 dans lesquels un membre de l'équipe est 1er ou dernier auteur. On note deux articles dans Autophagy (dont l'IF est de 6.8).

Qualité et pérennité des relations contractuelles : Le niveau de financement est modeste. Les contrats nationaux sont rares (1 contrat INCA sur les méningiomes), aucun contrat ANR, ni financement international. Les subventions obtenues sont essentiellement régionales.

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

Capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers : L'équipe a attiré 3 MCU au cours des 2 dernières années et a obtenu le maintien d'un 4ème poste en 2011, suite à un départ à la retraite. Il est à noter que les personnes recrutées sur les 3 postes précédents sont extérieures à Besançon, ce qui traduit une attractivité de l'équipe. 1 étudiante est étrangère. On regrette cependant le manque de post-doc.

Capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres et à participer à l'activité des pôles de compétitivité : Les subventions obtenues sont essentiellement régionales. Les contrats nationaux sont rares (1 contrat INCA sur les méningiomes), aucun contrat ANR, ni financement international.

Participation à des programmes internationaux ou nationaux, existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers : 4 collaborations internationales (Lausanne, Chicago, Toronto, Alabama).

Valorisation des recherches, et relations socio-économiques ou culturelles : Pas de brevet, ni de contrat industriel.

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

Pertinence de l'organisation de l'unité, qualité de la gouvernance et de la communication interne et externe : Il s'agit d'une équipe de petite taille qui fonctionne en assemblée générale. La gestion est entièrement centralisée. L'entente entre les membres de l'équipe est excellente comme l'illustre le fait qu'afin de permettre à 1 MCU de partir 1 an en stage à l'étranger, ses collègues acceptent de se partager sa charge d'enseignement.

Pertinence des initiatives visant à l'animation scientifique, à l'émergence, et à la prise de risques : Participation très active à la fête de la science. Démarche pro-active auprès des lycéens.

Implication des membres de l'unité dans les activités d'enseignement et dans la structuration de la recherche en région : Charges d'enseignement très lourdes.

- **Appréciation sur le projet :**

Existence, pertinence et faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme : Les projets sont nombreux, trop nombreux. Le comité s'inquiète de la faiblesse du financement pour assurer la faisabilité de ces projets, et notamment pour les plus intéressants d'entre eux comme indiqué ci-dessus.

Existence et pertinence d'une politique d'affectation des moyens : Gestion centralisée des moyens.



Originalité et prise de risques : Parmi les projets les plus innovants nous rappelons celui sur le changement radical de direction des projections du noyau des cellules à MCH d'abord caudal, puis rostral et ce, à un moment très précis du développement embryonnaire. En revanche il a semblé au comité que les membres de l'unité n'évaluaient pas toujours à sa juste importance la prise de risque comme l'illustre leur souhait d'ouvrir une nouvelle voie de recherche sur la maladie de Parkinson. Dans le même ordre d'idée les membres de l'équipe ne semblent pas toujours avoir une idée claire des coûts impliqués par certaines expériences type métastases; cette prise de conscience conduirait peut-être à favoriser les collaborations extérieures.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
ESTROGÈNES, EXPRESSION GÉNIQUE ET PATHOLOGIES DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL	B	B	A	B	B

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques (État au 06/05/2011)

Sciences du Vivant et Environnement

Note globale	SVE1_LS1_LS2	SVE1_LS3	SVE1_LS4	SVE1_LS5	SVE1_LS6	SVE1_LS7	SVE2_LS3 *	SVE2_LS8 *	SVE2_LS9 *	Total
A+	7	3	1	4	7	6		2		30
A	27	1	13	20	21	26	2	12	23	145
B	6	1	6	2	8	23	3	3	6	58
C	1					4				5
Non noté	1									1
Total	42	5	20	26	36	59	5	17	29	239
A+	16,7%	60,0%	5,0%	15,4%	19,4%	10,2%		11,8%		12,6%
A	64,3%	20,0%	65,0%	76,9%	58,3%	44,1%	40,0%	70,6%	79,3%	60,7%
B	14,3%	20,0%	30,0%	7,7%	22,2%	39,0%	60,0%	17,6%	20,7%	24,3%
C	2,4%					6,8%				2,1%
Non noté	2,4%									0,4%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

* les résultats SVE2 ne sont pas définitifs au 06/05/2011.

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences du Vivant et Environnement

- SVE1 Biologie, santé
 - SVE1_LS1 Biologie moléculaire, Biologie structurale, Biochimie
 - SVE1_LS2 Génétique, Génomique, Bioinformatique, Biologie des systèmes
 - SVE1_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement animal
 - SVE1_LS4 Physiologie, Physiopathologie, Endocrinologie
 - SVE1_LS5 Neurosciences
 - SVE1_LS6 Immunologie, Infectiologie
 - SVE1_LS7 Recherche clinique, Santé publique
- SVE2 Ecologie, environnement
 - SVE2_LS8 Evolution, Ecologie, Biologie de l'environnement
 - SVE2_LS9 Sciences et technologies du vivant, Biotechnologie
 - SVE2_LS3 Biologie cellulaire, Biologie du développement végétal

UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE

PRESIDENCE

UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ



ADRESSE POSTALE :

1, rue Claude Goudimel
25030 Besançon Cedex
Fax : 03 81 66 50 25

Références à rappeler :

S2UR120001784 Estrogènes,
expression génique et pathologies du
système nerveux central 0251215K

Personne chargée du dossier :

Christiane GRILLIER

☎ : 03 81 66 58 10

BORDEREAU DES PIÈCES ADRESSEES A :

AERES

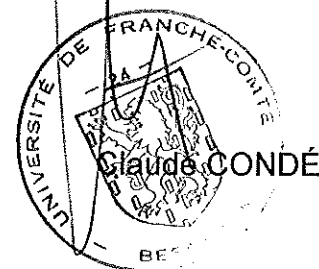
Comité d'évaluation de l'EA 3922

Estrogènes, expression génique et pathologies
du système nerveux central

DESIGNATION	OBSERVATIONS
<p>- volet général : observations générales sur le rapport d'évaluation de l'EA 3922.</p> <p>- volet corrigeant les erreurs factuelles du rapport d'évaluation de l'EA 3922.</p>	

Besançon, le 11 avril 2011

Le Président de l'Université,



S2UR120001784 Estrogènes, expression génique et pathologies du système nerveux central 0251215K

Volet général : observations générales sur le rapport d'évaluation de l'EA 3922.

Nous remercions les membres du comité de visite pour leur évaluation et leurs conseils. Toutefois, nous souhaitons apporter quelques précisions aux trois points suivants évoqués dans le rapport :

1) Concernant la surface des locaux de notre équipe : Lors de la visite, il a eu une discussion sur la très grande surface des locaux ($1200 \text{ m}^2 + 500 \text{ m}^2$) qui semblait être attribuée à notre équipe. Après vérification auprès du service du Patrimoine de l'Université de Franche-Comté, il apparaît que la valeur transmise dans le dossier est erronée. Les valeurs exactes en surface utile sont de 523 m^2 sur le site de l'UFR Sciences et Techniques et de 276 m^2 sur le site de l'UFR Médecine et Pharmacie.

2) Concernant la trop grande diversité des projets développés autour de la fonction des deux protéines estrogéno-dépendantes : A ce jour, les questions sur la fonction de ces protéines restent encore très nombreuses et permettent d'envisager sur le long terme (échéance de 10 ans) de nombreuses voies de recherche. Nous avons bien conscience qu'il ne nous sera pas possible de suivre toutes ces voies au cours du prochain contrat et nous aurions dû, lors de la présentation orale, insister sur nos priorités et notre volonté de hiérarchiser les différents projets. Nous sommes tout à fait d'accord pour limiter nos recherches de façon à ce qu'elles soient en rapport avec les observations originales et innovantes soulignées par le comité. Notre projet sera donc axé sur GABARAPL1 et autophagie, QSOX1 et cancer et rôle de la protéine MCH dans les mécanismes régulateurs de la faim et de la satiété.

3) Concernant le projet émergent sur l'étude du rôle de la protéine GABARAPL1 dans la maladie de Parkinson : Nous ne prétendons pas « ouvrir une nouvelle voie de recherche sur la maladie de Parkinson » mais nous souhaitons seulement utiliser ce modèle pathologique pour approfondir le rôle de GABARAPL1 dans l'autophagie. C'est pourquoi, la collaboration avec le Dr. J. Zhang à l'Université d'Alabama, portera essentiellement sur le développement de nouveaux modèles animaux (Souris knock-out GABARAPL1 et double knock-out GABARAPL1/GABARAP).

Nous tiendrons compte également des autres recommandations développées par les membres du comité dans le rapport.



Régis Delage-Mourroux