



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Plasticité Cellulaire et Cancer

CPAC

Sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Lille 1 - Sciences et Technologies - USTL

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM



Janvier 2014



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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3
novembre 2006¹,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section
des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M. Philippe JUIN, président du comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.
Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité : Plasticité Cellulaire et Cancer

Acronyme de l'unité : CPAC

Label demandé : INSERM

N° actuel : U908

Nom du directeur : M^{me} Xuefen LE BOURHIS

(2013-2014) :

Nom du porteur de projet : M^{me} Xuefen LE BOURHIS

(2015-2019) :

Membres du comité d'experts

Président : M. Philippe JUIN, Université de Nantes

Experts : M. Olivier COQUERET, Université d'Angers (représentant du CNU)

M. Olivier MICHEAU, Université de Dijon (représentant de l'INSERM)

M^{me} Ruth RIMOKH, Université de Lyon

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jean ROSENBAUM

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Philippe DELANNOY (représentant de l'École Doctorale n° 446)

M. Samir OULD ALI, Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

M. Jean-Fraçois PAUWELS, Université Lille 1 - Sciences et Technologies

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'unité 908 a été créée en 2008 sous la direction du Pr Hubert HONDERMARCK à la suite d'une structure ESPRI créée en 2004. La direction de cette unité, qui n'a pas été évaluée en 2009 par l'AERES du fait de sa récente création, a été reprise par le Pr. Xuefen LE BOURHIS en Septembre 2011, suite au départ du Pr Hubert HONDERMARCK pour l'Université de Newcastle, Australie. Cette unité est principalement localisée sur le campus de l'Université Lille 1. Elle dispose également de 150 m² de locaux au Centre anti-cancéreux Oscar Lambret (COL), où une recherche de transfert sur échantillons cliniques est effectuée, avec un accès à une animalerie dédiée pour la greffe d'échantillons tumoraux humains.

Équipe de direction

Le Pr Xuefen LE BOURHIS est le directeur de cette unité.

Nomenclature AERES:

SVE1_LS3 ; SVE1_LS1

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	6	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)		4
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	8	10

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	
Thèses soutenues	8	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	1	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	6

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

L'unité 908 s'est construite une excellente réputation en mettant à jour un rôle des neurotrophines dans les cancers du sein, via une combinaison d'approches cellulaires et de protéomique. La directrice de l'unité s'est adaptée avec intelligence au départ potentiellement préjudiciable d'un de ses leaders (et ex-directeur) en proposant un projet qui, tout en prolongeant certaines études de la voie de signalisation des neurotrophines dans les cancers (deux PU dédiés à cette partie), est complétée par une étude de la reprogrammation des cellules cancéreuses au cours des traitements antitumoraux via des mécanismes qui passent en partie par des facteurs diffusibles. L'ensemble du projet est renforcé par le recrutement d'un chargé de recherche INSERM, qui a acquis une expertise dans le domaine de la plasticité cellulaire au cours de son stage post-doctoral. Il s'intègre bien dans le paysage de la recherche en cancérologie lilloise, comme en atteste l'implantation d'une partie de cette unité dans des locaux du Centre Anti-Cancéreux Oscar Lambret, et l'implication de personnel, incluant un chef de projet du Centre et 3 techniciennes. La thématique de l'unité s'étoffe d'un projet de recherche portant sur les facteurs intrinsèques de régulation de la plasticité des cellules cancéreuses, portant sur des modulateurs épigénétiques comme le long ARN non codant H19 ou les gènes Polycomb (deux PU dédiés à cette partie spécifique).

Points forts et possibilités liées au contexte

La stratégie du projet proposé permettra à l'unité de capitaliser sur son expertise dans la voie de signalisation oncogénique des neurotrophines tout en enrichissant sa thématique.

Cette thématique s'articule bien vis à vis des deux grands thèmes du SIRIC Lillois (résistance et dormance tumorales), et l'intégration de l'unité dans le paysage local de la cancérologie est apparue comme étant très bonne. L'implication de divers membres de cette unité dans des parcours d'enseignement fait preuve, de plus, d'une implication importante dans la formation scientifique en amont.

Le travail sur les neurotrophines arrive à maturité, avec une excellente maîtrise technique et des résultats conceptuellement prometteurs (signalisation des Trk indépendantes de l'activité tyrosine kinase), à fort pouvoir de valorisation (marqueurs pronostics et nouveaux ciblage thérapeutiques par anticorps bivalents). Une partie de ces travaux pourra être menée grâce à l'acquisition d'un financement auprès de la SATT Nord. Ceci est indéniablement une des forces de ce projet d'unité, comme l'est sa capacité à se projeter dans la recherche de transfert par le biais de son accord cadre avec le Centre Oscar Lambret, de l'implantation physique de membres de l'unité dans ce centre et, réciproquement, de l'implication de cliniciens dans le projet. Le recrutement récent d'un chargé de recherche INSERM démontre l'attractivité de l'équipe. Ce jeune chercheur qui travaillera sur les mécanismes de plasticité cellulaire induits par les traitements antitumoraux, et dont les travaux post-doctoraux ont eu un impact certain, est un point important, garant, via l'apport de nouvelles problématiques et de nouveaux modèles (murins notamment) de dynamisme et, à terme, de renouvellement. L'obtention d'un financement INCa pour ces études apparaît comme une nécessité pour la menée à bien du projet. Une ouverture à des problématiques complémentaires est également possible via le développement des études sur les régulateurs épigénétiques. L'étude sur H19 est apparue tout à fait pertinente au regard du rôle de cet ARN non codant dans la réponse thérapeutique (et en accord avec les thèmes du SIRIC). L'étude des gènes Polycomb, effectuée dans le poisson zèbre par des approches de pointe (TALEN), menées par un expert dans le domaine, permettra d'avoir une vision globale et intégrée du rôle de ces gènes.

Points faibles et risques liés au contexte

Si la logique d'ensemble de l'unité est robuste, et son homogénéité clairement envisageable au regard de la complémentarité des travaux prévus, il semble toutefois que le projet, tout au moins dans sa forme actuelle, encourt un risque de dispersion. Il serait prudent de veiller à le minimiser pour que la cohésion de cette unité monoéquipe et monothématique, et la synergie fonctionnelle entre les trois axes de recherche soient optimales. Si l'étude dans le poisson zèbre telle qu'elle est proposée est de grande qualité, et bien qu'il ne fasse aucun doute que cette étude puisse conduire à des informations importantes concernant le rôle des gènes Polycomb au cours du développement, il semble qu'elle ne contribuera au projet d'étude de la plasticité des cellules cancéreuses qu'à plus long terme. Le financement de cette partie du projet et sa complémentarité peuvent donc s'avérer être problématiques à moyen terme. Un effort supplémentaire pour l'intégrer (ou intégrer l'expertise des chercheurs qui la porte) semble nécessaire. Dans le même ordre d'idée, les liens entre la reprogrammation cellulaire et les facteurs diffusibles et/ou la régulation épigénétique n'ayant été que superficiellement abordés, l'apport de cet axe de recherche aux deux



autres (qu'il soit conceptuel ou méthodologique) n'est pas apparu comme évident. Cet axe sur la reprogrammation cellulaire est apparu, de plus, un peu surdimensionné et susceptible de générer bien plus d'hypothèses de travail que ne pourra en gérer le porteur de projet. L'identification des principales voies candidates, certaines preuves de faisabilité et une intégration accrue avec les autres thématiques sont des priorités pour cet axe.

L'utilisation des échantillons cliniques gagnerait à être développée de manière transversale entre les 3 axes (qui ont chacun vocation à générer des hypothèses dont la validation sur échantillons cliniques sera importante) plutôt que d'être intégrés dans un seul axe.

Si l'accord cadre avec le COL est une des forces du projet, et si l'organisation de l'unité sur les deux sites de l'université et du COL n'est pas problématique en soi, elle induit un risque de clivage auquel il faut être attentif et augmente la nécessité d'une direction forte.

Enfin, en dépit du fait que les étudiants en thèse passant dans cette unité sont de qualité, un manque d'attractivité de l'unité pour les post-doctorants a pu être noté.

Recommandations

Le comité propose les quelques recommandations suivantes, à titre indicatif.

L'application de l'approche TALEN, utilisée dans le zebrafish, aux études des neurotrophines et de leurs complexes récepteurs pourrait constituer un liant supplémentaire entre les différents axes de recherche, et fournir des systèmes d'étude particulièrement efficaces. L'axe de recherche portant sur les facteurs épigénétiques gagnerait à s'orienter plus rapidement sur une thématique cancer (et donc à apporter à l'unité dès son démarrage), en se concentrant sur une étude en échantillons humains du rôle biologique de H19 et ses interactants, H19 intervenant comme régulateur de la réponse thérapeutique (p53), et possiblement comme régulateur de phénomènes paracrines en plus de son rôle régulateur d'EZH2.

Le modèle murin développé dans l'axe "reprogrammation" est susceptible d'apporter un paradigme intéressant à l'axe 1, et cet aspect pourrait être développé davantage. L'apport de l'axe 1 (thématique récepteur ligand) à l'axe 3 pourrait en retour être souligné.

Les études sur échantillons cliniques mériteraient de ne pas être intégrées dans un seul axe de recherche mais gérées comme un pôle commun aux trois axes. Il est de plus important, dans ce cadre, que chaque axe identifie de manière très précise la nature des échantillons nécessaires à ses études et la manière dont ils seront obtenus. Ceci permettrait de ne pas compartimenter les études sur échantillons cliniques, de favoriser encore plus les échanges entre les deux sites en renforçant la communication et la collaboration entre les divers axes et de placer le directeur de l'unité comme responsable direct de ces études, et interlocuteur principal du COL. Il n'est en rien conservateur d'écrire que la recherche de transfert, qui est par essence multidisciplinaire et implique divers corps de métiers (praticiens, anatomopathologistes, chercheurs, techniciens) et repose sur une logistique rigoureuse (voire une démarche qualité) est davantage l'apanage de chercheurs confirmés que celui de jeunes chercheurs, à qui plus de temps doit être donné pour identifier les axes forts de leurs études fondamentales.

La création en cours d'un site web dédié à l'équipe a été mentionnée. Cette création et la mise à jour fréquente de ce site sont recommandées pour améliorer la visibilité de l'unité.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'unité 908 a acquis, au cours du précédent exercice, une expertise reconnue concernant le rôle des neurotrophines dans les cancers du sein. Ses membres ont participé à 32 publications dont 19 propres dans des journaux de bonne qualité (Cancer Res, Clin Cancer Res, Oncogene, JBC), une activité publicitaire qui est particulièrement méritoire si l'on prend en compte que l'unité était constituée essentiellement d'enseignants-chercheurs (6). L'activité des chercheurs ayant rejoint cette unité est également tout à fait appréciable. Sont également à mettre au crédit de l'unité un dépôt de brevet et une demande de brevet en cours (ayant retardé la publication de deux manuscrits).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Le Pr. Hubert HONDERMARCK, directeur de l'unité jusqu'en 2011, appartient à de nombreuses sociétés savantes. Président de la Société Française de Protéomique, il a régulièrement été invité dans divers meetings internationaux. La visibilité des membres de la nouvelle unité est plus modeste et un effort de communication devra être déployé pour augmenter l'attractivité académique de l'équipe.

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

L'unité et ses membres sont très bien impliqués dans les programmes du SIRIC. L'accord avec le COL souligne aussi la très bonne intégration de l'unité dans le tissu scientifique lillois, en recherche anti-cancer en particulier. L'acquisition d'un financement important auprès de la SATT Nord (Société d'Accélération du Transfert de Technologie) en témoigne.

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

La directrice est apparue comme appréciée et soutenue par les différents acteurs de cette unité. Des réunions scientifiques régulières sont organisées, en particulier avec les personnes travaillant sur le site du Centre anti-cancéreux (COL)

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'unité sont impliqués dans plusieurs programmes d'enseignement (avec des responsabilités d'unités d'enseignements et de parcours de master qui sont des charges lourdes lorsqu'elles doivent être couplées à des activités de recherche). La qualité de l'encadrement des étudiants en thèse est soulignée par la publication quasi-systématique dans des journaux de bonne qualité de ces thèses. Il est à noter que les deux chercheurs récemment recrutés dans l'unité avaient effectué leur thèse dans ce laboratoire, qui influence donc, en bien, ses thésards sur le long terme.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La directrice de l'unité s'est adaptée au départ en cours d'exercice du précédent directeur en effectuant un mouvement tout à fait approprié et opportun vers la recherche de transfert, établissant un accord avec le Centre Oscar Lambret permettant des études sur échantillons cliniques et l'établissement de modèles pertinents dérivés de patients. Le remplacement numérique de maîtres de conférence présents à la création de l'unité par des praticiens pour le nouveau contrat illustre ce changement culturel. Ce changement est toutefois effectué dans la continuité, la thématique des neurotrophines représentant encore un axe important et l'activité de recherche fondamentale étant enrichie d'une étude de régulateurs épigénétiques et d'une étude de la reprogrammation des cellules cancéreuses induite par la radiothérapie. L'ensemble aborde de manière complémentaire la notion de plasticité cellulaire et la menée à bien des projets proposés apportera des informations sur la régulation extrinsèque et intrinsèque de cette plasticité. Une direction forte, constamment soucieuse de l'homogénéité de la recherche effectuée dans cette unité de taille moyenne pourra rendre ces informations les plus visibles possibles, et les transférer à la clinique dans un cadre déjà bien établi.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 14 Janvier 2014 à 08h30

Fin : 14 Janvier 2014 à 16h30

Lieu de la visite

Institution : Université de Lille 1 - Sciences et Technologies

Cité Scientifique - Bâtiment SN3, Salle Pasteur

Déroulement ou programme de visite

08h30	Accueil du comité d'experts
09h00-09h30	Huis clos - Présentation de l'AERES au comité d'experts par son Délégué Scientifique (DS)
09h30-09h45	Devant l'unité, présentation du comité d'experts et présentation de l'AERES par le DS
09h45-11h30	Présentation de l'unité, bilan et projet
11h45-12h30	Session de rencontre avec le personnel Rencontre avec les ITA titulaires <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les Tutelles, ni la Direction)</i> Rencontre avec les étudiants <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les Tutelles, ni la Direction)</i> Rencontre avec les chercheurs et enseignants-chercheurs titulaires <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les Tutelles, ni la Direction)</i>
12h30-13h30	Déjeuner
13h30-14h00	Rencontre avec les représentants des tutelles <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h00-14h15	Rencontre avec le représentant de l'école doctorale <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS (sans les Tutelles, ni la Direction)</i>
14h15-14h30	Rencontre avec la direction de l'unité <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h30-16h30	Réunion du comité d'experts à huis clos

Points particuliers à mentionner

Étaient aussi présents à l'entretien avec les tutelles :

-M^{me} Chantal LASSERRE, chargée de mission de l'INSERM

-M. Eric LARTIGAU, directeur du SIRIC Onco Lille

-M. Yvan DE LAUNOIT, directeur de l'Institut de Biologie de Lille

-M. Bernard LECLERCQ, directeur général du Centre Oscar Lambret



5 • Observations générales des tutelles

Le Président de Lille1,
Sciences et Technologies
A
M. le Président de l'AERES

Objet : réponse au rapport sur le laboratoire PCAC
Vos références : E2015-EV-0593559Y-S2PUR150007679-005197-RT
Nos Réf : DIRVED -2014-329

M. Le Président,

Je tiens à remercier le comité de visite de l'AERES pour le temps consacré à l'évaluation, la qualité des échanges et d'écoute et les recommandations pertinentes proposées. Le laboratoire PCAC s'engage à mettre en œuvre, dans les meilleurs délais, ces recommandations.

Vous trouverez ci-joint la réponse de la part du laboratoire ; elle comprend :

- Des demandes de corrections factuelles,
- des observations générales portant sur le rapport d'évaluation.

Je vous prie d'agréer, cher collègue, l'expression de toute ma considération.

Villeneuve d'Ascq, le 12 mars 2014

Le Président de Lille1,
Sciences et Technologies


P. Rollet

Au nom de l'ensemble des membres du laboratoire, je remercie les membres du comité de visite pour leurs remarques constructives. Les membres du laboratoire et moi-même sommes très sensibles au fait que les efforts de structuration autour d'un projet monothématique et de positionnement vers la recherche translationnelle aient été bien perçus et soulignés par le comité de visite.

Dans son rapport, le comité de visite a formulé des remarques que nous prenons en compte. En particulier, il a été soulevé un risque de dispersion dans l'exécution des nos axes de recherche. Nous apportons les précisions suivantes afin d'illustrer la synergie fonctionnelle entre ces axes et la logique de notre cohésion scientifique.

Au sein de notre unité monothématique et mono-équipe, les trois axes de recherche sont centrés sur la régulation de la plasticité cellulaire et cela de façon complémentaire et synergique. Ainsi, l'implication des facteurs épigénétiques (axe 2) sera étudiée sous l'action des neurotrophines (axe 1) mais aussi lors de la reprogrammation cellulaire (axe 3). L'approche TALEN, parfaitement maîtrisée dans le modèle zebrafish, est également étendue aux cellules cancéreuses par la construction de vecteurs dédiés, permettant d'invalider des gènes d'intérêts dans ces cellules. De même, les compétences en protéomique fonctionnelle (axe 1) seront indispensables à l'identification de facteurs diffusibles impliqués dans la reprogrammation cellulaire (axe 3).

La cohésion scientifique du projet dans son ensemble sera naturellement renforcée par l'utilisation de modèles communs. Ainsi, les cellules de cancer du sein ayant subi la transition épithélio-mésenchymateuse sous l'effet des neurotrophines (axe 1) feront l'objet d'une analyse des modifications épigénétiques impliquées (axe 2). Le zebrafish, utilisé dans l'étude fonctionnelle de l'oncoprotéine EZH2 (axe 2), est également employé comme modèle de xénotransferte pour analyser le comportement des cellules cancéreuses sous l'action des neurotrophines (axe 1) et lors de la reprogrammation cellulaire (axe 3). Les modèles murins développés pour l'étude de la reprogrammation (axe 3) seront aussi utilisés par les deux autres axes, nous permettant d'apporter des résultats originaux quant aux implications potentielles des neurotrophines et des facteurs épigénétiques lors de la cancérogenèse mammaire. Enfin, l'utilisation des échantillons tumoraux communs s'inscrit dans une même logique de modèle unifié et de cohésion scientifique. Pour cela, la direction a d'ores et déjà entrepris des démarches avec les différents partenaires cliniques concernés par la mise en place d'informations aux patients couvrant l'ensemble de nos champs d'investigation.

Au-delà de la complémentarité de tous les membres de l'Unité, la réalisation de projets ambitieux, tels que l'établissement de modèles murins, s'appuie aussi sur des collaborations fortes avec nos partenaires au sein du SIRIC OncoLille.

Nous avons la conviction que les interactions entre les trois axes de recherche, tant au niveau thématique qu'au niveau méthodologique constituent l'originalité et la force de notre projet. Le soutien fort de la direction du Centre Oscar Lambret nous offre, de plus, un cadre unique pour la réalisation de notre recherche translationnelle.



Directrice de l'Unité, Xuefen Le Bourhis



Signalisation des facteurs de croissance dans le cancer du sein. Proteomique fonctionnelle

Téléphone : (33) (0)3 20 43 40 97 Fax : (33) (0)3 20 43 40 38

Secrétariat : (33) (0)3 20 43 40 37

E-mail : xuefen.lebourhis@univ-lille1.fr