



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :
Interactions cellules souches-niches : physiologie,
tumeurs et réparation tissulaire
sous tutelle des établissements et
organismes :

Université Paris-Sud

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. Louis CASTEILLA, 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 :	Interactions cellules souches-niches : physiologie, tumeurs et réparation tissulaire
Acronyme de l'unité :	
Label demandé :	UMR-S-MD (Unité mixte de recherche INSERM-Ministère de la défense)
N° actuel :	UMR_S1014 et UMR_S972
Nom du directeur (2013-2014) :	UMR_S972 : M. Georges UZAN UMR_S1014 : M. Aimé VASQUEZ
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Georges UZAN

Membres du comité d'experts

Président :	M. Louis CASTEILLA, Université Paul Sabatier Toulouse
Experts :	M ^{me} Marie-Christine ALESSI, Université de Marseille (représentante des CSS INSERM) M. Yvon LEBRANCHU, Université de Tours M. Jean-Emmanuel SARRY, Université Paul Sabatier Toulouse M. Eric THERVET, Université Paris Descartes (représentant du CNU)

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Christian DANI

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

M. Etienne AUGE, Université Paris-Sud
M. Patrick COUVREUR (École Doctorale n° 425)
M^{me} Isabelle HENRY, INSERM



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Cette évaluation concerne deux entités (U972 et U1014) qui ont décidé de se restructurer de manière importante pour demander la création d'une nouvelle unité.

L'U972 (Les cellules souches : de leurs niches à leurs applications thérapeutiques), dirigée par M. Georges UZAN, est composée de 2 équipes, chacune d'entre elles étant sur 2 sites à savoir les Hôpitaux Bicêtre et Paul Brousse. Une équipe du Service santé des Armées (SSA), Ministère de la Défense, qui a depuis plusieurs années des contacts et une collaboration étroite avec cette unité a décidé de rejoindre le futur projet avec d'autres scientifiques et personnels techniques du service des armées. Ce groupe correspond à la restructuration d'équipe du Centre de Transfusion Sanguine des Armées (CTSA) et de l'Institut de Recherche Biomédicale des Armées (IRBA) et sera localisé sur 2 autres sites (ilôt Percy et Bretigny-sur-Orge).

L'U1014 (UMR-S) (Régulation de la survie cellulaire et des allogreffes) est composée d'une seule équipe et est localisée dans les bâtiments Lavoisier et Lwoff (Hôpital Paul Brousse). Cette unité mono-équipe rejoint l'ensemble précédent et forme une des deux équipes du projet présenté, équipe qui sera alors dirigée par M. Antoine DURRBACH.

Équipe de direction

L'unité sera dirigée par M. Georges UZAN, qui dirigera aussi l'équipe 1. L'équipe 2 sera dirigée par M. Antoine DURRBACH. La direction sera collégiale. Un comité de direction pourra décider d'intervenir pour aider une équipe en difficulté ou pour soutenir une thématique émergente.

Nomenclature AERES

SVE1_LS4

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	9	6
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	11	18
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	13	19
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	1
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	12	8
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	5	1
TOTAL N1 à N6	51	53



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	19	14
Thèses soutenues	21	22
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	11	11
Nombre d'HDR soutenues	3	3
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	13	13

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Les thématiques abordées sont dans des domaines très compétitifs. La production scientifique est importante, variable selon les thématiques et les domaines d'activité. Elle concerne aussi bien la recherche cognitive que de transfert. Les interactions entre thématiques existent mais sont peu fréquentes, ce qui a conduit à la restructuration proposée.

L'ensemble a bénéficié de nombreux projets européens (FP7), ANR et contrats industriels.

Points forts et possibilités liées au contexte

Les compétences regroupées dans ce projet sont complémentaires et susceptibles de générer de fortes synergies aussi bien dans le domaine scientifique de type cognitif que dans le domaine du transfert vers l'industrie comme la clinique. La réussite du projet repose en grande partie sur l'implication du service des armées qui présente une vraie opportunité de mettre en place un ensemble efficace pour le transfert.

Points faibles et risques liés au contexte

La localisation sur plusieurs sites dont certains sites « mono-tutelle » pourrait conduire à un mode de fonctionnement fortement « décentralisé ». Pour éviter ce risque comme pour mettre en place une synergie forte, une organisation très rigoureuse pour maintenir interactions et synergie entre les personnes et les groupes est indispensable.

Recommandations

Le comité d'experts recommande :

- de mettre en place le plus rapidement et efficacement possible une gouvernance claire (éléments financiers, objectifs, règlement intérieur, ...) de l'UMR validée par toutes les tutelles ;
- de porter une attention particulière à l'organisation et l'interaction entre les sites qui sont à distance afin que l'ensemble des personnels et particulièrement les doctorants puisse bénéficier de l'ensemble des structures et que les animations scientifiques proposées profitent à tous ;
- de mettre l'accent sur les projets transversaux entre thèmes et équipes.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La production scientifique est importante (170 publications) et hétérogène. Elle couvre aussi bien des aspects cognitifs que des activités de transfert. Les publications d'articles se retrouvent dans des revues générales à très fort niveau d'impact (1 publication dans Nature, Nature protocols, Science Signaling, J Cell Science, Cancer Research et 4 publications dans Blood) comme dans des revues à diffusion plus limitée (Hematologica, Plos One). Parmi les travaux les plus remarquables, le comité d'experts relève le décryptage fin du contrôle de l'expression et de l'activité de NF κ B dans les lymphocytes, la modélisation de la niche en 3 dimensions et l'importance de la niche hématopoïétique dans le contrôle des cellules souches dans des conditions normales ou pathologiques. Pour les activités de transfert, la mise au point d'une protéine recombinante (belatacept, Nulogix) pour inhiber le signal d'activation des lymphocytes T, le rôle d'IL15 comme possible traitement adjuvant du cancer du rein et l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses dans le traitement des brûlures radio-induites.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les personnels de l'unité ont participé à l'organisation de colloques nationaux, de 2 colloques européens en immunologie et néphrologie, d'un congrès européen sur la réparation tissulaire, et de 3 congrès internationaux. Le comité note également des participations à l'organisation de plusieurs symposia sur l'utilisation de sang de cordon en thérapeutique. Des interactions (conférences, accueil de doctorants) avec la Chine ont été mises en place.

1 Chargé de Recherche et 4 post-doctorants ont été recrutés au cours du contrat écoulé. Deux scientifiques étrangers sont venus en année sabbatique.

Les sources de financements sont multiples aussi bien institutionnels (13 de l'Agence Nationale de la Recherche, 1 de l'Agence Nationale de la Recherche sur le Sida, 3 du Fond unique interministériel (FUI), 2 de la Direction Générale des Armées, 2 de l'Institut National Contre le cancer, 2 programmes européens (FP7)) qu'avec de grandes entreprises pharmaceutiques.

Plusieurs prix de recherche ont été attribués à cet ensemble, dont un prix de l'académie de Médecine et une nomination à l'académie de Médecine.

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

Plusieurs projets de type R&D ont eu des financements conjoints (projets TECSAN, ANR RIB, Biotech) avec des industriels. L'unité a déposé 3 brevets. Le comité d'experts souligne une forte implication dans des activités de transfert y compris des essais cliniques.

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

L'unité affiche une bonne organisation et une bonne coordination bien que l'unité soit sur plusieurs sites.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est impliquée dans l'encadrement de nombreux doctorants (22 dont 11 en cours), d'étudiants M1, M2R (plus de 30 masters) ainsi qu'en BTS. Elle participe aux enseignements et est également fortement impliquée dans la formation des masters avec la direction d'un M2.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet propose d'étudier et de caractériser les interactions bi-directionnelles niche/cellules souches dans deux domaines principaux (hématologie et rénal) dans des situations physiologiques ainsi que lors de processus de réparation ou cancéreux. Les cellules souches mésenchymateuses et les cellules endothéliales seront plus spécifiquement étudiées au sein de la niche (équipe 1). Les micro-environnements seront étudiés au niveau du rein ainsi que les interactions cellules immunes/transplants (équipe 2). Par ailleurs, un projet translationnel à l'interface



des 2 équipes concernera la potentialité des cellules souches mésenchymateuses comme cellules immunomodulatrices pour la transplantation rénale.

Ce projet repose sur une restructuration importante. Il est en cohérence avec les activités des différents membres de l'unité. Il repose sur la mise en place d'une convergence qu'il faudra évaluer à la fin des 5 ans.

La prise de risque est limitée. La faisabilité du projet est bonne. La proposition des projets transversaux entre les équipes doit être confortée et développée.

La réussite du projet repose en grande partie sur l'implication du service des armées qui présente une vraie opportunité de mettre en place un ensemble efficace pour le transfert vers la clinique.

L'articulation de la partie translationnelle avec la partie cognitive apparaît clairement. Etant le point charnière, elle devra être suivie avec attention. Une synergie forte entre les 2 équipes doit être construite notamment à l'aide de davantage de projets transversaux.



4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Intitulé de l'équipe : Interactions cellules souches-niches

Nom du responsable : M. Georges UZAN

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	5	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	5	12
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	7	13
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	9	5
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	4	
TOTAL N1 à N6	30	32

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	7	6
Thèses soutenues	17	18
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	9	9
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	6	8



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les approches utilisées sont classiques avec une prise de risque limitée. L'expertise est bonne sur certains domaines (niche et hématopoïèse, spécification endothéliale) très compétitifs par ailleurs. La production scientifique prise dans son ensemble est importante (62 publications) avec des publications dans des journaux à fort impact et leader dans leurs domaines (4 blood, 4 Stem Cells, 2 Leukemia, 1 Cancer Research, 1 Nature Protocol), des publications plutôt dans des journaux spécialisés (hematologica, Cell transplant., Experimental Hematol, Am J Hematol, Cell prolif, Macromol Bioscience) et 8 publications translationnelles sur thérapie cellulaire dont 3 revues (Radiat Prot Dosimetry, Cell prolif, Pathol Biol). Un membre de l'unité est en premier ou dernier auteur de ces articles.

Le comité d'experts note des perspectives cliniques très encourageantes pour le traitement des brûlures radio-induites avec l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Une partie de l'équipe a été labellisée en 2010 par la Ligue Nationale contre le Cancer.

Les membres de l'équipe sont invités à de nombreuses conférences, dans un cadre national (33 invitations) et international (23 invitations).

L'équipe participe aux instances d'évaluation nationales (Fondation AXA, comité d'experts AERES, Région Aquitaine, ANR émergence), et régionales (expert pour la région aquitaine) à des expertises pour des journaux scientifiques à comité de lecture, ainsi qu'à des évaluations d'appels d'offres internationaux.

L'équipe a des sources de financement nationales dont de nombreuses ANR de transfert (TECSAN, FUI, Infrastructure) ainsi que des financements et des réseaux européens (FP7 : Liv-ES, Cascade).

L'équipe a une forte implication dans la structuration nationale dans le domaine des syndromes myeloprolifératifs.

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

Un modèle 3D a été récemment mis au point par l'équipe. Ce modèle est en phase parfaite avec l'évolution scientifique et a permis le dépôt d'un brevet.

Plusieurs projets de type R&D ont eu des financements conjoints (projets TECSAN, ANR RIB, Biotech) avec des industriels. L'équipe a établi des interactions avec des entreprises pour permettre le développement de milieux de culture de cryopréservation, de bio-matériaux.

L'équipe intervient dans des émissions de vulgarisation (plusieurs émissions de radios nationales) et est en relation avec des associations de patients (Vaincre le cancer, Fédération Française des Donneurs de Sang). Elle participe à des réseaux régionaux et européens.

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

Aucun problème n'a été soulevé au cours des entretiens avec les membres de l'équipe.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche.

L'équipe est impliquée dans l'encadrement de doctorants (9 thèses soutenues et 2 en cours) et étudiants M1, M2R ainsi que des BTS. Elle participe aux enseignements.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet propose d'étudier les interactions entre niche et cellules souches afin de cibler ces interactions pour améliorer la réparation tissulaire. Parmi les cellules de la niche, une attention plus particulière sera portée sur les cellules endothéliales et leurs progéniteurs.

La prise de risque est limitée et le projet à 5 ans est dans la continuité des projets précédents.

La faisabilité est bonne, cependant la multiplicité des projets amènera probablement l'équipe à se recentrer sur des thématiques prioritaires.

Le comité d'experts note la très bonne articulation avec le service de santé des armées. Son savoir-faire et son soutien sont des éléments de première importance, très positifs et déterminants pour la réussite du projet.

Conclusion

L'activité scientifique passée est bonne quoique diverse. Le projet d'évolution représente une vraie opportunité en particulier avec l'implication du service de santé de l'armée. Le projet scientifique futur contient les bases, mais nécessite de mûrir en particulier dans le domaine du transfert et des projets transversaux.

▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

Les découvertes récentes en phase avec la recherche actuelle, particulièrement le modèle 3D.

Les personnes intégrant l'équipe apportent des expertises nouvelles et complémentaires.

Le savoir-faire et le soutien du service de santé des armées sont des éléments déterminants pour la réussite.

La bonne connexion avec l'équipe 2 au travers de l'activité translationnelle. La restructuration mise en place ouvre de larges perspectives.

▪ Points faibles et risques liés au contexte :

Les axes de recherche de l'équipe apparaissent quelque peu déséquilibrés : soit très cognitif avec peu de transfert, soit très translationnel avec un ancrage sur des découvertes cognitives à améliorer.

La multiplicité des questions amènera vraisemblablement à effectuer des choix ultérieurs.

Le rayonnement international et l'implication dans des réseaux/projets internationaux doit être amélioré.

▪ Recommandations :

Le comité d'experts recommande :

- d'augmenter la prise de risque ;
- de focaliser une partie des activités sur les thématiques les plus originales (niche hématopoïétique et vision intégrée, normal versus pathologie, régénération des blessures radio-induites avec les cellules souches mésenchymateuses) ;
- d'essayer d'être plus impliqué dans des activités internationales (réseaux européens, congrès) ;
- de préparer le devenir de l'équipe par l'émergence de leaders.



Équipe 2 : Cellules souches, Transplantation, Immunorégulation

Nom du responsable : M. Antoine DURRBACH

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	4	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	6	6
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	6	6
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)	1	1
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	3	3
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	1
TOTAL N1 à N6	21	21

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	12	8
Thèses soutenues	4	5
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	2
Nombre d'HDR soutenues	2	2
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	6



• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Le niveau de publication de l'équipe est excellent (108 publications) dans des journaux à fort impact (Nature, Blood, Science Signaling, J Cell Science, Embo Report).

Les résultats les plus significatifs de l'équipe sont :

- la génération de souris avec un système immunitaire humanisée (souris Humamice) par surexpression des protéines MHC humaines (brevet Inserm) ;
- l'étude de l'immuno-modulation par les MSC montrant l'implication des différentes formes de HLA-G et la relation inverse avec leur immaturité (les MSC dérivées de cellules de foie fœtal ou de MSC étant les plus efficaces) ;
- le rôle de l'IL15 sur les cellules NK et l'émergence de sous-populations immunomodulatrices de NK. L'IL15 favorise par ailleurs la différenciation de cellules immatures rénales (y compris CSC/CD105⁺) et contrôle la transition épithélio-mésenchymateuse. Ce qui en fait un candidat potentiel comme traitement adjuvant du cancer du rein (essai de phase I en cours) ;
- le décryptage fin du contrôle de l'expression et de l'activité de NFkB dans les lymphocytes ;
- la mise au point d'une protéine recombinante (belatacept, Nulogix) pour inhiber le signal d'activation des lymphocytes T ;
- la caractérisation du rôle de la molécule Puma dans l'apoptose des lymphocytes B., modèle in vivo et test chez l'homme.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a été labellisée par 2 fois comme équipe Ligue Nationale du Cancer, et a reçu plusieurs prix nationaux pour leur recherche (association pour la recherche sur les tumeurs du rein, prix Gustave Roussy, prix de médecine Paris).

Un des membres de cette équipe est un leader mondial de la discipline avec une reconnaissance internationale remarquable; Il a été nommé à l'académie de Médecine durant le quinquennal.

L'équipe est impliquée dans un réseau européen (programme Abirisk) et international (Belatacept study network, USA).

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

L'équipe a déposé 2 brevets (souris humanisée par l'expression de protéines du complexe majeur d'histocompatibilité humain; nouveau traitement pour la glomerulosclérose) et a de nombreux contacts avec l'industrie.

Elle entretient des interactions avec des associations de patients.

L'équipe a mis en place une fondation, qui est devenue la fondation de l'académie de médecine pour le don d'organe et les greffes.

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

Aucun problème n'a été soulevé au cours des entretiens avec les membres de l'équipe.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe est fortement impliquée dans la formation des masters (co-directeur d'un master national). Forte implication également dans la formation doctorale. Un grand nombre de doctorants (17 dont 11 en cours de doctorat) a été formé par l'équipe.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet porte sur le rôle du micro-environnement dans les dysfonctions rénales dont les tumeurs, et sur la possibilité d'utiliser les propriétés immuno-modulatrices des cellules souches mésenchymateuses pour la transplantation rénale. Ce projet est original et très cohérent avec la mise en évidence claire des interactions et synergies possibles majoritairement avec la composante translationnelle de l'équipe 1. Le comité d'experts note l'excellente crédibilité et faisabilité du projet.

Conclusion

L'équipe a une excellente activité scientifique avec reconnaissance internationale très forte. Certains membres de cette équipe sont des leaders mondiaux de leur domaine.

Les objectifs scientifiques proposés sont clairs et devraient tirés clairement partis de l'interaction avec l'équipe 1 du projet futur en particulier avec la partie translationnelle.

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

Reconnaissance internationale et excellente valorisation des résultats.

Synergie potentielle très forte avec la partie translationnelle de l'équipe 1.

Le modèle original de souris humanisées, valorisé par un brevet, va permettre d'étudier les réponses immunitaires humaines dans des conditions physiologiques.

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

La prise de risques est très limitée.

- **Recommandations :**

Le comité d'experts recommande de mettre en œuvre et de concrétiser le rapprochement qui est présenté avec l'équipe 1.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 13 janvier 2014, 8h00

Fin : 13 janvier 2014, 16h00

Lieu de la visite

Institution : Inserm U972, Hôpital Paul Brousse

Adresse : 12 avenue Paul Vaillant Couturier - 94800 Villejuif

Déroulement ou programme de visite

8h00	Arrivée du comité d'experts. Huis clos - Présentation de l'AERES au comité d'experts par le Délégué Scientifique AERES (DS)
8h25	Devant l'unité, présentation du comité de visite
8h30	Présentation de l'unité par le directeur, bilan et projet. Discussion (en séance plénière)
9h00 - 11h30	<u>Présentations scientifiques des axes de recherche</u> (en séance plénière)
9h00	M. Georges UZAN : présentation équipe 1
9h35	Discussion
10h00	M. Antoine DURRBACH : présentation des travaux de l'équipe 2
10h30	Discussion
11h00	Représentant du Service de Santé des Armées : Projets translationnels
11h15	Discussion
11h30	Pause. Rencontre avec l'unité
11h45	<u>Rencontre avec les représentants des organismes et de l'école doctorale :</u> Auditoire : Comité d'experts, Représentant ITA Inserm, DS
12h15	<u>Session rencontre avec le personnel permanent et non permanent :</u> Auditoire : Comité d'experts, Représentant ITA Inserm, DS
12h45	Déjeuner avec l'unité (plateaux repas)
13h15	Entretien à huis clos avec le directeur d'unité
13h45	Réunion du comité d'experts à huis clos
16h00	Départ du comité d'experts

Points particuliers à mentionner

Plusieurs responsables du Service de Santé des Armées ont assisté aux présentations scientifiques et ont participé aux discussions. Le comité d'experts s'est entretenu avec eux à huis clos.



6 • Observations générales des tutelles

Le Président de l'Université Paris-Sud

à

Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités de recherche
AERES
20, rue Vivienne
75002 Paris

Orsay, le 7 avril 2014.

N/Réf. : 94/14/JB/LM/AL

Objet : Rapport d'évaluation d'unité de recherche
N° S2PUR150007983

Monsieur le Directeur,

Vous m'avez transmis le 17 mars dernier, le rapport d'évaluation de l'unité de recherche - Interactions cellules souches-niches: physiologie, tumeurs et réparation tissulaire – N° S2PUR150007983, et je vous en remercie.

L'université se réjouit de l'appréciation portée par le Comité sur cette unité et prend bonne note de ses suggestions. Elle s'assurera que l'organisation du laboratoire permet aux équipes, qui ont une longue habitude de collaboration, de surmonter le handicap de localisation sur plusieurs sites.

Vous trouverez en annexe les éléments de réponse de Monsieur Georges UZAN, Directeur de l'unité de recherche.

Je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur, l'expression de ma sincère considération.


Jacques BITTOUN
Président
91405 ORSAY cedex

Georges Uzan,

Directeur de Recherche au CNRS
Directeur de l'Unité Inserm 972
Groupe Hospitalier Paul Brousse
12 avenue Paul Vaillant Couturier
94807 Villejuif Cedex
Tel : (33)145595267
Fax : (33)145595268
E-mail : georges.uzan@inserm.fr

Inserm UMR-S972

**Les cellules souches :
De leurs niches aux applications thérapeutiques**

Réponse à l'évaluation de l'AERES sur le projet d'Unité

**Interactions cellules souches-niches : physiologie, tumeurs
et réparation tissulaire**

I. Réponse sur l'appréciation globale

Points faibles et risques liés au contexte

La localisation sur plusieurs sites dont certains sites « mono-tutelle » pourrait conduire à un mode de fonctionnement fortement « décentralisé ». Pour éviter ce risque comme pour mettre en place une synergie forte, une organisation très rigoureuse pour maintenir interactions et synergie entre les personnes et les groupes est indispensable.

La collaboration et la synergie entre les équipes de Marie-Caroline Le Bousse-Kerdilès (Inserm Paul Brousse) et de Jean-Jacques Lataillade (CTSA) datent de plus de 15 ans. L'équipe de Georges Uzan collabore avec ces deux équipes depuis plus de 8 ans, et cette collaboration entre ces 3 équipes a servi de socle à la création de l'InsermU972 en 2009. L'équipe du CTSA faisait déjà partie de l'organigramme de l'InsermU972, sans toutefois y être formellement rattachée administrativement. Cette collaboration s'est matérialisée par l'échange d'étudiants en co-direction (4 étudiants en master 2 et 6 étudiants en thèses de doctorat depuis 2008), par des demandes communes de financements, par la publication de nombreux articles en commun (10 depuis 2008) ainsi que d'un brevet récent sur la modélisation des niches hématopoïétiques en 3D.

Malgré la localisation sur des sites séparés, nous n'avons pas rencontré de difficultés importantes, des réunions régulières étant organisées sur les 2 sites et les PI responsables des 3 équipes ayant des contacts fréquents, voire, quotidiens.

Par la suite, de nombreux contacts se sont établis entre les chercheurs de l'InsermU972 (y compris ceux du CTSA) et l'InsermU1014 pour plusieurs raisons. Plusieurs projets de l'InsermU1014 s'orientaient vers l'étude des cellules souches rénales (normales et tumorales), et leurs interactions avec leur environnement. Il est vite devenu évident que la notion de niche développée par l'InsermU972 avait aussi des applications dans les projets développés par l'InsermU1014, en particulier au niveau des interactions dans la niche glomérulaire entre les cellules endothéliales et les podocytes. Parallèlement, plusieurs projets de l'InsermU972 concernaient la transplantation de cellules thérapeutiques dans des projets de régénération tissulaire et vasculaire avec des questionnements liés à l'immunité et la survie cellulaire. Ces deux aspects, immuno-régulation et survie cellulaire, étaient développés par l'InsermU1014, et ont permis de développer des projets communs. Les approches complémentaires de l'équipe de Jean-Jacques Lataillade et l'unité 1014 avaient permis le développement de travaux collaboratifs entre ces 2 groupes.

Le regroupement au sein de l'unité a permis de développer des projets translationnels ayant pour certains d'entre eux des applications cliniques, en particulier l'utilisation de cellules stromales mésenchymateuses pour améliorer les allogreffes rénales (essai clinique européen en cours de mise en place).

Enfin, des collaborations actives ont été initiées depuis plusieurs années entre des équipes du CTSA, de l'IRBA et de l'InsermU972, notamment sur le rôle de l'hypoxie dans le remodelage osseux au sein de la niche dans le but d'améliorer la réparation des fractures osseuses.

C'est sur cette base de collaborations fortes et actives depuis plusieurs années que s'est construit notre projet de fusion et d'unité mixte. Ce projet répond à la fois à des logiques scientifiques, logistiques et stratégiques. Il apporte aux équipes de l'Armée une recherche amont solide, avec des moyens d'analyse importants, et l'accès aux écoles doctorales dont les membres des deux unités Inserm font partie. Grâce aux interactions avec l'équipe de Jean-Jacques Lataillade du CTSA, les équipes Inserm bénéficient d'une recherche transversale bien organisée, avec notamment un accès privilégié à des moyens de production de cellules thérapeutiques de grade clinique dans le cadre du réseau Ecellfrance auquel appartient l'Unité de Thérapie Cellulaire du CTSA de Percy.

Forts de notre expérience passée de collaboration entre les différentes équipes et structures depuis ces nombreuses années, nous avons prévu une gouvernance efficace, décrite dans le paragraphe suivant.

Recommandations

Le comité d'experts recommande :

- de mettre en place le plus rapidement et efficacement possible une gouvernance claire (éléments financiers, objectifs, règlement intérieur, ...) de l'UMR validée par toutes les tutelles ;
- de porter une attention particulière à l'organisation et l'interaction entre les sites qui sont à distance afin que l'ensemble des personnels et particulièrement les doctorants puisse bénéficier de l'ensemble des structures et que les animations scientifiques proposées profitent à tous ;
- de mettre l'accent sur les projets transversaux entre thèmes et équipes.

1. Gouvernance

Nous avons prévu de créer un comité de direction qui inclura les responsables des différents projets. Les différentes tutelles y seront également représentées : l'Inserm par Georges Uzan, Marie-Caroline Le Bousse-Kerdilès, Pierre Eid et Aimé Vazquez, l'Université par Antoine Durrbach, Bernard Charpentier et Hélène François, le Ministère de la Défense par Jean-Jacques Lataillade et Sébastien Banzet. Ce comité de Direction est déjà opérationnel, il a notamment travaillé à la rédaction du projet d'unité. Ce comité de pilotage se réunira tous les 3 mois.

Par ailleurs, le conseil d'Unité, qui aura des représentants de chaque catégorie de personnel appartenant à nos 3 tutelles, se réunira 3 fois par an.

Enfin, des assemblées générales se tiendront 2 fois par an, le même jour que seront organisés les conseils d'unité. Deux assemblées générales ont déjà été convoquées, la première sur l'approbation de la fusion des structures et sur la Direction de l'Unité, la deuxième pour présenter le projet, avant la visite de l'AERES.

2. Echanges et réunions

- Organisation de réunions mensuelles alternativement sur les différents sites : réunions stratégiques, de travail et bibliographiques,
- Circulation des étudiants pour la formation aux différentes techniques spécifiques à chaque site. Etudiants en Master 2 et en thèse dirigés en co-tutelle sur les projets transversaux,
- Une fois par an, l'ensemble de l'unité se réunira à l'occasion d'un séminaire scientifique d'une journée où seront exposés l'ensemble des résultats obtenus par les équipes.

II. Réponses sur l'équipe 1

Points faibles et risques liés au contexte :

Les axes de recherche de l'équipe apparaissent quelque peu déséquilibrés : soit très cognitif avec peu de transfert, soit très translationnel avec un ancrage sur des découvertes cognitives à améliorer.

La multiplicité des questions amènera vraisemblablement à effectuer des choix ultérieurs.

Le rayonnement international et l'implication dans des réseaux/projets internationaux doit être amélioré.

1. Axes de recherche et multiplicité des questions

Nous travaillerons à équilibrer les axes de recherche de manière à ce qu'il y ait une continuité entre les sujets de recherche cognitifs et translationnels. Les sujets cognitifs non reliés au translationnel (de façon directe ou indirecte) seront progressivement abandonnés s'ils n'aboutissent pas à des publications majeures, en cohérence avec les axes principaux des équipes.

Ce recentrage nécessaire limitera également la multiplicité des recherches. Ces choix ont déjà été opérés en grande partie. Lors de la visite du comité AERES en janvier 2014, des projets plus recentrés ont été présentés par rapport à ceux présentés dans le document écrit en septembre 2013. Ce recentrage nécessaire se poursuit, grâce à une réflexion d'ensemble opérée lors des réunions du comité de direction.

2. Rayonnement international

Les efforts pour améliorer la visibilité Internationale de l'équipe se poursuivent dans plusieurs directions :

- 1) Les réseaux internationaux organisés de façon indépendante par les 3 PI de l'équipe 1 seront regroupés quand ceci sera nécessaire pour créer une plus grande synergie et visibilité.
- 2) L'équipe 1 et l'équipe 2 partageront leurs réseaux, ce qui créera des synergies nouvelles permettant de participer à des projets plus originaux, car plus interdisciplinaires, reflétant les projets collaboratifs.
- 3) L'équipe 1 envisage de participer à 3 projets Européens H2020. L'un d'entre eux a déjà été déposé en mars 2014. Un quatrième projet reposant sur le travail collaboratif des équipes 1 et 2 sera également déposé.
- 4) L'équipe 1 réunira en une seule entité des groupes qui avaient auparavant une taille sub-critique.

Par ailleurs, de nouveaux projets transversaux entre l'équipe 1 et 2 seront développés. Cela permettra de favoriser l'émergence de projets originaux plus risqués et d'accéder à des ressources communes encore plus importantes. Cela se traduira par une augmentation de l'impact des futurs articles qui seront publiés. Ces différents points ont constitué les arguments forts qui nous ont conduits à entreprendre notre réorganisation.

Recommandations :

Le comité d'experts recommande :

- d'augmenter la prise de risque ;
- de focaliser une partie des activités sur les thématiques les plus originales (niche hématopoïétique et vision intégrée, normal versus pathologie, régénération des blessures radio-induites avec les cellules souches mésenchymateuses) ;
- d'essayer d'être plus impliqué dans des activités internationales (réseaux européens, congrès) ;
- de préparer le devenir de l'équipe par l'émergence de leaders.

1) Augmentation de la prise de risque

Comme indiqué ci-dessus, notre réorganisation permettra d'une part, d'atteindre une masse critique importante pour l'équipe 1 et, d'autre part, de développer de nouveaux projets à l'interface entre les deux équipes. Ces nouveaux projets seront plus risqués, car ils se situeront dans des domaines moins habituels pour les chercheurs qui les portent. La mise en commun des connaissances scientifiques, des moyens techniques et des ressources devrait assurer le succès de ces nouveaux projets originaux.

2) Focaliser les thématiques

Ce processus est en cours. Les cellules stromales mésenchymateuses et endothéliales seront plus intégrées dans les projets sur la niche hématopoïétique prise dans son ensemble. Ces cellules seront également intégrées, ensemble, dans la régénération des brûlures radio-induites et enfin, elles seront intégrées dans les projets transversaux (avec l'équipe 2), notamment sur la prise de greffe.

Les projets sur la sénescence du système vasculaire seront replacés dans le contexte plus général du vieillissement des niches, en étudiant l'impact du vieillissement de chacune des composantes cellulaires de

ces niches sur la fonctionnalité de l'ensemble. Enfin, les projets sur la niche hématopoïétique seront recentrés sur ceux intégrant l'ensemble des éléments cellulaires stromaux et endothéliaux dans des modèles 3D, *in vitro* et *in vivo*.

La collaboration avec l'équipe 2 apportera de nouvelles compétences et des modèles sur la modulation immunitaire et sur la survie cellulaire, qui enrichiront significativement les projets de l'équipe 1.

3) Implication internationale

Ce point important est développé ci-dessus.

4) Emergence de leaders

Le projet d'unité s'appuie sur des chercheurs confirmés, ayant des réseaux et un accès à des ressources importantes. Cela permettra d'initier le projet sur une base très solide. Cependant, chacune des équipes comporte des jeunes chercheurs. L'unité a la chance de comporter 7 chercheurs et enseignants chercheurs dont l'âge se situe entre 35 et 45 ans. Ils seront poussés à acquérir de l'autonomie, et à prendre des risques, en s'appuyant sur les ressources mises à leur disposition dans l'unité. Le développement de projets transversaux sera particulièrement encouragé.

L'objectif est que cela conduise à l'émergence de nouveaux groupes transversaux entre les deux équipes, travaillant sur des nouvelles thématiques. Ce processus a déjà été amorcé.

III. Réponses sur l'équipe 2

Points faibles et risques liés au contexte :

La prise de risques est très limitée.

Comme pour l'équipe 1, la fusion entre les différentes structures actuelles créera une synergie importante qui facilitera la prise de risque. En particulier, l'intégration de la notion de niche pour les cellules souches rénales normales et tumorales sera un apport important.

Egalement, les cellules mésenchymateuses et endothéliales seront intégrées aux différents projets, notamment ceux concernant la greffe et l'ischémie rénale. Un projet européen de prévention du rejet d'allogreffe et le traitement du rejet chronique par les cellules souches mésenchymateuses a été initié par les équipes 1 et 2 et sera déposé dans le cadre de l'appel d'offre Horizon 2020.

Recommandations :

Le comité d'experts recommande de mettre en œuvre et de concrétiser le rapprochement qui est présenté avec l'équipe 1.

Cette mise en œuvre est déjà commencée. De nombreux projets ont été développés en commun incluant, le développement et les interactions des cellules endothéliales et des podocytes (unité de filtration glomérulaire) au sein de la niche glomérulaire, mécanismes de développement de la fibrose des niches hématopoïétiques et rénales, prévention du rejet de greffe et traitement du rejet chronique par les cellules souches mésenchymateuses.

Des articles communs ont déjà été publiés :

Giuliani M, Bennaceur-Griscelli A, Nanbakhsh A, Oudrhiri N, Chouaib S, Azzarone B, Durrbach A, Lataillade JJ. TLR ligands stimulation protects MSC from NK killing. *Stem Cells*. 2014 Jan;32(1):290-300.

Giuliani M, Fleury M, Vernochet A, Ketroussi F, Clay D, Azzarone B, Lataillade JJ, Durrbach A. Long-lasting inhibitory effects of fetal liver mesenchymal stem cells on T-lymphocyte proliferation. *PLoS One*. 2011;6(5):e19988.

Villejuif, le 28/03/2014



Georges Uzan
Directeur de Recherche au CNRS