



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Cellules souches, plasticité cellulaire, régénération
tissulaire et immunothérapie des maladies
inflammatoires

IRMB

sous tutelle des
établissements et organismes :

Nouvelle Université de Montpellier

Institut National de la Santé Et de la Recherche

Médicale - INSERM

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

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. Jérôme GUICHEUX, 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 : | Cellules souches, plasticité cellulaire, régénération tissulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires |
| Acronyme de l'unité : | IRMB |
| Label demandé : | UMR_S |
| N° actuel : | UMRS_S844 |
| Nom du directeur (2013-2014) : | M. Christian JORGENSEN |
| Nom du porteur de projet (2015-2019) : | M. Christian JORGENSEN |

Membres du comité d'experts

Président : M. Jérôme GUICHEUX, Université de Nantes

Experts :

- M. Daniel ABERDAM, Université Paris Diderot
- M^{me} Claudine BLIN, Université de Nice (représentant des CSS INSERM)
- M^{me} Julie DECHANET-MERVILLE, Université de Bordeaux
- M. Pierre GILLET, Université de Lorraine
- M^{me} Claire LE JEUNNE, Université Paris Descartes

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Jean ROSENBAUM

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Michel DESARMENIEN (directeur de l'École Doctorale n° 168)

M. Jacques MERCIER, Université Montpellier 1

M^{me} Anne ROCHAT, INSERM

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'objectif de cette visite est l'évaluation de la demande de création d'un nouveau laboratoire sur un seul et même site à l'Hôpital Saint Eloi (CHRU) de Montpellier, au sein de l'Institut créé il y a 7 ans sous forme de l'IRB qui hébergeait alors l'unité 1040 du Pr Bernard KLEIN et des laboratoires universitaires. Le départ à la retraite de ce dernier a été l'occasion d'une réorganisation de cet Institut qui propose de devenir l'Institut pour la Médecine Régénérative et les Biothérapies (IRMB) et qui hébergera l'activité d'un nouveau laboratoire intitulé « cellules souches, plasticité cellulaire, régénération tissulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires ». Cet institut a l'ambition de devenir dans les 5 ans, un Institut de recherche d'excellence dédié aux cellules souches et à leur plasticité ainsi qu'aux maladies auto immunes et rhumatismales en connectant la recherche fondamentale, translationnelle et clinique.

Ce laboratoire sera constitué de 4 équipes. Ces équipes proviennent de différentes unités qui profitent de cette transformation pour se regrouper autour de leurs thématiques communes.

Ce nouveau laboratoire naît de la fusion (1) de l'unité INSERM U 844 dirigée par le Pr Christian JORGENSEN travaillant sur l'immunothérapie et les cellules souches mésenchymateuses avec (2) des chercheurs de l'ancien IRB travaillant sur la biologie des cellules souches, l'hépatocyte, les maladies neurodégénératives, et les cellules « natural killer » et enfin (3) une équipe dédiée à l'étude du vieillissement et de la reprogrammation cellulaire provenant du regroupement de chercheurs de l'IGF et de l'IGH.

M. Christian JORGENSEN sera le directeur de ce laboratoire et M. Jean-Marc LEMAITRE le directeur adjoint.

De façon plus globale, l'IRMB réunira ce futur laboratoire mais également des Laboratoires du CHU et des compagnies privées réunis autour de plateformes communes et de 2 infrastructures nationales en biologie de la santé dédiées aux cellules souches ECell France et INGESTEM qui ont déjà été évaluées et soutenues par l'IRMB.

L'IRMB qui associera ainsi un laboratoire de recherche institutionnel, des laboratoires hospitaliers de recherche et développement et des sociétés privées dans un bâtiment de 2874 m², permettra le regroupement de plus de 90 chercheurs.

L'IRMB est localisé à proximité immédiate de l'unité de Thérapie Cellulaire, du service d'Hématologie Clinique et d'Oncologie Médicale, du service de Médecine Interne et du centre de référence pour les maladies auto-immunes ainsi que du Centre d'Investigation Clinique. L'Institut de Neurosciences de Montpellier (I.N.M.) est situé à 200 mètres sur le même site de l'Hôpital Saint Eloi, (il hébergeait jusqu'alors l'unité INSERM U 844 du prof Christian JORGENSEN). Cette proximité permet de partager des ressources en matière d'animalerie et d'imagerie dans le cadre du réseau Montpellier Rio Imaging (MRI). L'IRMB bénéficie également d'un accès direct à l'Université Montpellier 2 - Sciences et Techniques (UM 2). La fusion de cette dernière avec les Universités 1 et 3 est prévue pour former à terme l'Université Montpellier Sud de France (UMSF) (<http://www.campus-montpellier.fr>).

La réunion de ces équipes d'excellence promeut la synergie de la recherche depuis la génétique des maladies auto-inflammatoires jusqu'à la validation in vivo de modèles physiopathologiques en médecine régénératrice. Elle permet la collaboration de scientifiques avec des cliniciens autour des maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, les maladies génétiques rares, maladies auto inflammatoires, le diabète de type 1, les maladies hépatiques de surcharge, et les maladies rhumatismales chroniques.

Équipe de direction

Le directeur de l'IRMB et du laboratoire est le prof Christian JORGENSEN. Le directeur de l'institut a été nommé par le directeur du CHRU de Montpellier après un appel d'offre international, une évaluation des candidats par un Conseil Scientifique Européen et un agrément par les responsables de l'INSERM et de l'Université Montpellier I. Il est nommé pour un mandat quinquennal. Il sera aidé dans sa tâche par un directeur adjoint, M. Jean-Marc LEMAITRE.

Le comité de direction qui sera mis en place sera l'instance qui définira les règles communes d'organisation, de fonctionnement, d'hygiène et de sécurité de l'IRMB.

Le comité de direction est composé :

- du directeur et du directeur adjoint ;
- du secrétaire général ;
- des responsables des laboratoires de biologie hospitaliers ;
- des responsables des équipes de recherche et laboratoires académiques implantés dans l'institut ;
- des responsables des plates-formes techniques ;
- des responsables des sociétés privées (recherche et développement) .

Ce comité est réuni tous les mois par le directeur de l'IRMB.

Nomenclature AERES

SVE1_LS4 ; SVE1_LS6 ; SVE1_LS7

Effectifs de l'unité

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 11 | 26 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 11 | 18 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 5 | 28 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | 4 |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 7 | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 8 | 10 |
| TOTAL N1 à N6 | 42 | 88 |

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 7 | |
| Thèses soutenues | 18 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 6 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 3 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 23 | |

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

La réunification de l'U 844 avec des équipes de recherche provenant d'autres unités sur un même site (effective dans le courant de l'année 2014) autour de thématiques communes (cellules souches, inflammation, médecine régénératrice et biothérapies) pour former l'Institut de Médecine Régénératrice et de Biothérapies est une opportunité unique.

Cette réunification permettra d'allier l'expérience de 3 unités INSERM chacune individuellement reconnue autour de thématiques complémentaires : la cellule souche, le vieillissement articulaire et les maladies inflammatoires chroniques, la cellule souche normale et cancéreuse, et l'institut de génomique fonctionnelle lui-même déjà divisé en plusieurs équipes.

Cette fusion est l'occasion non seulement de redéfinir des axes de recherche centrés autour de la cellule souche, mais elle permettra aussi la mise en commun de plateformes de recherche de haute technologie et d'animalerie. Cette fusion entraîne une meilleure visibilité nationale et internationale. Cette restructuration se fait en partenariat avec les Universités de Montpellier, le CHRU et les EPST notamment l'INSERM et des organismes privés. Cette structure a pour vocation à devenir un des centres de recherche d'excellence européen dans le domaine.

Un fort soutien local des instances est à noter depuis les EPST jusqu'aux établissements de santé impliqués à différentes étapes du projet.

Points forts et possibilités liées au contexte

La forte ambition scientifique de ce centre est un point fort et marquant.

Il est également à noter que l'équipe de direction a une expérience forte de la gestion de projets scientifiques nationaux et internationaux et a déjà fait ses preuves. Elle bénéficie également d'une forte reconnaissance et attractivité internationales, comme en témoigne l'accueil récent de chercheurs dont la renommée est croissante. La direction de cet institut est fortement impliquée dans la recherche translationnelle, entre autre grâce à l'implication de personnels à forte activité clinique. Cette forte reconnaissance internationale est attestée par la venue dans le centre de professeurs associés ainsi que l'implantation du LIA à Santiago du Chili.

Points faibles et risques liés au contexte

Il est difficile de dégager des points faibles à ce dossier tant du point de vue organisationnel que scientifique.

Il est cependant à noter que la période de fusion et de réorganisation peut prendre du temps, déstabiliser les équipes et réduire la production scientifique.

Un manque de techniciens notamment pour l'animalerie est à prendre en considération. Il faut noter la présence de nombreux personnels temporaires CDD parmi les ITA et moins de 50 % seulement de personnel sont titulaires ce qui pourrait être fragilisant pour la pérennité de la structure. Il faudra être particulièrement vigilant à ce que cela ne soit pas un frein également à l'esprit d'équipe qui devra naître au moment de la fusion effective des différentes entités.

Recommandations

Une attention particulière devra être portée au respect du planning prévu lors de la mise en place de la réunification des équipes au sein de l'institut.

Des activités communes sont nécessaires pour créer un esprit fédératif, et les réunions hebdomadaires de recherche qui sont prévues sont indispensables et devront être productives.

La nécessité d'une grande disponibilité de la direction durant la période de création de cet institut est importante. Le rôle de chacun doit être bien précisé. Le rôle du secrétaire général apparaît fondamental.

3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'évaluation scientifique porte nécessairement sur les acquis des unités constitutives et leur rayonnement notamment celui de l'U844 cellules souches, plasticité cellulaire, régénération tissulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires qui a été créée en 2007 et renouvelée en 2010. Cette unité est constituée de 11 chercheurs, 5 enseignants-chercheurs et 5 ingénieurs.

Au cours du précédent mandat et depuis 2008, cette unité a eu une activité de publication impressionnante tant par sa qualité que par sa quantité.

Cette unité a déposé 8 brevets et a participé à 4 programmes européens (BTCure IMI, AUTOCURE, EURORAPS, REGENERAR). Elle coordonne également ADIPOA un programme du FP7 comportant 11 partenaires européens. Il s'agit d'une étude de phase 1 d'administration de cellules souches mésenchymateuses du tissu adipeux dans l'articulation arthrosique du genou soulignant ainsi le côté « recherche translationnelle » de cette unité.

L'unité a également obtenu un soutien financier au travers des appels d'offres Investissement d'AVENIR.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Au cours du précédent mandat de l'unité 884, 1 personnel statutaire, 4 Doctorants et 2 chercheurs post-doctoraux ont quitté l'unité ; de façon intéressante, des recrutements ont également été réalisés : 1 CR2 INSERM, 2 IR Université Montpellier 1, 1 IR INSERM de même que la promotion de 2 DR2, 1 CR1, 1 IR et 1 IE INSERM.

De nombreuses conférences internationales (8 depuis 2008) ont été organisées.

On note aussi de nombreuses invitations à des congrès internationaux pour le directeur de l'unité et les principaux chercheurs.

L'équipe est à l'origine de la mise en place d'un Laboratoire International Associé (LIA) avec l'INSERM en collaboration avec le Chili (Université des Andes) et un autre est prévu en Equateur.

L'unité coordonne également un GDR national "GRIMIT" (CNRS) dédié aux cellules souches et aux biomatériaux.

L'unité assure aussi la direction du groupe thérapie génique et cellulaire de l'EULAR et est impliquée dans plusieurs autres réseaux européens.

L'unité bénéficie aussi d'un partenariat avec Sanofi dans le cadre d'AVIESAN INSERM transfert.

De nombreux chercheurs internationaux (Inde, Norvège, USA, Suisse) sont venus travailler dans l'unité, ce qui confirme l'attractivité internationale de l'unité.

Le partenariat avec Santiago a permis l'intégration dans l'unité de post-doctorants scientifiques ou médecins chiliens pour des durées jusqu'à 2 ans.

Le rayonnement académique de l'unité INSERM U 884 est par ailleurs attesté de manière formelle par l'attractivité qu'elle a su développer en attirant plusieurs équipes et chercheuses de renommée internationale autour d'un projet commun de création d'un institut de médecine régénératrice.

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

L'activité de valorisation de l'unité est excellente, avec 8 brevets déposés et de nombreux contrats et partenariats industriels.

Les chercheurs de cette unité sont également membres de nombreux conseils et comités régionaux, participent à des émissions de TV et des articles de presses généralistes, communications sur la recherche, travail avec associations de patients.

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

L'IRMB a été créé au 1^{er} janvier 2014. Pour le moment, toutes les équipes n'ont pas encore intégré le site. Celui-ci devrait être fonctionnel à partir de juin 2014, au plus tard à la fin de l'année.

Le directeur et le directeur adjoint, le secrétaire général et la secrétaire administrative du centre sont déjà sur place et préparent l'arrivée des nouvelles équipes et le départ d'équipes qui appartenaient à l'U 1040 et qui du fait de leur axe de recherche autour du cancer ont vocation à quitter cet institut.

Le directeur assure la direction générale de l'IRMB, sa représentation vis-à-vis de l'extérieur et la présidence du comité directeur. Le directeur mène notamment les négociations avec les organismes de tutelle pour toute question relative aux locaux et au budget. Il est assisté par un directeur adjoint, nommé par le directeur sur proposition du comité directeur.

Le directeur et les responsables d'équipe sont assistés dans leurs tâches d'administration et de gestion par un secrétaire général et une assistante de direction pour la gestion de l'unité INSERM.

Les différentes instances de coordination :

1) le bureau

Il est constitué du directeur, du directeur adjoint, des chefs d'équipe, du secrétaire général et de responsables de plateformes. Il prend les décisions concernant « les affaires courantes » liées au bon fonctionnement de l'Institut.

2) le comité directeur

Le comité exécutif est constitué du directeur, du directeur adjoint, des chefs d'équipe, du secrétaire général et des responsables des équipes constituantes de chaque département. Un représentant des chercheurs statutaires et un représentant des ITA participent au comité exécutif. Ces représentants sont élus par les membres de chaque collège. Il se réunit 1 fois par mois sur convocation avec ordre du jour et organise le conseil de laboratoire. Il donne son avis sur tous les aspects de la stratégie scientifique globale, de l'organisation et des modalités de vie à l'intérieur de l'Institut.

Après un vote du comité exécutif, le directeur procède à la répartition des moyens attribués à l'Institut en matière de budget et de surface de laboratoire. Sur proposition des chefs de département, le comité exécutif peut réévaluer l'attribution des surfaces de laboratoire, en concertation avec les chefs d'équipe, à l'occasion de la répartition annuelle du budget et lors de l'accueil de nouvelles équipes, décidé par celui-ci.

3) le conseil scientifique

L'Institut s'adjoindra le concours d'un conseil scientifique (Scientific Advisory Board) constitué de personnalités extérieures étrangères, qui donneront leur avis sur les orientations scientifiques de l'Institut et l'activité scientifique des équipes. Ce SAB n'est pas encore constitué.

L'ensemble de cette organisation souligne la prise de conscience des membres de cette unité de l'importance d'une gouvernance partagée à responsabilité contrôlée.

Il est à noter l'existence d'une incitation à l'émergence d'équipes, de thèmes ou de programmes innovants notamment au travers du recrutement de nouveaux chercheurs. L'équipe a ainsi pu recruter une jeune CR2 INSERM en 2009 (CSS7), de retour dans l'unité ou elle avait effectué sa thèse après deux ans de séjour postdoctoral au NIH pour

se former sur la biologie des cellules souches. 4 autres scientifiques seniors ont également été recrutés 1 CR1 INSERM en 2008, 1 CR1 CNRS en 2009, 1 CR1 CNRS en 2010 and 1 CR1 INSERM en 2011.

Animations scientifiques :

- les équipes organiseront en collaboration annuellement « les journées de l'Institut » ouvertes à l'ensemble des membres des équipes de recherche.

- des rencontres sont prévues toutes les semaines avec présentation par un étudiant d'une publication récente permettant d'ouvrir une discussion sur des projets en cours. Ces rencontres seront également l'occasion pour un des étudiants en thèse ou post doc de faire part de l'état d'avancement de ses travaux. Ces rencontres se termineront par un tour de table des principaux résultats obtenus pendant la semaine.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité a contribué à l'encadrement de 10 PhD et 10 masters dans l'École Doctorale CBS2.

Un membre de l'institut est directeur adjoint de l'École Doctorale CBS2.

Un membre de l'institut est également directeur pédagogique du Master « Métiers de la Santé, parcours Conception, Méthodologie & gestion des essais clinique », spécialité Biologie Santé, de l'Université Montpellier 1.

Un membre de l'institut est membre du programme Mérimée Écoles Doctorales Franco-Espagnoles, ED CBS2.

Dans le cadre du programme européen Autocure, des séminaires de formation pour des chercheurs et des étudiants Allemands, Autrichiens et Hollandais ont été effectués en 2009.

Cette unité est donc fortement impliquée dans la formation à et par la recherche.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'IRMB va explorer les mécanismes moléculaires de la maintenance des cellules souches et de leur reprogrammation, leurs niches et les aspects d'épigénétique et de vieillissement dans les pathologies liées à l'âge. De plus, leurs interactions avec les cellules adultes différenciées de même qu'avec le système immunitaire seront identifiées. Ces résultats pourront être validés grâce à des modèles expérimentaux disponibles dans le laboratoire. Ces résultats devraient conduire à l'identification de cibles qui pourraient servir au développement de nouvelles molécules contre les maladies chroniques.

Il s'agit d'un projet de recherche médicale en lien fort avec la politique nationale de promotion de l'innovation et de la médecine personnalisée.

Compte tenu des compétences respectives des membres de cette unité, la faisabilité du projet est excellente bien que celui-ci soit extrêmement ambitieux. La cohérence des thèmes développés par chaque équipe est excellente et tout à fait complémentaire.

La stratégie mise en place par l'institut tant du point de vue de ses choix scientifiques que des structures managériales mises en place semble tout à fait en adéquation avec l'ambition du projet.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Adult mesenchymal stem cell tissue homeostasis and regeneration

Nom du responsable : M. Christian JORGENSEN

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 6 | 11 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 12 | 10 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 5 | 8 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | 4 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 23 | 33 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 7 | |
| Thèses soutenues | 10 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 4 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 3 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 11 | 14 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe 1 est la plus importante quantitativement des 4 impliquées dans ce projet d'UMR. Elle s'est investie avec réussite depuis des années dans le domaine des cellules souches, de l'ingénierie articulaire et de l'immunomodulation. Les projets développés par cette équipe sont particulièrement originaux et compétitifs, notamment dans les domaines ostéo-articulaires et de l'inflammation.

La production scientifique est importante (U 844, plus de 110 publications dans le domaine des MSC, 169 publications au total) dans de très bonnes et excellentes revues de la thématique (Arthritis Rheum, Stem Cell Res, Biomaterials, etc).

Les différents axes sont soutenus par des chercheurs d'expérience et très productifs.

L'expertise de l'équipe s'élargit désormais à la reprogrammation cellulaire, aux maladies du foie et à la neuro-dégénérescence, grâce à l'intégration de chercheurs et d'enseignants chercheurs de l'IRB. L'adossement hospitalier, à des plateaux techniques et 2 sociétés de biotechnologies sont autant de gages de réussite.

Le projet est aujourd'hui encore plus ambitieux s'impliquant dans de plus larges thématiques comme l'influence de l'âge, des maladies hépatiques et neurodégénératives. 5 thèmes de recherche seront développés par cette équipe :

1) CSM et ingénierie du cartilage. Les potentialités chondro-inductrices et immunomodulatrices des MSC adipeuses ont été bien documentées par l'équipe lors du précédent contrat, et leur emploi bien maîtrisé tant du point de vue expérimental que clinique. Certaines de leurs capacités thérapeutiques ont pu être rattachées à leurs propriétés paracrines, elles-mêmes variant selon le micro-environnement. À noter, un essai clinique d'envergure européenne (ADIPOA) et d'intéressantes approches expérimentales en cours.

2) Cellules souches, blastème et régénération. Cet axe très prometteur étudie les mécanismes cellulaires et moléculaires de la formation du blastème. Différents modèles ont été mis en place : embryon souris E10.5, poisson zèbre, planaire. Des résultats intéressants ont été obtenus dans le domaine de l'oxymétrie et de la métabolomique des cellules du blastème.

3) MSC (mesenchymal stem cells), niche et homéostasie tissulaire. Le groupe étudie les interactions entre les MSC et les cellules différenciées dans le cadre du maintien de l'homéostasie tissulaire. D'intéressantes avancées ont souligné l'influence du vieillissement des cellules souches sur leurs capacités régénératives en ingénierie articulaire, dans le blastème, le foie et le cerveau. L'effet paracrine des MSC a été étudié via le transfert d'effecteurs par des voies d'échange mitochondriales. Les approches épigénétiques et protéomiques ont souligné le rôle important des exosomes/micro-vésicules.

4) Cellules souches hépatiques, MSC, biothérapies et hépatopathies. Les travaux antérieurs ont montré que la régénération hépatique passe par des cellules progénitrices, parfois instables. De plus, les travaux du groupe suggèrent un recrutement des cellules extra-parenchymateuses ou circulantes pour la régénération du foie. Cette problématique repose sur des hépatologues de renom rompus à la thérapie cellulaire.

5) MSC, cellules souches neuronales et maladies neurodégénératives. L'existence de cellules souches progénitrices neurales a été bien documentée par ce groupe, expert en neurosciences. L'interaction avec les MSC pourrait stimuler la croissance locale des NSC. Les mécanismes de réplication, de signalisation et la fonctionnalité de la protéine prion sont étudiées à l'aide de techniques de transfection de molécules anti-prion.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'excellente renommée scientifique du responsable, qui a donné plus de 50 conférences invitées sur le dernier contrat quinquennal, nationales et internationales (Gordon conférence, ACR, Pologne, Inde, etc) est une preuve du rayonnement de ce laboratoire. Une collaboration avec le Chili est forte depuis plusieurs années (création d'un Laboratoire LIA à Santiago, en collaboration avec l'Inserm), et l'unité coordonne un GDR (GRIMIT) sur les cellules souches.

Témoins importants de ce rayonnement, l'implication dans 2 projets européens depuis 2010 (1 comme coordinateur, ADIPOA) et des réponses favorables aux différents appels d'offre nationaux et internationaux. 1 ANR (coordinateur). Organisation de 8 congrès internationaux (MSC, miR, médecine régénérative). 1 prix de recherche (Victoire de la réussite). L'institut coordonne également un groupe européen sur la thérapie génique et est membre de l'institut de Biologie Computationnelle.

Concernant l'attractivité, on peut noter l'accueil de nombreux chercheurs étrangers : un professeur invité (Oslo) et 3 chercheurs internationaux (Chicago, Lucknow, Lausanne). On peut également souligner de nombreuses collaborations internationales industrielles, universitaires et scientifiques via des financements divers et variés. Importantes levées de fonds : INSERM, FP7, Industrie, PHRC, ANR, FRM, Avenir, ARC, etc.

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

L'équipe a valorisé ses travaux au travers de la publication de 8 brevets, a participé à 10 contrats industriels, des projets de PHRC, STIC.

Il est à souligner l'existence d'un contrat AVIESAN avec SANOFI. Le responsable de l'institut présente une importante activité en médecine translationnelle (Pôle ARAGO, Région). Il participe au conseil scientifique de l'université et à une CSS INSERM. De nombreux membres de l'équipe sont des participants actifs à des associations de malades (Rhumatismes inflammatoires, SEP, Maladies à prions). Cette équipe participe également très fortement au fonctionnement d'une plate-forme nationale sur les CSM (ECellFrance). De nombreuses activités de communication média sont à porter à l'actif de cette équipe également.

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

Le directoire et le CODIR du laboratoire se réunissent de façon tout à fait régulière. Il existe une excellente cohésion et complémentarité entre les membres de l'équipe de direction. Journal Club régulier avec les étudiants. Coordination d'un GDR. La rencontre avec les différents corps de métier et étudiants n'a pas pointé de dysfonctionnement. Les doctorants ont souligné la qualité de l'encadrement.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Il existe une très forte implication de l'équipe dans la formation doctorale : faculté de médecine, clinique rhumatologique, École Doctorale, Masters biologie Santé, conception et réalisation d'essai cliniques. Nous pouvons noter environ 10 thèses et 10 masters encadrés au cours du dernier quinquennal. Le responsable de l'équipe est directeur adjoint de l'École Doctorale. Il est membre du programme Mérimée École Doctorale Franco-Espagnole.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les projets sont ambitieux, vastes mais réalistes au regard de la qualité des compétences des acteurs en place et à venir et des travaux déjà effectués. Le plan de travail à 5 ans est clairement défini dans les 5 différents axes. Il existe un réel pari sur la diversité thématique. En effet, l'expertise initiale du groupe était initialement centrée sur l'ingénierie du cartilage, les MSC et l'immuno-intervention dans la polyarthrite rhumatoïde. Le nouveau projet bénéficie de l'intégration de jeunes chercheurs et de collaborations locales qui lui permettent une approche plus mécanistique, notamment grâce à la reprogrammation et l'épigénétique, et multi-organes (cartilage, foie, cerveau, peau). En médecine régénérative, il s'agira de prévenir l'hypertrophie des chondrocytes, d'identifier les facteurs paracrines (miR, microvésicules) et de valider les cibles in vivo. Le modèle « blastème » récemment implanté sera un atout supplémentaire pour valider la chronologie des étapes de croissance/différenciation. Le modèle de régénération hépatique est très pertinent (NASH) et l'approche de caractérisation des MSC en cause sera source d'optimisation des protocoles de thérapie cellulaire. Enfin l'étude NSC-MSc permettra des avancées significatives dans le domaine de la neurogénèse et son impact lors des maladies à prion. L'étude de l'influence de l'âge des MSC et du rôle de la communication mitochondriale sera étudiée de façon transversale dans les différents axes.

L'ensemble de ces thèmes bénéficiera à la totalité de la communauté scientifique française et européenne qui œuvre en médecine régénératrice.

Conclusion

Il s'agit d'un excellent projet, reposant à la fois sur l'expertise de l'équipe en rhumato-immunologie et en ingénierie tissulaire, sur la qualité des chercheurs et de l'environnement scientifique et industriel. Malgré une diversité thématique, il ne fait aucun doute que l'équipe a réuni l'ensemble des compétences nécessaires à l'aboutissement de cet ambitieux projet.

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

La qualité et le potentiel de la recherche translationnelle sont sans aucun doute l'élément moteur essentiel du succès de cette équipe. La production scientifique passée est d'excellente qualité. L'attractivité et le rayonnement international sont impressionnants.



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

Bien qu'il demeure difficile de relever un point faible au projet de cette équipe, il peut cependant être conseillé de garder un œil attentif sur la dispersion thématique, en gardant à l'esprit que des collaborations scientifiques fondamentales locales dans les domaines de l'hépatologie et des neurosciences sont vraisemblablement la clé du succès de ces thèmes nouveaux pour l'unité.

- **Recommandations :**

Il peut être recommandé, malgré l'excellence du dossier, de renforcer les collaborations avec l'équipe 2, pour favoriser la synergie reprogrammation et médecine régénératrice qui devrait voir le jour rapidement.

Équipe 2 : Genome and stem cell plasticity in development and ageing

Nom du responsable : M. Jean-Marc LEMAITRE

Effectifs

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|----------------------|----------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 6 | 5 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 3 | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 1 | 1 |
| TOTAL N1 à N6 | 13 | 11 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|----------------------|----------------------|
| Doctorants | 1 | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | 1 | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 5 | 5 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'intérêt de l'équipe est d'étudier les mécanismes moléculaires du vieillissement et de la sénescence. L'approche est génétique et épigénétique. Elle est basée sur des résultats remarquables obtenus par l'équipe au cours des 3 dernières années : l'identification d'une mémoire du vieillissement (senescence induite par stress) au niveau

chromatinien par la formation de "Senescence associated heterochromatic foci" et la possibilité de reprogrammer in vitro des cellules somatiques post-sénescences. L'objectif ultime est de contribuer à l'amélioration de la réparation tissulaire liée au vieillissement et plus particulièrement d'identifier les biais génétiques et épigénétiques inhérents à la production d'iPSC par reprogrammation cellulaire.

Les projets développés par cette équipe sont tout particulièrement originaux, dans un domaine compétitif au niveau international, ce qui rend sa contribution d'autant plus remarquable. En témoignent les excellentes publications de l'équipe depuis la création de l'équipe Avenir (2010) dont Nature comm (2013, 2011), Nature Struct & Mol Biol (2012), Genes Dev (2012).

Depuis 2007, le responsable de l'équipe et les chercheurs le rejoignant ont publié 102 articles originaux (dont 12 d'un facteur d'impact supérieur à 10 et 14 supérieur à 7), 9 revues et 1 chapitre de livre invité.

Les projets associent de manière fructueuse *des approches de recherche fondamentale avec d'autres plus appliquées vers la physiopathologie du vieillissement. L'intégration de cette équipe est en totale cohérence avec les thématiques développées dans la nouvelle unité, et apportera une plus-value certaine.*

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Cette équipe a su acquérir en quelques années une renommée internationale dont témoignent notamment les invitations du chef d'équipe depuis 2008 dans 15 meetings nationaux et internationaux (Mayo clinic, INOASIA 2012 ; 4 prévues en 2014).

De ce fait, il est devenu expert récurrent pour des manuscrits soumis à Cell Res, Genome Res., Nature comm, Agin cell, Plos Biol. De même, il est sollicité comme évaluateur de demandes de financement ANR, FP7.

Il est également expert pour le recrutement de chercheurs postdoctoraux (Allemagne et Inde) et « visiting » professeurs (Chine).

Il a mis en place et va diriger la plateforme "SAVE-iPSC", ouverte au centre mais également à la communauté scientifique sur la production de lignées iPSC de patients (vieillesse). Cette plateforme fait partie d'un réseau national INGENSTEM, soutenu par l'ANR et la Région.

4 Brevet internationaux pour l'équipe en formation.

L'équipe a obtenu de nombreux financements : ANRs, FRM, ARC, INCA, LRCC, etc (2 millions d'euros depuis 2007).

Un des chercheurs qui rejoint l'équipe a obtenu un Prix de la FRM en 2009.

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

Nombreuses invitations par les media (TV, radios, presse écrite) sur la reprogrammation des cellules de centenaires et sur les iPSC.

Le chef d'équipe participe à des débats citoyens : bar des sciences, Universciences, Futurapolis, Découvrades.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Le responsable de l'équipe a dirigé 7 Masters 2 et 6 PhD depuis 2008. Il est impliqué au niveau enseignement dans 2 masters depuis 2011. Les autres chercheurs qui rejoignent l'équipe participent également aux enseignements niveau M1 et M2 (22h) et ont dirigé des étudiants de M2. Un enseignant-chercheur de l'équipe est responsable de la licence professionnelle biologie analytique et expérimentale LPBAE depuis 2011. Un autre participe au programme international PhD exchange Projet Mérimée.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les projets futurs de l'équipe s'inscrivent dans la continuité de ceux développés individuellement par les chercheurs qui la constituent. Les projets sont ambitieux mais réalistes au regard de la qualité des compétences et



des travaux déjà effectués. Le plan de travail à 5 ans est clairement défini et doit apporter des informations essentielles et nouvelles sur le contrôle in vitro et in vivo de la senescence naturelle (vieillesse) et induite (stress). La capacité de l'équipe, et de ceux qui la rejoignent, à trouver des financements est un gage de réussite. Les résultats attendus portent un potentiel de valorisation évident.

Conclusion

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

L'équipe développe des projets de recherche fondamentale de niveau international et très originaux. L'apport de jeunes chercheurs est un atout majeur du fait de leur complémentarité d'expertise est prise en compte dans les différents projets à 5 ans. La production scientifique des 3 dernières années est remarquable et les projets proposés sont clairement définis et, bien que très ambitieux, plus que réalistes. La venue de cette équipe dans le centre est une chance et opportunité pour l'unité en création. Elle apporte des compétences et expertises complémentaires à celles des autres équipes et a déjà suscité des collaborations et interactions avec les 3 autres.

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

Pas de point faible, *hormis l'absence de soutien technique pérenne.*

▪ **Recommandations :**

En absence de soutien technique pérenne, il conviendra de demeurer vigilant à la dispersion thématique.

Les relations avec les équipes 1 et 3 pourraient être renforcées.

Équipe 3 : Genetics and immunopathology of inflammatory osteoarticular diseases

Nom du responsable : M^{me} Florence APPARAILLY

Effectifs

| Effectifs de l'unité | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 6 | 6 |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 12 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 5 | 7 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | | 1 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | 4 |
| TOTAL N1 à N6 | 23 | 21 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Doctorants | 3 | |
| Thèses soutenues | 6 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité * | 2 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 5 | 5 |

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe est nouvelle et est issue de l'axe 1 de l'unité INSERM U 844. Elle a mis en place et exploité de façon remarquable des interactions avec la clinique et des partenaires industriels pour développer un projet original sur la dérégulation immunitaire dans les maladies inflammatoires en particulier ostéoarticulaires. L'équipe est experte dans ce domaine.

Depuis 2009, l'équipe a produit un total de 107 publications. Elles incluent 73 publications originales (y compris des publications cliniques) avec un facteur d'impact moyen de 5,7. Parmi ces publications, 8 ont un IF>10. Un tiers des publications sont dans des journaux à fort facteur d'impact, principalement en collaboration : Nature Cell Biol (IF 20,7), 2x Am J Hum Genet (IF 11,2), Blood (IF 9,1), 6x Ann Rheum Dis (IF 9,1), J Autoimmun (IF 8,1), Hum Mol Genet. (IF 7,7), Stem cells (IF 7,7) Biomaterials (IF 7,6), 4x Arthritis & Rheum (IF 7,4) etc. L'équipe a également produit 29 revues et 3 chapitres d'ouvrages.

Les résultats sont nouveaux (identification d'une nouvelle population de Treg inductible, d'un transcrite alternatif de TNFR1, caractérisation d'interactions entre cellules Th17 et MSCs, etc). L'activité de recherche est clairement translationnelle (identification de nouveaux marqueurs des maladies inflammatoires ostéoarticulaires, développement d'un protocole clinique pour une thérapie Tr1 dans l'AR, développement d'un système de ciblage pour la délivrance de siRNA thérapeutiques aux monocytes inflammatoires dans l'arthrite). Le potentiel de valorisation est très important et très bien exploité.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a développé un important réseau de collaborations nationales et internationales (Pays-Bas, Suisse, Australie, Allemagne, Espagne, United Kingdom, Italie, Afrique du Nord, Chili). Ses membres sont régulièrement invités dans des conférences internationales (20 depuis 2008).

Ils participent à des expertises pour des agences et fondations nationales et internationales (AERES, ANR, Inserm, SFR, Arthritis Research Campaign (United Kingdom), LNCC, Arthritis Fondation Courtin, Dutch Arthritis Association, Austrian science fund, Fondation Maladies rares, Vaincre la Mucoviscidose, Yale Rheumatic Diseases Research Core Center, AFM, PHRC, BQR, etc).

Un des membres de l'équipe a été président de l'International Society of Systemic Auto-Inflammatory Diseases, et d'autres sont dans des comités éditoriaux de journaux de la spécialité (J. Immunol, Arthritis & Rheum, Arthritis Res Ther).

Les membres de l'équipe sont impliqués dans des réseaux internationaux : laboratoire international associé avec le Chili, coordination d'un réseau international NGS, coordination d'un consortium FP7, responsabilité d'un work package pour des projets FP6 et FP7, responsabilité de l'European network Eurofever.

L'équipe a obtenu des financements nationaux (ITMO, Région Languedoc-Roussillon, ANR Natlurim, ANR Densicelles, FUI Cellarthrix) et internationaux (FP6 et FP7 (Autocure, EuroTraps, BTCure), European Community SUDO-E-FEDER, Program Egide-Picasso).

L'attractivité de l'équipe est bonne : 1 PhD étranger avec une bourse ERASMUS et 3 post-docs étrangers l'ont rejoint depuis 2008.

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

La recherche translationnelle est un point important de l'activité de l'équipe. Elle comporte 4 cliniciens qui ont des responsabilités hospitalières : direction du service de génétique et CME du CHU Montpellier, centre de référence national pour les maladies auto-inflammatoires, Association Nationale des Praticiens de Génétique Moléculaire, ISSAID, Fédération Française de Génétique, European network Eurofever, Collège national des enseignants et praticiens de génétique médicale. Ils sont aussi impliqués dans des associations de patients (FMF, Behçet, Kabuki, réseau RIC, éducation thérapeutique pour le «Réseau Polyarthrite Languedoc-Roussillon»).

Le potentiel de valorisation est très largement développé et le partenariat avec des industries est également un point fort de l'équipe. Elle a obtenu 9 contrats : AVIESAN avec SANOFI Research, FUI avec Txcell, et d'autres contrats avec UCB Pharma, Roche Pharma, Diaclone, Abbott/Fournier, Sysmex, Medisis Pharma, Arthrogen BV. Et 4 brevets ont également été déposés. Certains des résultats de l'équipe ont des applications cliniques : mise au point de tests génétique pour les patients avec des mutations de l'inflammasome, études précliniques sur la thérapie basée sur les cellules Tr1 dans l'arthrite.

Des contrats associatifs ont également été obtenus régulièrement (FRM, SFR, Fondation Arthritis Courtin, ARC, LNCC).

Les membres de l'équipe ont participé à l'organisation de congrès nationaux et internationaux (IMID, European workshop miRNAs and inflammation, MAI pratique, French society of Immunology, ISSAID-autoinflammation, colloque cytokines du Croisic).

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'équipe sont impliqués dans l'enseignement et l'encadrement d'étudiants : responsabilité du diplôme "éducation thérapeutique" de la faculté de médecine, enseignement en PACES, DFGSM3, master. Ils participent à des enseignements internationaux (Karolinska Institut, Faculty of Medicine de Santiago Chili).

Depuis 2008, 10 doctorants (y compris étrangers) ont été formés dans le groupe, parmi lesquels 5 ont déjà soutenu leur thèse. Et 3 postdocs ont également rejoint l'équipe. Des bourses ont été obtenues grâce aux partenariats industriels (FUI), aux associations (Arthritis fondation, SFR) ou à des programmes européens (ERASMUS). Tous les étudiants qui ont soutenu leur thèse sont auteurs dans plusieurs publications. 4 chercheurs seniors ont une HDR.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les compétences et la compétitivité de l'équipe dans le domaine sont excellentes. Les projets sont clairement définis et basés sur les résultats précédents et sur les interactions très fortes avec la clinique et l'industrie pharmaceutique. Les objectifs sont :

- (I) l'identification de nouveaux gènes impliqués dans les maladies inflammatoires rhumatoïdes et la caractérisation de leur fonction ;
- (II) la poursuite de la caractérisation des monocytes et cellules T régulatrices dans ces maladies ;
- (III) le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques utilisant ces cellules pour restaurer la tolérance immunitaire.

Ils sont ambitieux et réalistes.

Cependant, l'équipe devrait veiller à augmenter les interactions entre les différents axes du projet, en particulier l'axe génétique, car il y a assez peu de publications communes entre les participants à cet axe et le reste de l'équipe.

Conclusion

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

L'équipe a développé un réseau important de collaborations avec les cliniciens et des partenaires industriels qui apportent une force importante au projet. Elle a également développé ou importé des modèles animaux ou cellulaires. Cela permet une recherche translationnelle de très grande qualité, allant des aspects plus fondamentaux aux applications cliniques. La lisibilité de l'équipe est excellente, les financements sont réguliers et l'activité de valorisation est remarquable.

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

La production scientifique est abondante et d'excellente qualité pour le domaine de recherche. Mais les publications avec le plus haut facteur d'impact sont majoritairement issues de collaboration. L'effort pour augmenter le facteur d'impact des publications issues directement de l'équipe devra être poursuivi. Il sera important de continuer à développer les interactions entre les différentes parties du projet.

▪ **Recommandations :**

L'investissement de l'équipe dans la valorisation est un atout majeur qui doit être poursuivi, en particulier en recherchant une exploitation des brevets déposés. L'équipe devrait bénéficier de l'originalité du projet pour augmenter son niveau de publication dans des journaux à haut facteur d'impact. Elle devra également être attentive à renforcer les interactions entre les différents aspects du projet pour maintenir une bonne cohésion scientifique au sein de l'équipe.

Équipe 4 : Lymphocyte differentiation, tolerance and metabolism : basis for immunotherapy.

Nom du responsable : M. Martin VILLALBA

Effectifs

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés | 1 | |
| N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés | 3 | 3 |
| N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche) | 2 | 2 |
| N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.) | | |
| N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.) | 2 | 2 |
| N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche) | | |
| TOTAL N1 à N6 | 8 | 7 |

| Effectifs de l'équipe | Nombre au 30/06/2013 | Nombre au 01/01/2015 |
|---|-----------------------------|-----------------------------|
| Doctorants | 4 | |
| Thèses soutenues | 4 | |
| Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité | 3 | |
| Nombre d'HDR soutenues | | |
| Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées | 2 | 2 |

• **Appréciations détaillées**

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe est une recombinaison qui associe :

- un groupe de l'IRB composé par un DR2 INSERM (responsable de l'équipe) et un jeune CR2 INSERM travaillant sur le rôle du métabolisme dans la réponse des cellules NK et sur la présentation antigénique. Le jeune CR2, qui avait été formé en thèse dans cette équipe, est revenu à l'IRB pendant un an après son séjour post-doctoral à New-York. Il est actuellement en détachement à Madrid pour 2 ans et veut réintégrer également cette équipe à son retour ;

- un CR1 INSERM de l'ex-Unité 844 travaillant sur les mécanismes de la tolérance périphérique ;
- deux membres du CHU de Montpellier : un ingénieur et un médecin.

Les thématiques développées par chacun de ces trois chercheurs sont pour l'instant assez distinctes avec un dénominateur commun qui est l'étude des mécanismes d'activation des effecteurs lymphocytaires dans différentes situations pathologiques. D'une part, ils étudient les processus régissant la réponse des cellules NK grâce à des analyses transcriptomiques qui ont mis en évidence des mécanismes potentiels de régulation par la matrice extracellulaire ou par des miRNA. D'autre part, ils utilisent un modèle murin très performant pour étudier les mécanismes cellulaires de la balance entre tolérance périphérique et auto-immunité, et leur régulation par la lymphopénie ou la coopération entre lymphocytes T CD4 et CD8. Enfin, ils étudient le métabolisme oxydatif des cellules présentatrices de l'antigène activées par différents PRR dans des modèles de souris déficientes pour des TLR ou des NLR. L'équipe cherche à valoriser ses résultats en développant des protocoles d'immunothérapie.

La qualité scientifique des travaux réalisés est très bonne voire excellente, avec des résultats très originaux particulièrement sur la thématique de la tolérance périphérique ou sur les études de métabolisme liée à l'activation des cellules NK ou à la présentation antigénique.

Depuis 2008, les membres de l'équipe de l'IRB ont produit 11 publications dont 8 articles originaux. Ces derniers incluent 6 articles avec un membre de l'équipe en premier ou dernier auteur qui ont été publiés dans 3x J Immunol, Mol Immunol, Oncoimmunology, International J Biochem Cell Biol. Á cela s'ajoutent :

- (I) les publications de l'équipe de l'unité 844 : 5 publications dont 2 articles originaux avec un membre en dernier auteur : un PNAS et un Plos One et à noter un PLOS Pathogen en collaboration ;
- (II) celles obtenues par le jeune CR2 en post-doc : un papier en deuxième auteur dans Nature et un papier en premier auteur dans Sci Transl Med qui a été très couvert par la presse ;
- (III) 7 papiers obtenus par les membres du CHU dont 2 en premier auteur dans Cell Mol Life Science et Eur J Hum Genet.

L'équipe a également publié 9 revues et déposé 5 brevets.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'attractivité de l'équipe est démontrée par l'arrivée d'un nouveau chercheur à partir de l'U 844.

Les membres de l'équipe sont régulièrement invités dans des Instituts français ou internationaux pour présenter leurs travaux. Ils ont organisé trois congrès internationaux (2 à Montpellier, 1 à Madrid) et ont participé à l'organisation du congrès de la SFI à Montpellier en 2011.

Ils financent remarquablement bien leur recherche grâce à des contrats réguliers avec des associations caritatives (Ligue, FRM, ARC), des financements institutionnels (INCA, FEDER, INSERM-T, Communauté de Travail des Pyrénées) et des contrats Européens (2 x SUDOE, Egide Picasso). Ils ont également obtenu deux contrats avec des sociétés privées pour tester les effets du BI-GBM1 sur des lignées leucémiques et du Lenalidomide dans le lymphome B folliculaire.

Un chercheur a été sélectionné comme chercheur d'avenir par la région Languedoc-Roussillon en 2010 et un autre a obtenu un financement Marie-Curie (FP7, Career Integration Grant) pour son retour en France.

Ils ont mis en place ou participent à des réseaux européens particulièrement avec des équipes Espagnoles qui sont financés par l'Europe (EU FEDER SUDOE ou la Communauté de Travail des Pyrénées) avec des thèses en co-tutelle. Ils ont créé un réseau international dédié à la génération des cellules NK à visée thérapeutique (réseau CLiNK financé par des contrats Européens)

Ils recrutent régulièrement des étudiants en thèse.

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

Un des chercheurs a créé une entreprise (Emercell) embauchant trois personnes, qui prépare la mise en place d'un premier essai clinique en 2015.

Les travaux sur le métabolisme des cellules tumorales et leur reconnaissance par les cellules NK ont été largement communiqués dans la presse grand public et au travers d'émissions radiophoniques.

L'équipe réalise de gros efforts de valorisation de ses résultats au travers de la mise en place de protocoles d'immunothérapie notamment sur l'expansion in vitro des cellules NK. Cinq brevets ont été déposés pendant la période du précédent mandat dont l'un est en cours d'obtention d'une licence d'exploitation. Un contrat avec INSERM transfert a été obtenu ainsi que deux contrats avec des sociétés pharmaceutiques. L'un des chercheurs a un contrat d'interface avec le CHU de Montpellier.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Les membres de l'équipe participent à des enseignements à l'Université de Montpellier (en Master 2, dans un DU de Médecine Régénérative, et dans le cursus médical (DFGSM2, DCEM3, M1)) et à Barcelone (Master). Un membre de l'équipe coordonne la formation des internes dans le Département d'Immunologie du CHU.

Ils ont encadré 3 étudiants en M1 et 5 en M2, et 4 thèses de Sciences ont été soutenues pendant la période précédente, 5 thèses sont en cours. Les bourses de thèse proviennent soit des associations caritatives (Ligue, ARC), soit du ministère.

Parmi ceux qui ont soutenu leur thèse, trois étudiants ont au moins un article en premier auteur, une étudiante a un article en deuxième auteur. Plusieurs papiers sont en préparation ou soumis.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les projets proposés sont en continuité avec les travaux réalisés indépendamment par chacun des porteurs de projets. Ces travaux sont solides et intéressants et méritent d'être poursuivis.

Le projet se divise en trois grands objectifs :

1. comprendre les mécanismes impliqués dans le développement, l'expansion et les fonctions des cellules NK dans des situations pathologiques ;
2. étudier la régulation de la balance activation/tolérance des lymphocytes T CD8 dans un modèle de diabète auto-immun dans des souris transgéniques, et la régulation de la présentation antigénique dans les cellules dendritiques par les TLR et les NLR ;
3. utiliser ces résultats pour développer des protocoles d'immunothérapie basés sur (I) le développement de protocoles de production à grande échelle et de grade clinique de cellules NK, (II) l'utilisation du dichloroacétate (DCA) pour bloquer la prolifération des cellules tumorales et augmenter leur reconnaissance par les lymphocytes T CD8 et les cellules NK, (III) l'étude de l'effet des drogues modifiant le métabolisme sur les fonctions des cellules présentatrices de l'antigène dans des modèles murins ou chez des patients atteints de cancers.

Ces objectifs sont très diversifiés pour une petite équipe. Le projet concernant la régulation de la tolérance périphérique est très convaincant avec un modèle de diabète auto-immun chez les souris transgéniques original et performant pour atteindre les objectifs fixés. Il a déjà permis à l'équipe d'obtenir des résultats importants et nouveaux dans la compréhension des mécanismes de l'auto-immunité (rôle de la lymphopénie, importance de la coopération CD4/CD8). Les résultats préliminaires obtenus sur les facteurs de transcription impliqués dans la différenciation des CD8 auto-immuns sont très prometteurs et les projets d'imagerie in vivo dont les outils sont déjà en place devraient conduire à des démonstrations importantes pour comprendre les phénomènes de cytotoxicité vis-à-vis des cellules pancréatiques

Les projets sur les cellules NK sont plus diversifiés. L'avancement des travaux sur l'utilisation des NK en thérapeutique a permis la création d'une société et devrait rapidement aboutir à des essais cliniques. Les projets sur les cellules présentatrices sont basés sur des résultats très encourageants et originaux (rôle des PRR dans la modulation des OXPHOS dans les DC) et les outils nécessaires à leur réalisation (souris KO notamment) sont déjà à disposition de l'équipe.

Les interactions entre les différentes thématiques devraient être renforcées.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Les travaux antérieurs des différents chercheurs sont solides et originaux, et les projets proposés sont dans la logique de ce qui a été initié et devraient aboutir à des démonstrations importantes. La combinaison d'une recherche très fondamentale et d'une recherche translationnelle est une richesse évidente de cette équipe. Les publications sont régulières et les résultats préliminaires prometteurs, et l'équipe se finance remarquablement bien. Le comité d'experts a ressenti un excellent dynamisme des trois chercheurs lors des discussions sur site.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Une faiblesse du projet est l'absence de lien entre les différentes thématiques qui sont assez diversifiées pour une petite équipe.

▪ *Recommandations :*

Poursuivre les efforts entrepris en accentuant la structuration de l'équipe pour éviter la dispersion et favoriser les interactions internes et avec les autres équipes de l'institut. Améliorer la focalisation de la thématique NK sur des objectifs précis.

5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : 27 janvier 2014 à 08h30

Fin : 27 janvier 2014 à 17h45

Lieu de la visite

Institution : IRMB, Hôpital St Eloi

Adresse : 80 rue Augustin Fliche, 34295 Montpellier

Déroulement ou programme de visite

08.30-09.00 am Closed door meeting - presentation of AERES to the experts committee
09.00-09.15 am Presentation of the experts committee and of AERES to the lab
09.15-09.45 am Presentation of the unit UMR 844, achievements and perspectives (discussion included)

Presentation of the teams and projects (time includes questions)

09.45-10.00 am Project presentation unit as a whole
10.00-10.30 am Team 1 - Adult mesenchymal stem cell tissue regeneration and homeostasis
10.30-11.00 am Team 2 - Genome and stem cell plasticity in development and aging
11.00-11.15 am Coffee break
11.15-11.45 am Team 3 - Genetic and immunopathology of inflammatory osteoarticular diseases
11.45-12.15 pm Team 4 - Break of T cell tolerance and innovative immunotherapy
12.15-01.30 pm Lunch

Discussions with the lab personnel (in parallel)

02.00-02.30 pm Technicians
Audience: expert committee members and AERES Scientifique Delegate (DS)
PhD students and post-docs
Audience: expert committee members and DS
Scientists
Audience: expert committee members and DS, without team leaders

02.30-02.45 pm Meeting with a representative of the graduate school
Audience: expert committee members and DS

02.45-03.00 pm Meeting with the management team, director and team leaders
Audience: expert committee members and DS

03.00-03.30 pm Meeting with the representatives of the governing bodies
Audience: expert committee members and DS

03.30-05.45 pm Closed-door meeting
Audience: expert committee members and DS

Points particuliers à mentionner

Le comité d'experts a aussi rencontré pendant la visite :

- M. Jacques CAVAILLE, délégué régional de l'INSERM ;
- M. Rodolphe BOURRET, directeur Recherche et Innovation CHRU de Montpellier ;
- M. Jean-Luc PUEL, directeur de l'Institut des Neurosciences de Montpellier.



6 • Observations générales des tutes

Monsieur Didier HOUSSIN
Président de l'AERES
Monsieur Pierre GLAUDES
Directeur de la section des unités
de recherche
Agence d'Evaluation de la Recherche et de
l'Enseignement Supérieur (AERES)
20, rue Vivienne
75002 PARIS

Montpellier, le 7 avril 2014

Référence : Ch. JORGENSEN : S2PUR150008576 – IRMB - Cellules souches, plasticité cellulaire, régénération tissulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires - 04342321N

Messieurs,

Je tiens à remercier le comité de visite AERES pour la qualité de son rapport d'évaluation concernant l'unité « Cellules souches, plasticité cellulaire, régénération tissulaire et immunothérapie des maladies inflammatoires » dirigée par le Professeur Christian JORGENSEN.

J'ai bien noté les remarques formulées par le comité de visite et je veillerai à ce que celles-ci soient prises en compte par le directeur de cette structure de recherche.

Vous trouverez ci-joint les commentaires du directeur de l'unité de recherche auxquels je n'ai rien à rajouter.

Je vous prie d'agréer, Messieurs, l'expression de mes salutations les plus respectueuses.


Philippe AUGE
Président
Université Montpellier 1

Institut de Médecine Régénératrice et de Biothérapie

Montpellier, le 23 décembre 2013

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.

Hôpital Saint-Eloi
80 Avenue Augustin Fliche,
34295 MONTPELLIER Cedex 5
irb@chu-montpellier.fr

Directeur : **Christian JORGENSEN**
Christian.jorgensen@inserm.fr
Directeur Adjoint : **JM LEMAITRE**
ECELLFRANCE

• biologie des cellules mésenchymateuses
coordination **C Jorgensen**
management **L Houhou**

EQUIPES INSERM U1040

• Plasticité de la Cellule Myéломateuse,
Cellules Souches et Niches
Pr. **B. KLEIN**

• Contrôle du système immunitaire
dans les néoplasies hématologiques.
Pr. **M VILLALBA**

• Développement embryonnaire précoce et
cellules souches Pluripotentes Humaines
Pr. **S. HAMAMAH** et Dr **J. DE VOS**

• Différenciation Hépatique des Cellules Souches
et Biothérapie des Maladies du Foie
Dr **M. DAUJAT-CHAVANIEU**

LABORATOIRES R&D CHRU

• Suivi des Thérapeutiques Nouvelles
Pr. **Bernard KLEIN**

• Biologie des Cellules Souches
Pr. **Samir HAMAMAH**

• Biochimie - Plate-forme Régionale de
Protéomique Clinique
Pr. **Sylvain LEHMANN**

• Détection des Cellules Circulantes
Rares Humaines
Dr. **Jean-Pierre VENDRELL**

• Thérapie Cellulaire du Diabète
Dr. **Stéphane DALLE**

• Plate-forme Régionale de Puces A.D.N.
très haute densité " MONTPELLIER GENOMIX"
Pr. **Bernard KLEIN, V. PANTESCO**

• Plate-forme Régionale de Cytométrie
en flux "MONTPELLIER "RIO-IMAGING-IRB"
Christophe DUPERRAY

• Service de Biomathématique-
Bioinformatique
Dr. **Thierry REME**

ADMINISTRATION

• **Accueil** : 04.67.33.01.90.

• **Secrétaire Général** :

Gaëtan BERTHAUD, Tél : 04.67.33.02.99

g-berthaud@chu-montpellier.fr

• **Secrétariat Direction CHRU** : Fax :

04.67.33.01.13

Joëlle MEIRARGUES/LOPEZ, Tél : 04.67.33.01.48

j-meirargues@chu-montpellier.fr

Annie COTTET, Tél : 04.67.33.01.90

a.cottet@chu-montpellier.fr

• **Secrétariat INSERM - UM1** : Fax :

04.67.33.04.59

Monique FREI, Tél : 04.67.33.04.55

monique.frei@inserm.fr

Stéphanie VEZINHET, 04.67.33.04.56

stephanie.vezinhet@inserm.fr

• **Cellule Assurance Qualité** :

Gaëtan BERTHAUD, Monique FREI

Site internet : <http://irb.chu-montpellier.fr>

Montpellier, 30 Mars 2014

L'ensemble des équipes remercie le comité AERES pour son travail approfondi et son évaluation positive.

La conclusion du comité est encourageante :

« La réunion de ces équipes d'excellence promeut la synergie de la recherche depuis la génétique des maladies auto-inflammatoires jusqu'à la validation in vivo de modèles physiopathologiques en médecine régénératrice. Elle permet la collaboration de scientifiques avec des cliniciens autour des maladies chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde, les maladies génétiques rares, maladies auto inflammatoires, le diabète de type 1, les maladies hépatiques de surcharge, et les maladies rhumatismales chroniques.

Cette réunification permettra d'allier l'expérience de 3 unités INSERM chacune individuellement reconnue autour de thématiques complémentaires : la cellule souche, le vieillissement articulaire et les maladies inflammatoires chroniques, la cellule souche normale et cancéreuse, et l'institut de génomique fonctionnelle lui-même déjà divisé en plusieurs équipes.

Cette fusion est l'occasion non seulement de redéfinir des axes de recherche centrés autour de la cellule souche, mais elle permettra aussi la mise en commun de plateformes de recherche de haute technologie et d'animalerie. Cette fusion entraîne une meilleure visibilité nationale et internationale. **Cette structure a pour vocation à devenir un des centres de recherche d'excellence européen dans le domaine** ».

Nous allons tenir compte des suggestions faites par le comité de visite AERES pour l'équipe sur les points suivants :

- Afin de tenir compte des suggestions, nous demandons à être crée comme centre de recherche.
- des activités communes sont nécessaires pour créer un esprit fédératif
- augmenter les interactions entre les différents axes du projet, en particulier l'axe génétique, pour maintenir une bonne cohésion scientifique au sein de l'équipe
- effort pour augmenter le facteur d'impact des publications issues directement de l'équipe devra être poursuivi
- l'investissement de l'équipe dans la valorisation est un atout majeur qui doit être poursuivi, en particulier en recherchant une exploitation des brevets déposés

Nous avons déjà mis en place 4 actions pour mutualiser de façon optimale les compétences des différents membres de l'équipe afin de répondre aux 3 premiers points:

- **depuis Février 2013**, un « Café Immuno » hebdomadaire (lundi 13H30) ouvert à tout le personnel de l'u844. Sur la base du volontariat sont discutés et présentés les données récentes de la littérature, les résultats importants des derniers congrès, les avancées et les problèmes expérimentaux des différents projets en cours dans le laboratoire, en privilégiant les projets transversaux inter-équipes
- **depuis Janvier 2014**, une réunion mensuelle de l'équipe 3 AERES a été mise en place. Elle réunit le 1^{er} vendredi de chaque mois le personnel de la future équipe 3 afin de discuter selon les besoins de questions de management (demandes de financements, achats d'équipements, présentation des jeunes chercheurs aux concours ou recrutement d'ITA et stagiaires) et des projets scientifiques de l'équipe (présentation formelle des résultats d'un projet donné afin de mutualiser les moyens humains et les compétences en génétique, immunologie et ARNi pour 1) augmenter le potentiel cognitif des publications, 2) soutenir de façon optimale les doctorants et candidats aux concours, et 3) orienter nos choix stratégiques en priorisant les projets scientifiques sur les nouveaux gènes (miRNAs et protéines) identifiés qui mobilisent les compétences du maximum (au-delà même de l'équipe)
- **depuis Septembre 2013**, une doctorante ERASMUS est co-encadrée par Florence Apparailly (axe immuno) et David Geneviève (axe génétique) sur un projet « gènes et microARNs dans l'arthrite ». Nous capitalisons sur ce co-encadrement pour resserrer les liens et les interactions.
- **En mars 2014, dépôt d'un projet ANR** traite de l'effet du métabolisme sur la différenciation des cellules T incluant les membres de l'Equipe 1 , 3 et 4 a été retenu comme une lettre d'intention (MITOSTEM).

Pour l'équipe 4, le comité note des thématiques très diversifiées pour une petite équipe et nous proposons un recentrage sur la thématique métabolisme et lymphocytes NK et la balance activation/tolérance des lymphocytes T CD8 dans un modèle de diabète. Cette équipe étudie le rôle de ERK5 dans les cellules présentatrices d'antigènes en particulier comment les changements métaboliques induits ERK5 affectent de présentation de l'antigène , et donc à l'activation des lymphocytes T et la prolifération . Nous étudions le rôle de la déacétylase SIRT1 à dicter la différenciation des cellules T par rapport à la tolérance. Un des principaux objectifs de l'équipe 4 est de créer de nouveaux protocoles thérapeutiques basés sur les lymphocytes cytotoxiques . En collaboration avec la société Emercell nous avons développé un nouveau protocole pour l'activation et l'expansion des cellules NK. En outre , nous étudions l'association de ces cellules avec des anticorps monoclonaux en collaborations avec le service d'hématologie clinique dirigé par le professeur Guillaume Cartron. Ce projet est soutenu par le " POLE DE COMPETITIVITE " EUROBIOMED et , une partie de ce projet (mAbNK) a été sélectionné pour une demande ANR .

Enfin, concernant la valorisation, l'équipe 3 a licencié un seul de ses brevets (par Arthrogen BV). Consciente de la nécessité d'exploiter les autres brevets déposés, nous avons repris contact avec Inserm-Transfert et la SATT AxLR pour essayer de pousser la valorisation du projet sur les biomarqueurs pour la prédiction de réponse aux biothérapies. Les résultats de l'équipe 4 ont produit un brevet supplémentaire que nous développons avec l'INSERM -T et HORIBA ABX.

Christian JORGENSEN , directeur IRMB

QuickTime™ et un
décompresseur
sont requis pour visionner cette image.
