



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :

Institut de Recherche Interdisciplinaire

IRI

sous tutelle des

établissements et organismes :

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS

Université de Lille 1 – Sciences et Technologies - USTL



Juillet 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. Abderrahman MAFTAH, 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 :	Intitut de Recherche Interdisciplinaire
Acronyme de l'unité :	IRI
Label demandé :	
N° actuel :	USR 3078
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Vincent VILLERET jusqu'au 24 janvier 2014, M. Dominique LEGRAND depuis
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	Sans objet

Membres du comité d'experts

Président : M. Abderrahman MAFTAH, Université de Limoges

Experts :

- M^{me} Karine ANSELME, CNRS
- M. Georges BAFFET, INSERM
- M. Patrice LEROUGE, Université de Rouen
- M. Olivier OUDAR, Université Paris 13 (représentant du CNU)
- M. Pierre TEMPLE-BOYER, CNRS
- M^{me} Carine TISNE, CNRS (représentante du CoNRS)
- M. Johan WOUTERS, Université de Namur, Belgique

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Hubert LEVEZIEL



Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M. Olivier COLOT (directeur de l'École Doctorale n° 72)

M. Philippe DELANNOY (co-directeur de l'École Doctorale n° 446)

M^{me} Florence NOBLE, CNRS

M. Jean-François PAUWELS, Université de Lille1

M. Abdelmajid TAKI (représentant le directeur de l'École Doctorale n° 104)

1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

L'Institut de Recherche Interdisciplinaire (IRI) est une unité de service et de recherche (USR 3078), existant depuis janvier 2008, dont les tutelles sont le CNRS et l'Université de Lille 1.

L'IRI regroupe un ensemble de 5 équipes localisées physiquement sur un même site (Campus de la Haute Borne) et dont les principales missions consistent à héberger des porteurs de projets (Hôtel à projets) et à développer des recherches interdisciplinaires à l'interface de la biologie, la chimie, la physique et la bioinformatique. C'est dans cet esprit que les équipes ont été intégrées au sein de cet Institut et que des investissements ont été réalisés pour constituer des plateformes techniques à haute valeur ajoutée. Une des équipes évaluées, l'EA4479, est une équipe d'accueil qui devait intégrer l'IRI en tant qu'équipe constituante.

En prévision de son évaluation, l'unité a connu quelques difficultés et, de ce fait, l'exercice d'évaluation a été conduit dans un contexte particulier. En effet, et à la suite du report de la visite initialement prévue en janvier 2014, les tutelles ont pris la décision ne pas reconduire l'unité pour la prochaine période et un nouveau directeur a été nommé jusque fin 2014. Une nouvelle visite a alors été programmée, et les nouveaux documents fournis au comité pour la préparer comportaient uniquement des informations sur chacune des cinq équipes et non sur l'unité. Le directeur actuel de l'IRI a cependant donné dans sa présentation orale des éléments importants sur l'historique de l'unité, ses ressources humaines et financières, et les plateformes dont elle est porteuse.

Le comité a eu des échanges avec les tutelles de l'unité (CNRS et Université Lille 1) et a retenu la mission d'évaluer les bilans des cinq équipes constituantes de l'IRI et de porter un avis sur le projet d'intégration de trois d'entre elles (équipes BSI, RSD et NB) dans l'UGSF (Unité de Glycobiologie Structurale et Fonctionnelle). Les projets d'intégration des deux autres équipes (équipes BCF et NBI) ont été examinés par ailleurs dans le cadre de l'évaluation de leurs unités de destination. L'équipe NBI va rejoindre l'Institut d'Électronique, de Microélectronique et de Nanotechnologie (IEMN, UMR 8520 évaluée en janvier 2014), et l'équipe BCF va rejoindre l'Unité de Physique des Lasers, Atomes et Molécules (PhLAM, UMR8523 évaluée en novembre 2013). En conséquence, ce rapport ne comportera pas d'appréciations sur l'unité mais seulement des recommandations, et il sera constitué des analyses équipe par équipe.

Équipe de direction

L'unité a été dirigée par M. Vincent VILLERET entre 2010 et fin janvier 2014, et depuis par M. Dominique LEGRAND.

Nomenclature AERES

Domaine principal : SVE1_LS1 Biologie moléculaire et structurale, biochimie

Domaine secondaire : SVE1_LS2 Génétique, génomique, bioinformatique

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	8	
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	14	
N3 : Autres personnels titulaires	10	
N4 : Autres enseignants-chercheurs		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC	4	
N6 : Autres personnels contractuels	4	
TOTAL N1 à N6	40	

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	16	
Thèses soutenues	16	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	11	
Nombre d'HDR soutenues	3	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	12	10

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité et recommandations

Les échanges avec les tutelles CNRS et Université de Lille 1 et avec les différentes catégories de personnels de l'IRI amènent le comité d'experts à formuler quelques commentaires et recommandations :

Les membres du comité ont bien perçu la déception des personnels au sujet de la non réussite du projet interdisciplinaire de l'IRI. Il est clair que les équipes ne sont pas actuellement investies autour d'un projet commun. Le terme même de l'interdisciplinarité ne revêt pas la même définition pour les différents acteurs de l'IRI. L'animation scientifique à l'échelle de l'unité aurait pu favoriser l'émergence de projets communs.

Le comité d'experts a pris conscience de l'inquiétude des doctorants et du personnel ITA dans l'exercice de leurs activités. Les raisons principales sont les incertitudes sur le devenir des équipes, la localisation future



des équipes et l'accès aux équipements communs. Le comité recommande aux tutelles de bien se saisir de ces questions de manière à redonner de la confiance et la sérénité à l'ensemble du personnel.

Les projets d'intégration de l'équipe BCF dans l'unité PhLAM et de l'équipe NBI dans l'unité IEMN sont validés par les directeurs de ces unités et leurs tutelles. Néanmoins, si le rattachement administratif à ces unités ne pose pas de questions, il n'en est pas de même pour leur hébergement physique puisqu'il n'y a pas de locaux disponibles à ce jour au sein de ces unités. Ce point est doublement problématique pour l'équipe BCF étant donné qu'il concerne l'hébergement éventuel d'équipements lourds de microscopie, équipements propres à l'IRI mais primordiaux pour ses activités de recherche en ingénierie. En conclusion, si le rattachement des équipes de l'IRI aux unités PhLAM et IEMN a été acté par les tutelles sur les plans administratifs et scientifiques, il reste à résoudre les problèmes liés à leurs localisations physiques.

Les projets d'intégrations des équipes BSI, RSD et NB au sein de l'UGSF posent encore plus de questions. En effet, cette intégration n'avait pas été envisagée dans le projet de l'UGSF évalué récemment et les activités et projets de recherche de ces trois équipes ne sont pas à ce jour si facile à mettre en phase avec les thèmes développés à l'UGSF, même si quelques collaborations ont été citées. La direction de l'UGSF accepte d'héberger administrativement ces équipes, mais demande du temps pour mieux réfléchir à une intégration effective. Cela nécessiterait en effet de revoir l'organisation interne de l'UGSF notamment en structurant cette unité en deux départements (pôles), le premier dédié à la glycobiochimie et le second à la biologie structurale. Par ailleurs, les locaux actuels de l'UGSF ne permettront en aucun cas d'héberger les trois équipes de l'IRI et par conséquent l'unité UGSF, dans cette nouvelle configuration, se retrouverait localisée sur plusieurs sites, situation non favorable à l'émergence d'un sentiment d'appartenance à une entité unique. Le comité d'experts tient à préciser que dans cette nouvelle structuration en deux départements, l'équipe RSD ne trouverait que difficilement une place scientifiquement pertinente. Une autre alternative pour cette équipe, de taille modeste, devrait être évaluée par les tutelles. Le comité recommande que le rattachement des équipes de l'IRI à l'UGSF fasse l'objet d'échanges poussés entre la direction de cette unité et les tutelles pour que cette évolution, non évoquée lors de la dernière évaluation par l'AERES, ne fragilise pas ce laboratoire mais au contraire conduise, à moyen terme, à une restructuration raisonnée de la glycobiochimie et de la biologie structurale sur le site de Villeneuve d'Ascq.

La fermeture administrative de l'IRI est programmée pour la fin de l'année 2014. Le comité d'experts s'inquiète de la localisation physique de ses différentes équipes à court terme, ceci pour des raisons scientifiques, techniques et/ou logistiques selon les cas. Ainsi, il apparaît que, sur ces différents points, la situation va rester en l'état malgré les difficultés relationnelles actuelles entre membres de l'IRI. Des plateformes ont été constituées avec la création de l'IRI et les équipes constituantes sont investies dans leur fonctionnement, voire leur développement. Aux vues de la situation actuelle des investissements mis en jeu et dans la perspective d'une éventuelle redistribution des équipes dans des unités existantes, il est primordial que les tutelles clarifient la situation de ces plateformes. La répartition de leurs équipements comme celle des personnels qui leur sont affectés, ainsi que leur localisation géographique et leur mode de fonctionnement doivent être précisés. De même, les localisations physiques des équipes sont à décider dans une analyse globale du devenir et de l'utilisation des locaux et des équipements actuels de l'IRI. La fédération de recherche IFR 147 a dans ses missions de gérer des plateformes communes ; son rôle vis-à-vis des plateformes qui étaient à l'IRI est donc à re-préciser.



3 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Biologie Structurale Intégrative (BSI)

Nom du responsable: M. Vincent VILLERET

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	1
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	7	7
N3 : Autres personnels titulaires	4	4
N4 : Autres enseignants-chercheurs		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC	2	3
N6 :Autres personnels contractuels	1	1
TOTAL N1 à N6	15	16

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

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Lors de la précédente évaluation AERES, cette équipe a été examinée dans le cadre de l'Institut de Biologie de Lille (UMR CNRS 8161, « Approches génétiques fonctionnelles et structurales des cancers »). L'équipe a rejoint l'IRI en juin 2010. Cette équipe compte actuellement 15 membres (dont 7 chercheurs CNRS, 4 ITA CNRS et 1 enseignant-chercheur (EC)).

Les réalisations et projets de l'équipe portent sur : 1/ le transport membranaire et la signalisation ; 2/ le contrôle de la transcription par les facteurs de la famille Ets ; et 3/ la régulation du cycle cellulaire chez les alphaprotéobactéries.

1/ le transport membranaire et la signalisation : l'équipe s'intéresse aux systèmes de sécrétion à deux partenaires (systèmes « TPS ») et plus particulièrement au système de sécrétion FHA/FhaC, en collaboration avec une équipe du Centre d'Infection et d'Immunité de Lille (CIIL). A la fin du dernier contrat quadriennal, les membres de l'équipe ont résolu la structure du transporteur FhaC (Science, 2007) et ont proposé un modèle pour le transport de la FHA par FhaC. Au cours de la dernière période, ils ont montré l'importance fonctionnelle du « motif 3 » (FEBS J. 2010), la reconnaissance de la FHA par les domaines POTRA (Mol. Microbiol. 2011) et analysé la conformation en solution de la FhaC (Biophys J. 2014). Ils viennent de résoudre des structures de mutants à plus haute résolution qui leur permettent d'avoir la structure complète de FhaC et de voir la conformation de la boucle L6 de FhaC. Ceci a permis de poser l'hypothèse d'un processus de sécrétion avec une éventuelle ouverture latérale du pore. Un second système TPS appartenant à l'autre sous-famille, le système HxuA/HxuB est à l'étude en collaboration avec des collègues de l'UMR 7141 de l'Institut de Biologie Physico-Chimique (Paris). Ce système permet d'étudier l'étape d'importation du fer, suite à sa libération de l'hémopexine, en réalisant une étude fonctionnelle du système HxuA-HxuB-hémopexine/HxuC. Ils ont résolu la structure du domaine de sécrétion de HxuA, ainsi que la structure complète de HxuA seule ou en interaction avec l'hémopexine. Ces structures doivent être publiées prochainement et devraient mener à des articles de très haut niveau.

Dans le cadre de l'étude des effecteurs de virulence et signalisation, l'équipe développe un projet d'étude du système BvgS/BvgA dans la virulence de *Bordetella pertussis*, bactérie responsable de la coqueluche. L'analyse structurale par cristallographie, combinée à des approches de mutagenèses et de dynamique moléculaire, suggère que l'activité de BvgS serait déterminée par la dynamique de ses modèles VFT fortement entrelacés, plutôt que par la fixation de ligands. Ces travaux ont fait l'objet de cinq publications (Nat. Med. 2009, ACS Chem.Biol. 2011, J. Med. Chem. 2011, deux dans J. Med. Chem. 2012, et Nucleic Acids Res. 2012).

Une étude d'EthR, un facteur de transcription de *Mycobacterium tuberculosis* qui agit en répresseur d'ethA, un gène codant pour une mono-oxygénase requise pour l'activation de la pro-drogue éthionamide (ETH), suggère l'EthR comme cible potentielle pour maximiser l'effet de l'ETH. Cela permet de développer une stratégie (en collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille) basée sur la détermination de la structure de complexes EthR, pouvant conduire à l'identification de molécules actives sur les mycobactéries et donc candidates pour de futurs médicaments après leur évaluation sur des modèles animaux (ACS Chem Biol 2010).

2/ Contrôle de la transcription par la famille des facteurs Ets (dont PEA3, ERM et ER81). Ces facteurs de transcription sont impliqués dans certains cancers et dans les processus de formation des métastases associés à l'augmentation de l'expression de métallo-protéases. L'équipe a identifié des partenaires impliqués dans la régulation transcriptionnelle de ces facteurs de transcription, comme MED25, une des sous-unités du complexe médiateur, ainsi que CoAA. Ils ont montré que ERM ainsi que les autres facteurs de transcription du groupe PEA3 interagissent avec MED25 via son domaine central ACID (Activator Interaction Domain). Cette découverte ouvre la voie à la caractérisation structurale et fonctionnelle des sous-unités du médiateur spécifique des eucaryotes supérieurs, pour lesquelles très peu d'études ont été menées. Le domaine ACID de MED25 a été caractérisé et sa structure résolue par RMN (J. Struct. Biol. 2009, Nucleic Acids Res. 2013). Des données préliminaires suggèrent que la sous-unité MED23, également spécifique des eucaryotes supérieurs, est nécessaire au recrutement de MED25 par le médiateur. La purification de MED23 produit en baculovirus, sera optimisée pour résoudre sa structure tridimensionnelle à haute résolution par diffraction des rayons X, identifier ses partenaires, et préciser ses interactions avec MED25. MED26 contribue à la transition de la Pol II



dans les complexes effectifs d'élongation de la transcription et son interaction avec le facteur d'élongation EAF1 est également en cours d'étude.

Ets-1, membre fondateur de la famille des Ets, est principalement exprimé dans les tissus embryonnaires et dans les cellules tumorales impliquées dans la régulation de la prolifération et de la motilité. L'équipe a montré qu'Ets-1 interagit avec des enzymes impliquées dans la réparation de l'ADN et le remodelage de la chromatine : PARP-1, DNA-PK (PLoS ONE 2013). La PARP-1 est un nouveau partenaire identifié et son inhibition entraîne une augmentation de l'activité transcriptionnelle de Ets-1 et des dommages à l'ADN conduisant à la mort cellulaire. Le mode d'action d'Ets-1 a ensuite été caractérisé (Nucleic Acids Res. 2009, Oncogene 2009, Biochem J. 2010).

3/ Régulation du cycle cellulaire chez les alphaprotéobactéries. Le but est de comprendre les mécanismes de régulation du cycle cellulaire par des approches génétiques, de biologie structurale, de biologie cellulaire et de biochimie. Les études portent sur les rôles et les structures de facteurs DivK et GcrA interagissant avec CtrA (Plasmid 2009, BMC Syst Biol 2010, BMC Genomics 2011, J. Bacteriol 2012, Plos Genet 2013, Mol. Microbiol. 2013). Le groupe développe également la réponse à des biosenseurs spécifiques de CtrA (en collaboration avec l'équipe 2).

En conclusion, les travaux menés par l'équipe ont permis la publication de 52 articles dans des revues scientifiques de bon et très bon niveau, soit une moyenne de 7 articles par chercheur de l'équipe sur la période. La production scientifique est donc très bonne voire excellente pour certains membres. L'équipe a réussi de très bonnes réalisations en partenariat avec des collaborateurs extérieurs. Plusieurs structures à haut potentiel en terme de publications sont résolues et les manuscrits sont en préparation.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Au cours du contrat quadriennal précédent, l'équipe a été étoffée par le recrutement d'une IE CNRS et d'un CR1 CNRS. Celui-ci vient de l'Université de Florence, pour renforcer la recherche de l'équipe en biologie systémique. Elle a accueilli cinq post-doctorants. L'équipe a obtenu neuf financements de la Ligue Nationale contre le cancer et un financement pour l'accueil de jeunes chercheurs. Les membres sont coordinateurs ou partenaires de quatre projets ayant obtenu des soutiens financiers de l'ANR et ils ont été également soutenus par l'ARC, la FRM et la cancéropôle Nord-Ouest. Dans le cadre de l'IRI, cette équipe a assuré l'encadrement technique de deux équipes projets depuis 2012.

Le dynamisme de l'équipe et son rayonnement est également illustré par le nombre important d'articles publiés à la suite de collaborations nationales et internationales.

Le directeur de l'équipe a occupé durant la période évaluée de nombreuses responsabilités collectives (membre du conseil scientifique de l'ANR, membre de la section 21 du CoNRS, directeur de l'IRI, membre du conseil scientifique de l'UMS3039 à Toulouse, membre du conseil d'administration de l'AFC ...). Un membre a aussi été co-organisateur d'un congrès international à Montréal en 2012.

Le rayonnement et l'attractivité de cette équipe ont donc été très bons sur la période évaluée.

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

L'absence d'information relative à ce critère a conduit le comité d'experts à ne pas porter d'appréciation.

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

Très peu d'informations ont été fournies à ce sujet.

Il est à noter que l'équipe gère deux plateformes de l'IRI, celle d'expression et de purification des protéines et celle de cristallogénèse. Ses membres viennent de finir l'installation d'un diffractomètre des rayons X.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Durant la période écoulée, deux HDR ont été soutenues, ainsi que six thèses (dont une en co-tutelle). Une douzaine d'étudiants (en licence3, Master1 et Master2 et DU) ont été accueillis. L'équipe est rattachée à l'école doctorale n° 446 « Biologie-Santé ». Trois thèses sont actuellement en cours et cinq post-doctorants sont présents.

L'équipe compte un MCU de l'université Paris Sud. Il est membre de la CCSU 64-69 de l'université Paris Sud, est responsable du service de TP de biologie animale du bâtiment 470, et de plus, co-responsable de 2 parcours en L3 et de 2 UE. Les autres membres de l'équipe ont certaines responsabilités dans les formations proposées par l'Université de Lille1. L'équipe a la responsabilité de 2 journées thématiques par an en « Biologie Structurale pour le vivant » et une journée thématique pour les Master 2 (ex : régulation du cycle cellulaire en 2013). L'un des chercheurs effectue également des interventions en Master1 et 2 (une trentaine d'heures/an) et un autre a été responsable d'une formation de 12heures à l'Institut Pasteur de Lille en 2009.

Globalement, l'implication de l'équipe BSI dans la formation par la recherche est considérée comme bonne par le comité d'experts.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les principales études réalisées au cours de la dernière période vont être prolongées par des recherches complémentaires. Ce sont de beaux projets argumentés, ambitieux et en cohérence avec les compétences de l'équipe.

- les systèmes de sécrétion

En utilisant de nouvelles stratégies de cristallisation, l'équipe envisage de réaliser des analyses structurales afin d'affiner la compréhension des systèmes de sécrétion FHA/FhaC et HxuA-HxuB-hémopexine/HxuC.

- la caractérisation structurale et fonctionnelle de facteurs de transcription

Dans le but de comprendre le mode d'action du médiateur, l'équipe poursuit des études structurales en particulier pour mieux cerner les mécanismes moléculaires d'interaction de MED25 avec ERM, et plus largement les domaines d'interaction entre MED25 et les sous-unités du médiateur. Au niveau fonctionnel, l'équipe envisage des expériences de ChIP-seq pour identifier les gènes cibles des facteurs de transcription du groupe PEA3 qui nécessitent ou non MED25, et par extension le complexe Médiateur.

Dans le même ordre d'idées, l'équipe envisage de caractériser les interactions fonctionnelles entre Ets-1 et les enzymes de réparation de l'ADN, PARP-1 et DNA-PK.

- régulation du cycle cellulaire

L'équipe compte poursuivre des recherches sur les régulations du cycle cellulaire en s'appuyant sur l'étude de *C. crescentus* et de *S. meliloti*, et ce en utilisant tant des approches systémiques que des approches à l'échelle moléculaire. Ainsi sur *C. crescentus*, la stratégie envisagée est d'analyser les états de méthylation des promoteurs afin de mieux comprendre comment GcrA contrôle la transcription de CtrA et donc le cycle cellulaire.

Conclusion

▪ Points forts et possibilités liées au contexte :

Cette équipe a mis en place la biologie structurale au sein de l'IRI. Elle dispose maintenant de tous les outils sur place pour développer ses travaux (culture en baculovirus, plateforme de purification, diffractomètre RX, RMN ...). Le premier thème repose sur des collaborations nationales et les deux autres thèmes reposent sur des travaux internes à l'équipe ; l'ensemble des compétences, très complémentaires, présentes au sein de l'équipe va leur permettre d'occuper une place de leader sur les projets développés.



Elle dispose d'une très bonne expertise scientifique et présente une bonne production dans le domaine structural et fonctionnel des interactions protéiques. Elle a une reconnaissance nationale et internationale dans les différents projets présentés. Elle développe des collaborations fructueuses. Les responsables de projets ont une très bonne production scientifique.

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

L'environnement actuel n'est pas très propice à la sérénité et à l'épanouissement de cette équipe. Ses investissements en temps et moyens pour s'installer à l'IRI doivent être pris en compte pour ne pas la déstabiliser à un moment où ses efforts sont à porter sur la valorisation des résultats importants qu'ils ont dans leurs mains et sur le développement de leurs projets.

▪ ***Recommandations :***

En accueillant un groupe spécialiste de la RMN au sein de l'hôtel à projets, cette équipe a développé des liens étroits avec les chercheurs de ce domaine à l'UGSF. Ils interagissent efficacement sur différents projets et un rapprochement entre ces équipes est probablement une perspective à envisager. Cela permettrait aussi de pérenniser leurs efforts pour développer la biologie structurale sur ce campus.



Équipe 2:

Régulation des signaux de divisions (RSD ; EA4479)

Nom du responsable : M. Jean François BODART

Effectifs

Effectifs de l'équipe	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		
N3 : Autres personnels titulaires	3	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC		
N6 : Autres personnels contractuels		
TOTAL N1 à N6	9	9

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

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les activités de cette équipe portent sur les mécanismes qui contrôlent les événements de réorganisation cellulaire lors de la phase M et en particulier les cibles moléculaires impliquées dans la régulation de la progression et de l'entrée en phase de mitose (transition phase G2/M). Les membres de cette équipe cherchent à comprendre les mécanismes moléculaires qui sous-tendent cette transition en particulier l'intervention de nombreuses kinases dans les boucles de régulation de cette transition. L'approche développée repose sur deux modèles (essentiellement le modèle Xénope et un modèle de parasite (Schistosoma, Toxoplasma et Plasmodium)) et sur l'usage de biosenseurs.

En ce qui concerne le modèle Xénope, trois axes de recherche sont suivis. Le premier porte sur la régulation de la transition G2/M par la cascade de signalisation induite par le FGFR (fibroblast growth factor receptor) impliquant l'interaction de Akt et la phospholipase C. L'intervention d'acteurs inhibiteurs tels que Chfr et Grb14 est également examinée. Ce travail est le fruit d'une collaboration étroite avec l'Institut Cochin et la faculté de Pharmacie à Paris. Le deuxième axe porte sur les interactions entre le pH intracellulaire et la concentration en calcium lors de la maturation de l'ovocyte de Xénope. Ce travail montre que des variations de pH sont susceptibles d'induire des mécanismes de signalisation intracellulaire et des adaptations cellulaires à ces modifications environnementales. Ce travail a été valorisé par la publication de deux articles dont un des membres de cette équipe est signataire en premier auteur. Le troisième axe porte sur le rôle de la signalisation de la voie des MAPK dans la transition G2/M et a permis, en collaboration avec des équipes de Lille, de montrer l'importance de boucles de régulation de la voie des MAPK dans cette progression du cycle cellulaire. Ce travail s'est traduit par la publication de cinq articles originaux.

L'axe utilisant comme modèle les parasites porte sur les mécanismes de régulation du point de contrôle de la progression G2/M et du rôle des kinases (PP1 et VKR) dans cette régulation. Le but énoncé est de pouvoir développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Un inhibiteur peptidique d'une phosphatase (PP1) a été identifié chez trois parasites différents. Il agit précisément sur ce point de contrôle spécifique à la transition G2/M et constitue potentiellement un bon candidat pour de nouvelles stratégies thérapeutiques contre la malaria. Grâce à l'expertise de cette équipe sur le modèle Xénope, cet inhibiteur va être testé sur ce modèle animal. Ce travail est fait en collaboration avec l'Institut Pasteur de Lille et une équipe allemande (Giessen).

Le dernier axe porte sur la recherche de biosenseurs basée sur les techniques d'imagerie FRET. L'équipe a mis au point de nouveaux biosenseurs de Erk (voie des MAPK) basés sur des biosenseurs déjà connus (EKAR, EKAREV) afin d'augmenter leur activité. Une partie de ces travaux se fait en collaboration avec des équipes de Gand (Belgique) et l'équipe 4 de l'IRI.

Cette équipe possède une indéniable expertise dans le domaine de la régulation du cycle cellulaire et sur les mécanismes de signalisation des progressions dans le cycle cellulaire. Elle possède aussi une compétence importante sur le modèle Xénope qui peut être partagée par les différents axes. Les travaux menés ont permis la publication de 23 articles dans des revues scientifiques (soit une moyenne de près de 4 articles par EC sur la période (équipe constituée que d'enseignants-chercheurs, soit 50% de temps recherche) dont un tiers dans de bonnes à très bonnes revues du domaine, ayant un facteur d'impact > 4. Ce résultat s'accompagne de la publication de cinq chapitres de livres et de deux revues. La production scientifique est donc au total très bonne.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Au cours de la dernière contractualisation, cette équipe a été étoffée par l'arrivée de deux EC supplémentaires (2009 et 2011) qui compense les deux départs récents de ce groupe.

Sur les quatre dernières années, l'équipe a participé à différents projets de recherche nationaux et internationaux (un projet financé par l'ANR et un projet Eco-Net soutenu au niveau européen). Elle a de plus disposé de financements locaux (BQR, Bonus Qualité Recherche), régionaux (GEFLUC, Groupement des Entreprises Françaises dans la Lutte contre le Cancer) et de financements de la Ligue contre le cancer et de

l'Inca (Institut National du Cancer) pour une bourse de thèse. Elle est de plus impliquée dans un réseau de recherche intégrative sur le cancer (groupement d'intérêt scientifique SIRIC OncoLille).

Les membres de cette équipe participent activement aux efforts de la communauté scientifique nationale en participant à un GDR (Groupement De Recherche) sur les "Kinase activity reporters", ce qui les a conduits à co-organiser trois meetings en France. Enfin les membres de cette équipe contribuent activement à un réseau européen avec des laboratoires de la République Tchèque et de la Géorgie.

Au final, le rayonnement et l'attractivité académique de cette équipe sont donc très bons pour la période évaluée.

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

Soucieuse de promouvoir une recherche de haut niveau tout en maintenant un niveau d'exigences élevé dans le domaine de l'éthique, l'équipe "Régulation des signaux de divisions" a rejoint le comité régional d'éthique pour l'expérimentation animale par l'intermédiaire de l'un de ses membres, vice-président représentant l'université de Lille 1. Cette équipe participe et organise ou co-organise de nombreuses manifestations de vulgarisation scientifique (Forum des sciences). L'équipe participe au salon des Etudiants, aux journées "portes ouvertes" de l'université de Lille 1 et à des congrès de formations pédagogiques.

Une start-up a été créée par l'un des membres de l'équipe dans le domaine des "protein kinase activity reporters". Cette Start-up a reçu un prix du GDR GEFLUC (en 2011) et le premier prix au niveau régional dans la catégorie "émergence" du concours national à la création d'entreprises de technologies innovantes MENESR/OSEO.

Au final, les interactions de l'équipe avec son environnement social, économique et culturel sont bonnes et en relation avec le statut des membres qui composent cette équipe.

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

Sans objet.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Compte tenu du statut même des membres de l'équipe "Régulation des signaux de divisions", tous des enseignants-chercheurs, leur implication dans la formation est indéniable et facilitée. Sur la période considérée, deux thèses ont été soutenues ; actuellement, trois sont en cours. Cette équipe a accueilli de nombreux étudiants de tous niveaux (L1 à M2) ainsi que deux PhD de la République Tchèque (courts séjours) et deux PhD ont été recrutés dont un parmi les meilleurs (top 5) lors de l'attribution d'une bourse par l'université de Lille 1.

L'équipe est rattaché à l'école doctorale n°446 « Biologie-Santé », et elle est impliquée dans de nombreux enseignements de multiples masters.

En dehors du directeur de l'équipe - qui est responsable pour le dispositif d'échange Erasmus pour le secteur biologie de l'université de Lille - les autres membres de cette équipe ont peu ou pas de responsabilités mentionnées dans les formations de l'université de Lille 1.

Au total, l'implication dans la formation par la recherche est donc bonne mais pourrait être plus conséquente, compte tenu du nombre de membres dans cette équipe.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les perspectives prévues s'orientent dans deux directions : (i) le développement de nouvelles approches quantitatives et qualitatives d'étude des mécanismes de signalisation et de leur interconnexion ; (ii) l'analyse des effets de gazotransmetteurs et contaminants sur la perturbation des signaux régulateurs de l'entrée en phase M. Compte tenu de l'expertise et des compétences des membres de cette équipe, ces perspectives devraient pouvoir aboutir à des résultats satisfaisants au cours du prochain quinquennat.



Conclusion

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

Expertise technique dans le domaine de l'expérimentation animale (Xénope) et dans le domaine de la signalisation intracellulaire en liaison avec le cycle cellulaire.

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

Equipe de taille limitée et faible taux d'encadrement doctoral (deux HDR). Financements en nombre trop faible.

- **Recommandations :**

Augmenter le potentiel d'encadrement doctoral par le passage d'HDR des EC.

Rechercher un rattachement à une unité de recherche en phase avec les thématiques du laboratoire sur la signalisation intracellulaire.



Équipe 3: Nanosystèmes Biologiques (NB)

Nom du responsable : M. Ralf BLOSSEY

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires	1	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC	1	2
N6 :Autres personnels contractuels		
TOTAL N1 à N6	4	5

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

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les recherches de l'équipe sont interdisciplinaires et concernent les propriétés physiques des biomolécules en lien avec leurs fonctions biologiques. L'équipe dispose de puissants équipements informatiques à Lille pour réaliser des études de biologie computationnelle.

Dans la période 2009-2013, les activités de l'équipe ont plus précisément porté sur :

- le remodelage de la chromatine grâce à des modèles mathématiques prenant en compte les effets des modifications portées par les histones. Cette activité s'est ensuite élargie à l'étude de la dynamique de remodelage de la chromatine sous l'action des remodeleurs ISWI (Imitation-Switch) et en collaboration avec une équipe de l'Université de Californie (San Francisco, USA) ;

- les interactions entre les protéines transmembranaires et les lipides en utilisant des simulations moléculaires (mécanique et dynamique moléculaire). Plusieurs modèles de protéines ont été étudiés (LacY, TCR), et les résultats sont en accord avec des données expérimentales. Ces travaux éclairent l'organisation des protéines dans le contexte des membranes biologiques ;

- l'évaluation de modèles d'interaction (protéine-protéine ; protéine-acide nucléique ; protéine-polysaccharides). Cette activité est menée dans le cadre du consortium international « CAPRI » (Critical Assessment of PRediction of Interactions) et il est à souligner que l'un des membres de l'équipe joue un rôle actif dans l'organisation et l'évaluation critique des participants ;

- les forces électrostatiques qui impactent les interactions entre protéines. L'équipe s'est particulièrement intéressée à étudier la structure de l'eau autour des protéines par des simulations (modèles de solvation continue étendus). Ce travail est réalisé dans le cadre d'une collaboration avec des équipes de Paris (ESPCI et Saclay) et de Lyon (ENS).

En conclusion, pour la période 2009-2013, la production de l'équipe, qui est très petite en taille, est jugée très bonne voire excellente, avec 28 publications et 2 chapitres d'ouvrage. Les publications sont de bons niveaux avec un facteur d'impact moyen de 3.56, plusieurs bonnes publications (Cell Mol. life Sci., IF : 5,6 ; Nucleic Acid Res., IF : 8,2 ; Plos Comput.Biol., IF : 4,8) et récemment la couverture de Biophys. J.. La diversité des journaux témoigne de l'activité interdisciplinaire. La recherche conduite par l'équipe est originale sur une niche spécifique (bio-physique statistique) avec une grande ouverture internationale via le réseau CAPRI.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Etant donnée la taille de l'équipe, son rayonnement national et international est avéré. L'équipe est membre du GDR ADN (Architecture et Dynamique Nucléaire) et du GDRE SysBio (Groupement De Recherche Européen SysBio ou « European Network in Systems Biology ») qui ont offert des opportunités d'organiser des colloques sur le remodelage de la chromatine et sur les marques épigénétiques. L'équipe joue également un rôle important dans la gestion du réseau CAPRI. Au plan régional, l'équipe anime des réflexions et recherches en bioinformatique.

En conclusion, le rayonnement est jugé très bon, surtout grâce à l'investissement dans le réseau CAPRI. L'équipe a récemment accueilli un nouveau chercheur. Cependant, l'attractivité vis-à-vis des doctorants et post-doctorants est limitée.

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

Le rapport produit par l'équipe met en avant que celle-ci a décidé, compte tenu de sa restructuration, de ne pas s'investir dans des projets à orientation industrielle pendant la période considérée. Cette situation

pourrait être amenée à changer dans le futur, compte tenu du potentiel d'application de certains des projets traités (thérapies anticancéreuses et coqueluche).

En conclusion, le domaine de recherche de l'équipe ne semble pas lui avoir permis de développer une grande interaction avec l'environnement social, économique et culturel.

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

Sans objet.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

Etant donné le statut des membres de l'équipe, la contribution à la formation initiale reste modeste (quelques cours et accueils de stagiaires sont mentionnés). Il est surprenant de ne pas voir dans le bilan un investissement dans l'encadrement doctoral. L'équipe est rattachée à l'école doctorale n°446 « Biologie-Santé », mais une seule thèse, soutenue en 2013, est mentionnée, avec un co-encadrement avec un membre de l'unité IEMN.

Ainsi, l'investissement dans la formation par la recherche est jugé très modeste. La petite taille de l'équipe n'a probablement pas été un avantage.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Sur le plan scientifique, l'équipe envisage de poursuivre des travaux sur la modélisation du remodelage de la chromatine, sur l'étude des interactions protéines-lipides, et celle des forces électrostatiques entre les protéines dans leur milieu de solvatation. Elle compte aussi développer des activités émergentes. C'est le cas pour l'étude des interactions du facteur de transcription Ets-1 avec ses partenaires potentiels dans un cadre tumoral. L'idée est d'identifier le réseau protéique qui interagit en cas d'invasion tumorale. Il s'agira ensuite d'utiliser la modélisation pour identifier les structures 3D des protéines susceptibles d'être ciblées par des inhibiteurs.

L'équipe compte continuer à s'investir dans l'activité du réseau CAPRI avec des demandes de modélisations difficilement prévisibles en nombre et en volume de travail. En somme, l'équipe a comme stratégie de poursuivre tout ce qui a été réalisé dans la période récente tout en développant des actions émergentes, toutes s'appuyant sur les capacités de modélisation que maîtrisent ses membres. Il serait prudent de veiller à ne pas démultiplier le nombre de projets étant donnée la taille très réduite de l'équipe. Ceci est d'autant plus vrai que les perspectives de renforcement en personnels ou de rapprochement avec d'autres équipes n'ont pas été exposées. Les membres de l'équipe étant tous des personnels CNRS, il n'est pas apparu clair pour le comité de savoir comment un meilleur partenariat académique, en particulier pour contribuer à la formation, pourrait être envisagé.

En conclusion, il semble que l'équipe entend poursuivre ses projets actuels. Elle revendique une autonomie dans le choix des problématiques de recherche. Le comité estime que ceci peut constituer une prise de risque pour l'avenir, étant donnée sa petite taille.

Conclusion

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

Le caractère interdisciplinaire est un élément fort dans la stratégie de l'équipe. L'équipe bénéficie d'un soutien assez fort de la Région Nord-Pas de Calais. La production de l'équipe, qui est très petite en taille, est très bonne voire excellente. La recherche conduite est originale sur une niche spécifique avec une grande ouverture internationale.



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

La taille de l'équipe est limitée ; c'est un point sensible puisque tout mouvement de personnels vers d'autres destins risque de compromettre son existence.

▪ **Recommandations :**

- limiter le nombre de projets sur lesquels l'équipe s'investit à une échéance de cinq ans ;
- construire des partenariats plus forts avec l'Université de Lille 1 pour apporter ses compétences dans les cycles de formation et intéresser les jeunes à ses recherches interdisciplinaires ;
- construire une stratégie pour augmenter à terme la taille de l'équipe.



Équipe 4 : Biophotonique Cellulaire fonctionnelle (BCF)

Nom du responsable : M. Laurent HELIOT

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	
N3 : Autres personnels titulaires	1	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC	0	1
N6 : Autres personnels contractuels	4	5
TOTAL N1 à N6	7	7

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	2	
Thèses soutenues		
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	0	
Nombre d'HDR soutenues	0	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les activités de l'équipe BCF mettent en avant des recherches en ingénierie. Elles concernent l'exploitation des interactions photons / matière avec pour objectif l'étude de la dynamique des assemblages moléculaires dans les cellules vivantes. L'approche développée vise ainsi à associer l'ingénierie de la biologie cellulaire et/ou moléculaire aux développements de nouvelles techniques d'imagerie à l'échelle micronique et sub-micronique. Deux axes de recherche complémentaires sont plus particulièrement mis en avant, respectivement centrés sur la microscopie de fluorescence et la spectroscopie Raman, avec pour point commun l'analyse de la cellule vivante.

Le premier axe vise à étudier les techniques d'imagerie basées sur la fluorescence FRET (Förster Resonance Energy Transfer) et plus particulièrement FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy). Sur le plan de l'instrumentation, l'équipe a travaillé à l'implémentation et l'optimisation de sources laser "large spectre" ce qui a permis le développement de la microscopie multimodale SLIM (Spectral and Lifetime Imaging). Le couplage de cette technique avec la spectroscopie de corrélation de fluorescence FCS (Fluorescence Correlation Spectroscopy) doit ainsi permettre l'amélioration de la technique FLIM en termes de gamme de détection, de sensibilité et de temps d'acquisition. Ces moyens de caractérisation sont finalement appliqués par l'équipe pour l'étude des mécanismes de régulation de la transcription des gènes.

Par rapport au premier, le deuxième axe s'intéresse à l'étude d'une technique de microscopie sans marquage basée sur le spectre Raman d'une molécule ou d'une (nano)particule. Les aspects instrumentation abordés par l'équipe concernent l'amplification du signal Raman en exploitant les processus d'optique non linéaires de type CARS (Coherent Anti-Stokes Raman Scattering), SRS (Stimulated Raman Scattering) et SERS (Surface-Enhanced Raman Spectroscopy). Ces derniers aspects font d'ailleurs l'objet de collaborations avec l'équipe 5 ("Nano-Bio-Interfaces"). Ces moyens de caractérisation sont plus particulièrement appliqués à l'étude de signatures moléculaires associées à la transcription de gènes au sein de cellules vivantes.

L'équipe BCF possède ainsi une expertise au niveau de l'état de l'art international en terme d'imagerie photonique appliquée à la biologie cellulaire. L'impact de ses travaux sur la communauté scientifique est d'ailleurs tout à fait correct avec une production de 26 articles dans des revues scientifiques (soit 1,62 article par ETP et par an) dans le domaine d'intérêt et trois participations à des ouvrages scientifiques.

Au final, l'équipe BCF doit donc être créditée d'une production et qualité scientifiques de très bonne teneur.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Sur les cinq dernières années, l'équipe a participé à différents projets de recherche nationaux (quatre projets soutenus par l'ANR et un projet dans le cadre des programmes interdisciplinaires du CNRS). Elle a de plus obtenu un financement CPER et un financement EquipEx qui ont permis des investissements importants en équipements de microscopie. Elle est également impliquée dans une collaboration européenne avec le consortium "NanoBiophotonique" de l'université de Gand. Les membres de l'équipe participent de plus très activement à la structuration de la communauté scientifique nationale en Biophotonique : direction du GDR interdisciplinaire "Microscopie et imagerie du vivant", membre de la section 11 du comité national, membre du comité d'orientation stratégique du CNRS, membre du comité d'expertise « Nanosciences » de l'ANR, membre du comité d'expertise AVIESAN. Ils participent aussi activement à l'organisation de l'école thématique MiFoBio (Microscopie fonctionnelle en biologie) qui rassemble tous les deux ans (2008, 2010, 2012,...) plus de 300 chercheurs et ingénieurs français du domaine.

Sur la période évaluée, l'équipe BCF a recruté deux permanents - un chargé de recherche et un ingénieur de recherche - et accueilli plusieurs autres collègues : un post-doctorant, un chercheur contractuel, trois ingénieurs contractuels et deux doctorants.

Finalement, l'attractivité et le rayonnement académiques de l'équipe BCF sont considérés comme très bons, en étant toutefois essentiellement positionnés à l'échelle nationale.

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

L'équipe a développé un partenariat avec la société LEICA Microsystems (Mannheim, Allemagne) dans le cadre de ses travaux sur l'instrumentation FLIM. La politique de valorisation mise en place dans ce cadre a permis le dépôt de trois brevets sur la période évaluée.

Sur le plan social et culturel, l'équipe "Biophotonique" est impliquée dans différentes actions de diffusion du savoir et de vulgarisation scientifique : organisation d'écoles thématiques et de journées scientifiques, participation au programme d'accueil "Chercheurs en herbe", participation à la plate-forme d'innovation "Nouvelles vagues" (Boulogne sur mer), implication au niveau des collègues et lycées, publication d'articles de vulgarisation scientifique,...

Au final, les interactions de l'équipe avec son environnement social, économique et culturel sont donc jugées très bonnes.

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

Sans objet.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe ne présente aucun enseignant-chercheur et n'est donc quasiment pas impliquée dans les tâches administratives liées à la formation universitaire. Néanmoins, ses membres participent activement à différents masters de l'Université de Lille en physique et biologie. Cette implication leur a permis d'encadrer neuf étudiants en master. Il est cependant à noter que seulement deux doctorants ont été encadrés sur la période concernée. Ceci est dû à l'absence de personnels habilités à diriger des recherches (hors mis un HDR émérite) au sein de l'équipe sur la période. L'équipe est rattachée à l'école doctorale n°104 « Sciences de la matière, du rayonnement et de l'environnement ». Par ailleurs, elle s'est impliquée dans le cadre de la formation permanente des EPST, dans l'organisation de formations en microscopie aux échelons régional et national.

Au total, l'implication dans la formation par la recherche est bonne avec quelques réserves liées au faible encadrement doctoral.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La prospective à 5 ans de l'équipe "Biophotonique Cellulaire Fonctionnelle" a été présentée lors de l'évaluation du laboratoire PhLAM (UMR 8523 - novembre 2013), en vue de son intégration dans cette unité comme évoquée dans le rapport associé.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'expertise scientifique et technique est au niveau de l'état de l'art en termes d'instrumentation pour l'imagerie photonique (FLIM et Raman) appliquée à l'analyse de la cellule vivante. L'équipe fait référence au niveau national par son rôle actif dans la structuration et l'animation de sa communauté (GDR Microscopie et imagerie du vivant, école thématique MiFoBio).



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

Cette équipe présente un faible effectif en termes de chercheurs et d'enseignants-chercheurs, une faible implication au niveau académique et une confusion possible entre recherche en ingénierie et prestations de service en matière de microscopie FLIM et Raman.

- ***Recommandations :***

De par son faible effectif, l'équipe BCF est menacée en tant qu'équipe de recherche alors qu'elle a une grande expertise technique autour de l'imagerie du vivant. Afin de lui permettre de développer et de renouveler ses thématiques de recherches, elle devrait chercher à recruter de manière adhoc ou de s'associer avec une équipe de recherche issue de la biologie cellulaire, de la physique ou de l'optique. De plus, l'équipe devrait chercher à élargir ses échanges scientifiques à l'international.



Équipe 5: Nano-Bio-Interfaces (NBI)

Nom du responsable: M. Rabah BOUKHERROUB

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	1
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	2
N3 : Autres personnels titulaires	1	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC		
N6 :Autres personnels contractuels		
TOTAL N1 à N6	5	4

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	8	
Thèses soutenues	9	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	5	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Les activités de l'équipe NBI concernent l'étude des propriétés de nanostructures métalliques et/ou semiconductrices afin de développer des chimies de surface adhoc et d'aboutir à la conception de matériaux biofonctionnels. Quatre sujets de recherche sont plus particulièrement concernés:

- Synthèse de nanostructures métalliques pour la résonance localisée de plasmons de surface ;
- Fonctionnalisation du graphène pour les bioapplications ;
- Synthèse de matériaux nanostructurés pour la spectroscopie de masse ;
- Etude des propriétés anti-adhésion des nanoparticules de diamant.

Le premier sujet s'intéresse à l'étude des techniques d'analyse par résonance de plasmons de surface localisée ou SPR (Surface Plasmon Resonance) et visent à l'étude de nanostructures métalliques (à base de nanoparticules d'or ou d'argent) déposées sur un substrat transparent afin de localiser les échanges plasmoniques et développer la biodétection sans marquage à la microéchelle. Les travaux développés ont montré que le dépôt d'un film diélectrique mince (typiquement en silice SiO₂) sur les nanostructures métalliques améliore la sensibilité de détection de la technique SPR. Une étude systématique de l'interface substrat - nanostructure métallique - film diélectrique a été effectuée tant sur le plan théorique qu'expérimental. Elle a abouti à la réalisation d'interfaces permettant l'amplification des signaux de fluorescence et par inférence la détection de l'hybridation ADN-ADN pour des solutions d'oligomères de cinq femtomoles. Ces travaux sont au niveau de l'état de l'art et sont associés à une production scientifique de premier plan (plus de quatre articles dans des journaux à facteur d'impact supérieur à 5 parmi de nombreux autres articles).

Le deuxième sujet de recherche concerne l'étude de la fonctionnalisation des films à base de graphène à des fins de biodétection. Des travaux pionniers ont ainsi été menés sur l'utilisation de dérivés aromatiques pour la réduction et la fonctionnalisation simultanées de feuillets de graphène oxydé (GO). La réversibilité chimique du greffage de cette molécule a été exploitée pour concevoir pour la première fois un interrupteur chimique. Elle a ensuite été appliquée à la capture/libération de différentes biomolécules avec des applications de biodétection en chimie "click". En parallèle, l'électro-activité des films GO réduit (rGO) a été étudiée en vue de la détection voltamétrique de molécules de type catécholamines, autorisant la multidétection à des seuils micromolaires. Ensuite, les nanofeuillets GO ont été étudiés pour le transport de biomolécules en collaboration avec l'équipe BioMEMS de l'IEMN (Université de Lille). De manière tout à fait originale, le développement des techniques d'électromouillage a permis le nanotransport de protéines dans le cadre du développement de laboratoires sur puce. Enfin, le dépôt de nanoparticules métalliques d'argent sur des feuillets GO a été étudié. Le procédé chimique développé a permis un bon contrôle de la taille et de la répartition des nanoparticules, et les films GO ainsi fonctionnalisés ont présenté de bonnes propriétés antibactériennes. L'ensemble de ces travaux sont au niveau de l'état de l'art en la matière. Ils ont fait l'objet d'un nombre de publications conséquent (plus de 9 articles, parmi de nombreux autres articles, ont été publiés dans des journaux à facteur d'impact supérieur à 5) et offrent des perspectives de développements importants dans le cadre de la biocatalyse, de l'analyse bioélectrochimique, de la biodétection et/ou de la bioprotection.

Le troisième sujet est consacré au développement des techniques de spectroscopie de masse (MS : Mass Spectroscopy). Au travers de la mise au point et la fonctionnalisation de matériaux nanostructurés à base de nanofils de silicium, la technique SALDI (Surface-Assisted Laser Desorption/Ionization) a été développée afin d'améliorer significativement les performances de la spectroscopie de masse. Il a ainsi été possible d'élargir la gamme d'analyse MS à de petites molécules, et d'atteindre une limite de détection de l'ordre de 10 femtomoles *via* l'obtention d'un rapport signal sur bruit de l'ordre de 250. En collaboration avec l'IBMM (Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université de Montpellier), ces travaux ont été appliqués à la détection de mélanges multi-peptides. Finalement, toujours en collaboration avec l'équipe BioMEMS de l'IEMN (Université de Lille), les surfaces à base de nanofils de silicium ont été intégrées au

sein de systèmes microfluidiques digitaux afin d'autoriser des étapes de pré-traitement des échantillons avant l'analyse par spectroscopie de masse. Ces travaux sont à nouveau au niveau de l'état de l'art et sont associés à de très bonnes publications scientifiques (plus de 8 articles) dans des journaux à facteur d'impact supérieur à 5, parmi de nombreux autres articles.

Le quatrième et dernier sujet de recherche est appliqué à l'étude des propriétés anti-adhésives des nanoparticules de diamant. L'utilisation de nanoparticules de diamant glycolysées a permis de prévenir l'adhésion de bactéries *Escherichia coli*, et par inférence la formation de biofilms, sur des surfaces abiotiques. Ce sujet est tout à fait original et, même s'il n'a fait l'objet que d'une seule publication à ce jour (faisant la couverture de la revue "Nanoscale"), il est prometteur pour le développement de thérapies contre les infections liées à la bactérie *Escherichia coli* et plus généralement pour le traitement des maladies nosocomiales.

De manière générale, la production scientifique de l'équipe "Nano-Bio-Interfaces" est exceptionnelle puisqu'elle regroupe plus de 150 articles dans des revues internationales sur les quatre dernières années, soit près de 7,55 articles par ETP et par an. Ce résultat est à associer à la participation à 43 conférences internationales, dont 36 en tant qu'orateurs invités et à la rédaction de 10 chapitres de livres.

Au total, l'appréciation globale de l'équipe NBI est donc exceptionnelle.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Au cours de la période évaluée, l'équipe a participé à différents projets de recherche nationaux (un projet financé par l'INSERM, un autre soutenu dans le cadre des projets interdisciplinaires du CNRS, et un troisième ayant obtenu le soutien du dispositif de « recherche exploratoire et innovation » de la Délégation Générale de l'Armement (REI DGA)) et internationaux (trois projets financés dans le cadre du 7^{ème} programme cadre européen, et un projet dans le cadre du programme de coopération transfrontalière « INTERREG IV »). A la vue de son excellence, il est d'ailleurs surprenant qu'elle ne se positionne pas sur des financements proposés par l'ANR. Elle a ainsi mis en place des collaborations avec de nombreux laboratoires régionaux (UMET, PhLAM, UGSF, IBL, LOG, LG ainsi que différents groupes de recherche de l'EMN), nationaux (LPMC-Palaiseau, LP3-Aix/Marseille, ISC-Rennes, IBMM-Montpellier, LNIO-Troyes, ISM-Bordeaux) et internationaux (universités de Louvain, Gand, Vienne, Varsovie, Turku, Bucarest, Kiev, Alger, Borj-Cedria, Bahrain, Jorhat, Pune, Shandong, Fort Worth), entre autres via les programmes Hubert Curien (avec la Roumanie, la Tunisie et le Maroc) ou la coopération franco-chinoise CNRS/NSFC.

Les membres de l'équipe participent activement à l'animation de la communauté scientifique à l'échelle nationale (GDR nanofils, nanotubes semiconducteurs, Institut Universitaire de France, conseil d'orientation stratégique du CNRS) et internationale (nombreuses participations à des comités éditoriaux / programmatiques de revues / congrès scientifiques faisant référence en matière de nanobiomatériaux/nanobiochimie).

Finalement, par l'intermédiaire d'une politique de recrutement internationale, l'équipe a su attirer 23 doctorants et 9 post-doctorants (dont un grand nombre de non-français) sur la période évaluée et a suscité le recrutement d'un chargé de recherche CNRS et d'un ingénieur de recherche CNRS.

Ainsi, le rayonnement et l'attractivité académique de l'équipe sont excellents.

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

L'équipe "Nano-Bio-Interfaces" ne développe aucun partenariat industriel, excepté un contrat CIFRE avec la plateforme d'innovation "Nouvelles vagues" (Boulogne sur mer). Il faut néanmoins noter à son actif deux dépôts de brevets sur la période considérée. Comparé au nombre de publications scientifiques (plus de 150), ce chiffre est surprenant et semble être associé à un choix délibéré de se positionner sur des recherches amonts en matière de nanobiomatériaux/nanobiochimie plutôt que sur une stratégie de valorisation vers des recherches plus appliquées.

Au final, les interactions de l'équipe NBI avec son environnement social, économique et culturel sont donc bonnes, même si, à la vue de son exceptionnelle production scientifique, il soit dommage de ne



pas aller vers plus de valorisation et de collaboration industrielles (sans doute un choix stratégique lié à sa petite taille).

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

Sans objet.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'équipe ne présente qu'un enseignant-chercheur dans son rang mais est impliquée au niveau des relations internationales de l'Université de Lille. Elle participe à la formation par la recherche *via* l'accueil d'un très grand nombre de doctorants (23 sur la période concernée) et ses membres participent activement aux enseignements de masters de l'Université de Lille. L'équipe est rattachée à l'école doctorale n°72 « Sciences pour l'ingénieur ».

Au total, l'implication dans la formation par la recherche est donc excellente.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

La prospective à 5 ans de l'équipe "Nano-Bio-Interfaces" a été présentée lors de l'évaluation du laboratoire IEMN (UMR 8520 - janvier 2014). Il convient de se référer au rapport associé pour en avoir la teneur.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'expertise scientifique de l'équipe est au niveau de l'état de l'art en termes de nanomatériaux/nanostructures fonctionnels ; l'équipe bénéficie d'une reconnaissance nationale et internationale, et elle mène une politique de recrutement efficace au niveau international.

▪ *Points faibles et risques liés au contexte :*

Le taux d'encadrement de l'équipe est très élevé. Il existe un risque de dérives financières liées à l'obtention d'un grand nombre de bourses de doctorat sans fonctionnement associé. La politique de valorisation est quasi-inexistante. Il n'y a pas non plus de collaboration industrielle.

▪ *Recommandations :*

L'équipe "Nano-Bio-Interfaces" doit chercher à se renforcer en termes de cadres permanents (chercheurs et/ou enseignants-chercheurs) afin de pérenniser tout autant que renouveler ses activités de recherche, ce qui lui permettrait de diminuer le taux d'encadrement et finalement d'assurer son autonomie financière. Vu son niveau de publication, elle devrait aussi chercher à soumettre ses travaux dans des revues ayant des facteurs d'impact supérieurs. Enfin, elle devrait chercher à valoriser ses recherches au travers de brevets et/ou de collaborations industrielles.

4 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Mardi 8 juillet 2014, à 8h00

Fin : Mardi 8 juillet 2014, à 18h00

Lieu de la visite

Institution : CNRS

Adresse : Maison Européenne des Sciences de l'Homme et de la Société (MESHS)
2, rue des Canoniers, 59000 Lille

Déroulement ou programme de visite

8h00 - 8h30	Réunion à huis clos du comité d'experts avec le délégué scientifique AERES
8h30 - 9h00	Présentation générale de l'unité par le directeur d'unité actuel, M. Dominique LEGRAND
9h15 - 10h05	Présentation scientifique de l'équipe 1 : M. Vincent VILLERET
10h05 - 10h45	Présentation scientifique de l'équipe 2 : M. Jean François BODART
10h45 - 11h15	Présentation scientifique de l'équipe 3 : M. Ralf BLOSSEY
11h30- 12h10	Présentation scientifique de l'équipe 4 : M. Laurent HELIOT
12h10 - 12h50	Présentation scientifique de l'équipe 5 : M. Rabah BOUKHERROUB
13h50 - 14h30	Rencontres avec les personnels (personnels, comité d'experts, délégué AERES), en parallèle : <ul style="list-style-type: none"> • Rencontre avec les chercheurs et enseignants-chercheurs (hors direction) ; • Rencontre avec les personnels ITA (Ingénieurs, Techniciens et Administratifs) ; • Rencontre avec les non titulaires (doctorants, post-doctorants).
14h30 - 14h45	Rencontre avec les responsables des Écoles Doctorales
14h45 - 15h15	Rencontre avec les tutelles
15h15 - 15h45	Rencontre avec la direction des unités (en présence du délégué scientifique AERES ; direction des unités : IRI, IEMN, PhLAM et UGSF)
15h45 - 17h55	Délibération à huis clos du comité d'experts (en présence du délégué scientifique AERES ; préparation du rapport)
18:00	Fin de la visite Départ des membres du comité d'experts.



5 • Observations générales des tutelles

Le Président de Lille1,
Sciences et Technologies

A

M. le Président de l'AERES

Objet : réponse au rapport sur l'UMET

Vos références : E2015-EV-0593559Y-S2PUR150008017-008017-RT

Nos Réf : DIRVED -2014-385

M. Le Président,

Nous tenons à remercier le comité de visite de l'AERES pour le temps consacré à l'évaluation, à l'écoute et pour la qualité des échanges et des recommandations proposées que les équipes de l'IRI pourront prendre en compte dans leur évolution future au sein des unités qu'elles intégreront.

Vous trouverez ci-joint les corrections factuelles ainsi que les observations générales.

Villeneuve d'Ascq, le 1^{er} septembre 2014

Le Président de Lille1,
Sciences et Technologies

P. Rollet



A : Monsieur le Président du comité
d'évaluation AERES

Villeneuve d'Ascq, le 29 août 2014



Campus CNRS Haute Borne
50, av de Halley – BP 70478
59658 Villeneuve d'Ascq cedex

Objet : **AERES –Observations Générales**

T : 03 62 53 15 00
F : 03 62 53 17 01
USR 3078

Monsieur le Président,

Au nom des cinq responsables d'équipe et de l'ensemble des personnels, je vous adresse, ainsi qu'aux membres du Comité de Visite du 8 juillet, mes plus sincères remerciements. Bien qu'il ne m'appartienne pas directement, au titre de Directeur par intérim de l'USR3078 depuis le 24 janvier, d'apporter un jugement sur le rapport, j'ai tout particulièrement apprécié les remarques constructives qui y sont apportées, et qui permettront sans aucun doute d'infléchir et de guider les orientations que prendront les différentes équipes au sein de leurs futures unités d'accueil.

Je vous livre dans les pages qui suivent les observations générales formulées spécifiquement par plusieurs responsables d'équipe.

Veuillez agréer, Monsieur le Président, l'expression de mes salutations les meilleures,

Dominique Legrand
Directeur par intérim de l'USR3078 CNRS

Sous la co-tutelle de



Université de Lille 1
Université de Lille 2

Observations générales des responsables d'équipe

Equipe Régulation des Signaux de Division – Responsable : Jean-François Bodart

L'équipe RSD remercie les membres du comité de visite pour son évaluation. Elle tient à apporter les commentaires suivants :

Intégration de l'équipe RDS au sein de l'UGSF

Il nous apparaît important que le comité ait reconnu comme un point fort notre domaine d'expertise, et que cette expertise doive être cultivée et maintenue. L'équipe RSD reste consciente des difficultés que son intégration pose au sein de l'UGSF. Néanmoins, forte de la pertinence des collaborations passées et actuelles, nous sommes convaincus de trouver une place scientifiquement raisonnée, non marginale, au sein de l'UGSF, dans le cadre d'une dynamique locale de renforcement et de développement des compétences en recherche fondamentale sur le site de l'Université de Lille 1.

Bilan de recherche

Afin de lever toute ambiguïté, il est nécessaire que nous précisions que les modèles parasites ne sont pas développés dans l'équipe RSD, mais au sein de l'Institut Pasteur de Lille, par les Dr C. Dissous et J. Khalife, respectivement pour *Schistosoma* et *Plasmodium*.

Interaction

Si de par leur statut, les enseignants-chercheurs accèdent à certaines opportunités, les implications dans le conseil régional d'éthique en expérimentation animale, dans les manifestations scientifiques (vulgarisation, colloque, JPO, salon des étudiants) se font sur la base du volontariat. Nous souhaitons que ce volontariat ne soit pas minimisé.

Formation par la recherche

Point 1. L'analyse ne prend vraisemblablement pas en compte tous les membres sur la période: Anne-Frédérique Paul-Antoine a été responsable d'une formation (Master Métier de l'Enseignement et de la Formation) et Matthieu Marin a pris la direction d'une formation depuis juin 2013 (Licence de Biologie Parcours Biologie des Organismes, effectif 120 étudiants en S4, 80 étudiants en S5-S6) ; hormis le directeur de l'EA 4489, les membres sont responsables de 4 modules d'enseignement.

Point 2. Afin de lever une ambiguïté, nous souhaitons préciser que les doctorants ne sont pas recrutés *per se* dans le vivier du top 5. Les doctorants se classent dans ce top 5 à l'issue de leur présentation de projet de recherche. Nous précisons également que deux doctorantes se sont classées parmi les cinq premiers dans le classement des étudiants de Lille 1 par les jurys.

Equipe Nanosystèmes Biologiques – Responsable : Ralf Blossey

L'équipe NB remercie les membres du comité sur son évaluation notamment sur son jugement de la qualité de notre production scientifique.

La taille de l'équipe et son implication dans la formation sont certainement des éléments à améliorer. Pour ce faire, l'équipe aura besoin d'un soutien fort de la direction d'institut. Le jugement qu'au futur l'équipe n'entend que poursuivre ses projets est prématuré : les discussions scientifiques avec l'UGSF n'ont pas encore eu lieu. L'équipe a clairement témoigné sa volonté de construire un projet scientifique commun. Le besoin en bioinformatique – biologie computationnelle dans un tel projet nous semble, d'une manière générale, évident, mais sa concrétisation dans un projet global nécessite des efforts des deux côtés.

Dans cette nouvelle configuration l'équipe espère aussi devenir plus attractive pour les étudiants. Notre équipe de biologie computationnelle peut être plus visible dans un environnement qui est fortement impliqué dans la formation pour la recherche.

Equipe Biophotonique Cellulaire Fonctionnelle – Responsable : Laurent Héliot

Il est dit dans le rapport (page 6): "Ce point est doublement problématique pour l'équipe BCF étant donné qu'il concerne l'hébergement éventuel d'équipements lourds de microscopie, équipement propres à l'IRI mais primordiaux pour ses activités de recherche en ingénierie".

Commentaire de l'équipe: Il convient de signaler que les équipements lourds de microscopie utilisés par l'équipe BCF, et mentionnés comme "équipements propres à l'IRI" dans le rapport, ont été financés dans le cadre de l'axe 4 "Biologie systémique" du projet CPER "Campus Intelligence Ambiante", sur la base d'un programme de recherche et de développement défini par l'équipe BCF. Le Campus Intelligence Ambiante, qui court jusqu'à fin 2015, finance des projets de recherche. Ce soutien comporte du personnel, du fonctionnement et des équipements affectés au programme de recherche tel que décrit dans la contractualisation. Il est important de noter que pour la Région Nord Pas-de-Calais, ce programme de recherche mené par l'équipe BCF se poursuivra au PhLAM après l'arrêt de l'IRI.

Il est dit dans le rapport : "l'équipe devrait chercher à élargir ses échanges scientifiques à international"

Commentaire de l'équipe: Au-delà du partenariat avec le consortium NanoBiophotonique de Gand, (Belgique) noté dans le rapport, nous avons obtenu plusieurs contrats de partenariat avec des entreprises internationales, leaders dans le domaine de la microscopie (Leica Microsystems Mannheim, Allemagne), ou dans celui des lasers avec (APE, Munich, Allemagne).

Il est dit dans le rapport : "Cette équipe présente ... une confusion possible entre recherche en ingénierie et prestation de service en matière de microscopie FLIM et Raman.."

Commentaire de l'équipe: Nous comprenons la remarque du comité, mais il nous semble que cette confusion n'a pas lieu d'être. En effet, nous avons la volonté de nous maintenir sur une activité de recherche et développement technologique. Comme indiqué dans le rapport, l'équipe présente une activité de recherche en propre dans le domaine de la biophotonique. Parmi les 10 derniers articles publiés dans des revues internationales depuis fin 2011, les membres de l'équipe sont premiers et derniers auteurs pour la moitié de ces publications. Le financement de ces activités de recherche a été réalisé notamment grâce à l'obtention de trois contrats « ANR blanche » depuis 2011. Nous voulons à l'avenir maintenir cette dynamique en renforçant l'équipe par l'accueil de chercheurs.

De plus, depuis fin 2012 nous avons totalement séparé les activités de l'équipe biophotonique de celles de plate-forme, tant au niveau équipement que personnel et gestion. Il ne devrait donc plus subsister dans ce domaine de sources de confusion.

En ce qui concerne la microscopie "FLIM" notre contribution va largement au-delà d'une simple application de techniques de type prestations. Notre travail porte sur le développement de nouveaux outils et méthodes d'analyse ainsi que leurs couplages avec d'autres techniques pour l'étude de la dynamique fonctionnelle des complexes moléculaires en cellule vivante. Ces développements, réalisés sur un équipement dédié pour ce type d'activités technologiques, sont associés au sein de l'équipe à l'étude de régulation de la transcription. Par ailleurs, les collaborations que nous avons conduites, nous ont permis de faire

évoluer aussi nos méthodes d'analyse et ont donné lieu dans plusieurs cas à un transfert vers des plates-formes à Bordeaux (BIC), à Grenoble (IAB), et à Paris (Institut Curie).

En ce qui concerne l'imagerie Raman stimulé (CARS, SRS), ces nouveaux modes d'imagerie du vivant sont encore en cours de développement au niveau international et il n'existe pas à ce jour de solution permettant leur mise à disposition, incluant l'analyse des résultats, dans le cadre d'une plateforme.