

# DÉLIBÉRATION n° CA-25-11-2022-09 DU CONSEIL D'ADMINISTRATION



Séance du 25 novembre 2022

Demande de création d'une unité de recherche  
COMET

## Le Conseil d'administration

- Vu le Code de l'éducation ;
- Vu les Statuts de l'université de Poitiers ;
- Vu la délibération n° CR 20221013-2 de la Commission de la Recherche en date du 13 octobre 2022 portant avis favorable à l'unanimité au projet de création de l'unité de recherche COmmunication cellulaire et Micro-Environnement Tumoral (COMET) ;
- Vu le document adressé au Conseil d'administration ;
- Vu la proposition présentée en Conseil d'administration ;

Après en avoir délibéré,

**ADOPTE**

### Article 1<sup>er</sup> : Dispositif

Le projet de création de l'unité de recherche COmmunication cellulaire et Micro-Environnement Tumoral (COMET) est approuvé, conformément aux pièces-jointes.

### Article 2 : Décompte des voix

La présente délibération est adoptée selon le décompte suivant :

<b>31 votants</b>		
	Pour	<b>27</b>
	Contre	<b>0</b>
	Abstentions	<b>4</b>

Fait à Poitiers, le 25 novembre 2022  
La Présidente de l'université de Poitiers,  
Présidente du Conseil d'administration,

**Virginie LAVAL**

Transmis à Madame la Rectrice de la région académique Nouvelle-Aquitaine, Rectrice de l'Académie de Bordeaux, Chancelière des Universités, le **01/12/2022**

Entrée en vigueur le jour de sa publication au *Recueil des actes administratifs* de l'université de Poitiers.

#### Voies et délais de recours

Si vous estimez que cet acte est irrégulier, vous pouvez former :

- soit un recours administratif, qui peut prendre la forme d'un recours gracieux, devant l'auteur de l'acte ou celle d'un recours hiérarchique devant l'autorité hiérarchique compétente. Ce recours administratif doit être présenté dans les deux mois à compter de la notification du présent acte si vous souhaitez pouvoir former un recours contentieux contre une décision de rejet de votre recours gracieux. Celui-ci est réputé rejeté si vous n'avez pas reçu de réponse dans les deux mois suivant sa réception par l'administration. Vous disposez alors de deux mois pour former un recours contentieux. Si une décision expresse vous est notifiée dans les quatre mois suivant la réception de votre recours gracieux par l'administration, vous disposez alors d'un délai de deux mois, à compter de la notification de cette décision expresse, pour former un recours contentieux.
- soit un recours contentieux devant le tribunal administratif territorialement compétent, dans le délai de deux mois à compter de la notification ou de la publication du présent acte.

Depuis le 1<sup>er</sup> décembre 2018, vous pouvez également déposer votre recours juridictionnel sur l'application internet Télérecours citoyens, en suivant les instructions disponibles à l'adresse suivante : [www.telerecours.fr](http://www.telerecours.fr)  
Dans ce cas, vous n'avez pas à produire de copies de votre recours et vous êtes assurés d'un enregistrement immédiat, sans délai d'acheminement.

Vu le code de l'éducation,

Vu les statuts de l'université de Poitiers,

Vu les propositions du Président,

DATE DE LA CR	13/10/2022
---------------	------------

DELIBERATION CR PLENIER N°	THEMATIQUE	OBJET	MESURE PROPOSEE A LA DELIBERATION	DEBUT D'APPLICATION DE LA MESURE	FIN DE LA MESURE	PRESENTS OU REPRESENTES	DELIBERATION CR	OBSERVATION
20221013-2	Unités de recherche	Projet de création de l'unité de recherche COMET	Approbation du projet de création de l'unité de recherche COmmunication cellulaire et Micro-Environnement Tumoral (COMET) pour une durée de deux ans avec examen d'un rapport d'activités à l'issue de cette période. La CR portera une attention particulière au maintien d'une orientation scientifique forte et clairement identifiée, et à la stratégie de développement de l'équipe à moyen et long terme dans la perspective de la construction et du renforcement du Pôle Bio-Santé au travers de rapprochements vers les thématiques connexes.			27	Favorable par 24 voix pour et 3 abstentions	Avis avant transmission au CA
20221013-3 A	Frais de gestion sur conventions recherche des unités de recherche	Taux de frais de gestion	Approbation d'un taux de frais de gestion sur conventions recherche des unités de recherche à 16,7 % du total			27	Favorable à l'unanimité	Avis avant transmission au CA
20221013-3 B	Frais de gestion sur conventions recherche des unités de recherche	Date de mise en application	Approbation de la mise en application au 1er janvier 2023 des frais de gestion sur conventions recherche des unités de recherche			27	Favorable à l'unanimité	Avis avant transmission au CA

Fait à Poitiers, le 13 octobre 2022  
Le président de séance



Yves GERVAIS

Poitiers, le 6 Octobre 2022.

**LABORATOIRE CoMeT**

**PROJET DE CREATION**  
**D'UNE UNITE DE RECHERCHE**

**Préambule**

La création du laboratoire **CoMeT** (**C**ommunication cellulaire et **M**icroenvironnement **T**umoral) a été initiée le 1<sup>er</sup> Janvier 2022 sous le statut de « Groupe de Recherche en Devenir » (GRD), après une réflexion échelonnée sur deux ans entre les membres futurs du laboratoire d'une part, et avec leurs tutelles (Y. Gervais pour l'UP ; T. Cabioch et JM Berjeaud pour SFA), d'autre part. Depuis cette date, ce statut permet au laboratoire de posséder sa propre ligne budgétaire et à sa direction d'être invitée aux Commissions de la Recherche de SFA et aux réunions des Directeurs d'Unités de l'UP.

En accord avec les tutelles, la décision définitive de création du laboratoire CoMeT en tant qu'unité de recherche était conditionnée à la soumission de ce projet à un Comité de l'HCERES, qui a eu lieu le 5 Mai 2022 (hors procédure administrative d'évaluation de la vague B). Les membres de ce Comité ont relevé positivement l'intérêt et l'originalité scientifique du projet qu'ils ont qualifié de « niche » tout en pointant des aspects d'ordre plus administratif à améliorer tels que la taille de l'équipe, sa moyenne d'âge et ses financements. Suite à cette évaluation, nous soumettons le projet, résumé et actualisé dans le document ci-dessous, à la Commission Recherche de l'Université de Poitiers afin d'obtenir le statut d'unité de recherche.

Ce document qui prend en compte les remarques formulées par l'HCERES présente : **1)** un historique de la création et de la composition de l'équipe, **2)** la thématique-clef du projet et ses spécificités, **3)** les perspectives et les derniers développements tout en insistant sur le positionnement et la visibilité de l'équipe au niveau local, national et international.

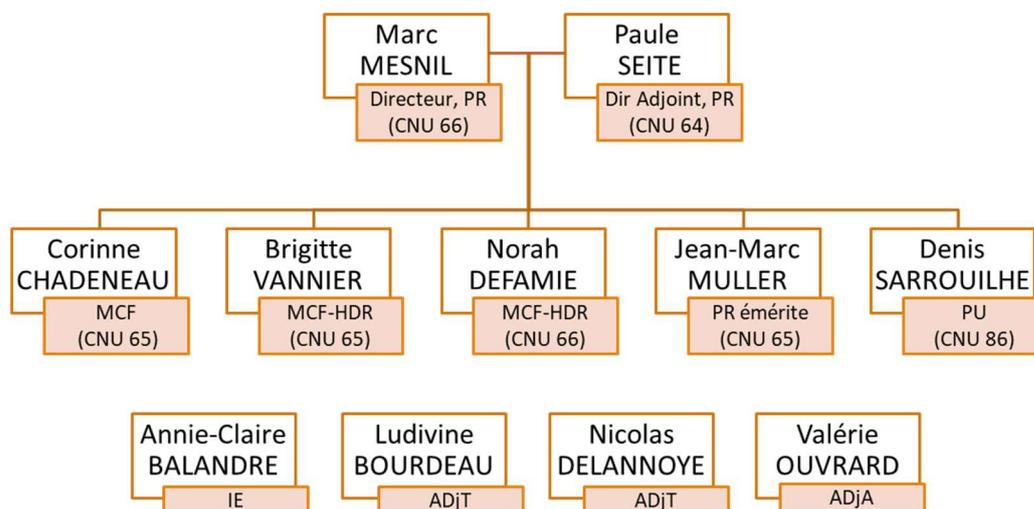
**1- Bref historique du laboratoire CoMeT**

Initialement, le projet de créer le Laboratoire CoMeT résulte du rapprochement de collègues provenant de deux groupes de recherche du précédent contrat (groupe 2RCT- EA 3842 CAPTuR dirigé par JM. Muller et groupe M. Mesnil de l'équipe 4CS - STIM) auxquels s'est joint en 2022 un collègue copubliant de la Faculté de Médecine et de Pharmacie (Pr D. Sarrouilhe). Ce rapprochement est la conséquence d'intérêts scientifiques communs pour **l'étude de la communication des cellules cancéreuses et de son implication dans la progression tumorale** [cf. **Annexe 1 - Production scientifique depuis 2015**].

Par sa composition [cf. **Figure 1**], le projet bénéficie d'une cohérence expérimentale et des expertises complémentaires portées par ses membres dans les secteurs de la biologie moléculaire, cellulaire, bio-informatique, physiologie et pharmacologie (CNU 64, 65, 66 et 86). Il est à noter

également que ce rapprochement a été facilité par le fait que ces collègues, bien que provenant de groupes différents, partagent les mêmes locaux et équipements expérimentaux du Pôle Biologie Santé (Bât. B36 ; Campus Sud) depuis 2008.

En plus des liens thématiques et géographiques de ses membres, ce projet est l'expression d'une recherche de stabilité consécutive aux nombreuses restructurations, parfois contradictoires, demandées par le CNRS depuis une dizaine d'années dans le secteur de la Biologie-Santé de l'Université de Poitiers. En effet, après avoir appuyé la création d'un Institut de Physiologie et de Biologie Cellulaires (IPBC) auquel nous appartenions, le CNRS a imposé d'abord un resserrement des thématiques autour de celle des « canaux ioniques et calcium » (équipe STIM) en 2012, avant de souhaiter, en 2020, une orientation vers la chimie anticancéreuse (équipe 4CS) et cela, sans tenir compte des expertises pour lesquelles ses membres sont reconnus, nationalement et internationalement, et pour lesquelles ils avaient été initialement recrutés.



CNU 64: Biochimie et Biologie moléculaire  
CNU 65: Biologie cellulaire

CNU 66: Physiologie  
CNU 86: Sciences du médicament et des autres produits de santé

**Figure 1 : Organigramme du Laboratoire CoMeT**

## 2- Thématique-clef et spécificités

L'équipe CoMeT étudie, dans le contexte du microenvironnement tumoral, l'implication de la communication cellulaire dans la progression des cancers. Plus spécifiquement, nos travaux portent sur la **communication cellulaire**, directe (par jonctions communicantes ou jonctions gap) ou indirecte (par sécrétion de vésicules ou de molécules agissant sur des récepteurs membranaires), impliquant les **connexines** (protéines des jonctions gap), la **sortiline** et les **récepteurs aux neurotrophines**, thématique pour laquelle des financements ont été régulièrement obtenus [cf. **Annexe 2 – Contrats de recherche**].

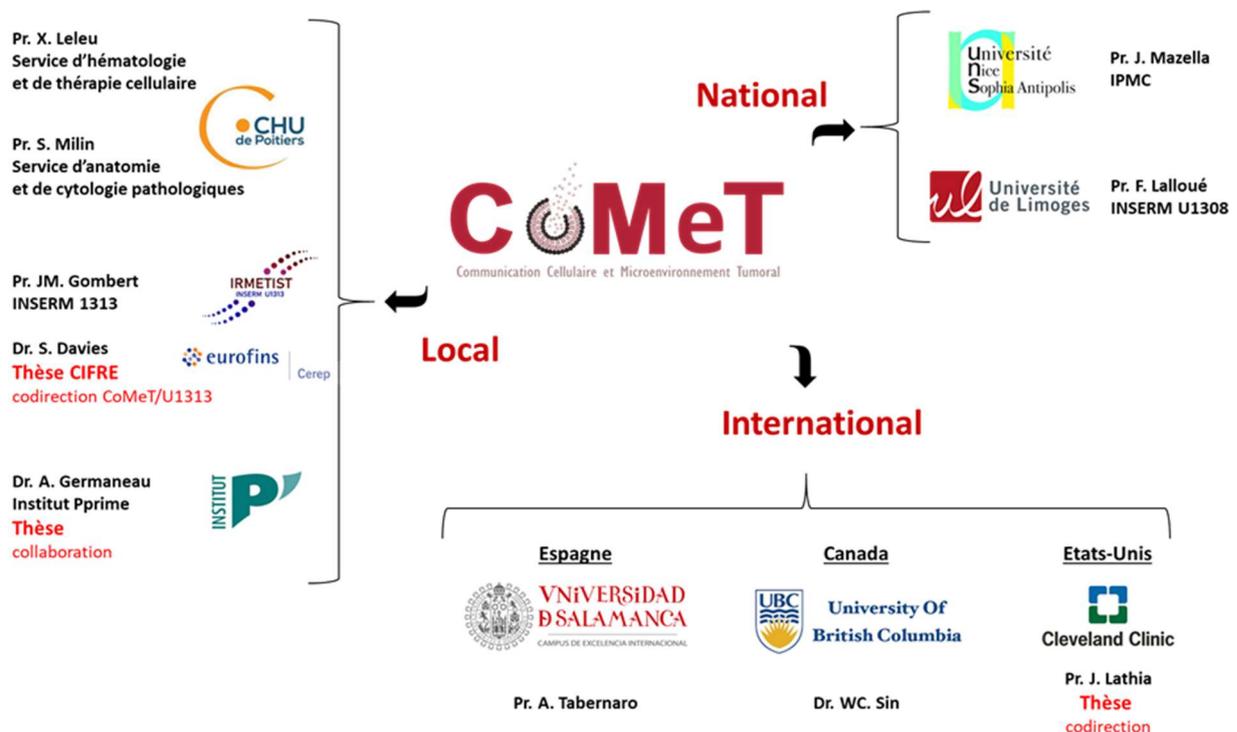
L'originalité scientifique de ce projet réside dans l'étude du rôle de ces trois types de protéines (récepteurs aux neurotrophines, sortiline et connexines), prises séparément ou agissant en synergie, dans la formation de structures (vésicules extracellulaires et invadopodes) impliquées dans la progression et l'invasion tumorales [cf. **Annexe 3 - Présentation détaillée du contexte**].

scientifique et de nos protéines d'intérêt]. Les résultats obtenus cette année par nos trois étudiants de M2 confortent nos hypothèses de travail.

L'implication des vésicules extracellulaires et des invadopodes dans la progression des cancers peut paraître *a priori* un sujet très compétitif au niveau national et international. Cependant, le fait de s'intéresser à leur formation *via* l'association des protéines mentionnées en fait un projet de « niche » évalué favorablement par le Comité HCERES.

### 3- Stratégie et perspectives

Les résultats obtenus à ce jour permettent d'anticiper une dynamique scientifique ouvrant de nouvelles perspectives. Les protéines d'intérêt, dont on a recherché la synergie jusqu'à présent dans des modèles simples (lignées cellulaires, cellules de patients), seront prochainement étudiées dans des modèles tridimensionnels plus complexes mais plus proches de la réalité tumorale (organoïdes, bio-impression 3D, xénogreffes). En plus d'une analyse descriptive, ces travaux viseront à analyser les mécanismes moléculaires impliqués, par des stratégies telles que l'utilisation de mutants (collaboration W. Sin, University of British Columbia, Vancouver, Canada), de peptides à potentiel thérapeutique (collaborations J. Mazella, Université Sophia-Antipolis, Nice, France ; A. Tabernero, Université de Salamanque, Espagne) et d'inhibiteurs pharmacologiques (collaboration Eurofins-CEREP, Celle-Levescault, France). Le développement de ce projet nécessitera également l'utilisation des plateformes techniques de l'Université de Poitiers (ImageUP, Prébios, ProtéomeUP) ainsi que la poursuite de collaborations locales (INSERM U1313, Poitiers ; Service d'Hématologie et de thérapie cellulaire et Service d'Anatomie et cytologie pathologiques du CHU de Poitiers) et nationales (INSERM U1308, Université de Limoges) [cf. Figure 2].



**Figure 2 : Collaborations aux niveaux local, national et international du Laboratoire CoMeT**  
Les thèses effectuées dans le cadre de ces collaborations sont indiquées en rouge.

Dans l'avenir immédiat, notre activité se concentrera sur le **rôle de nos protéines d'intérêt dans la formation et la fonction des invadopodes et des vésicules extracellulaires au sein du microenvironnement tumoral**, selon 3 axes portés chacun par un projet de thèse.

Un premier axe résulte des travaux d'un de nos étudiants M2, supervisés par Dr N. Defamie, qui ont été sélectionnés pour une présentation orale lors du Congrès International sur les Jonctions Gap (La Corogne, Espagne, Juillet 2022). Cette présentation a conduit à l'obtention d'un financement pour une thèse codirigée par Pr M. Mesnil et Dr N. Defamie avec le Pr J. Lathia (Cleveland clinic, Cleveland, Ohio, USA) dont l'expertise dans le domaine des connexines en lien avec le cancer est reconnue internationalement. Cette thèse, devant débiter le 1<sup>er</sup> Novembre 2022, sera cofinancée par Cleveland Clinic et la Ligue départementale contre le Cancer. Ces travaux seront effectués dans nos locaux pour les 18 premiers mois puis dans le laboratoire du Pr J. Lathia. Ils porteront sur le **rôle de nos protéines d'intérêt dans la formation des invadopodes et des vésicules extracellulaires** dans un modèle de tumeur particulièrement agressive, le glioblastome.

Un second axe, interdisciplinaire, initié au mois de Mars 2022 dans le cadre d'un projet de M2 supervisé par Dr A. Germaneau de l'institut Pprime (Université de Poitiers), vise à **modéliser la formation des invadopodes au contact de leur microenvironnement** et en fonction de l'expression de nos protéines d'intérêt. Ce projet transversal et innovant se poursuit actuellement avec la même étudiante, mais dans le cadre d'une thèse de bio-mécanique qui a débuté en octobre 2022.

Enfin, les données obtenues par un autre étudiant M2 sous la supervision du Pr P. Sétit a permis un rapprochement avec le Dr S. Davis, responsable R&D de l'entreprise Eurofins-CEREP (Celle Levescault, Vienne) initiant une demande de bourse CIFRE. Ce projet de thèse en cours de finalisation, constitue le 3<sup>ème</sup> axe d'étude. Il vise à **isoler et tester des molécules thérapeutiques capables d'inhiber *in vitro* les interactions et/ou fonctionnalités de nos protéines d'intérêt au sein des vésicules extracellulaires ou des invadopodes**. Le criblage des molécules inhibitrices sera réalisé sur les plateformes « NanoBRET » et « Kinase profiler » de l'entreprise Eurofins-CEREP puis leurs effets seront analysés sur nos modèles de myélome (lignées cellulaires et sur cellules de patients) en collaboration avec l'INSERM U1313 et le CHU de Poitiers.

Ces 3 projets de thèse ont un seul et même objectif, étudier l'implication de nos protéines d'intérêt dans la formation et les fonctions des invadopodes et des vésicules extracellulaires, au sein du microenvironnement tumoral. Ils sont tous collaboratifs et ouverts sur l'international (cofinancement et collaboration avec Cleveland Clinic, USA), l'association avec le privé (bourse CIFRE / Eurofins-CEREP) ou encore l'interdisciplinarité (bio-mécanique).

#### 4- Conclusion

Les travaux que nous avons initiés ensemble depuis 2021 ont permis l'obtention de résultats créant une dynamique scientifique autour d'une thématique unique et ouvrant sur 3 projets de thèse collaboratifs. Les développements à venir devraient permettre de nouvelles publications ainsi que des financements plus importants dans les prochaines années. Cette dynamique naissante devrait concourir à une reconnaissance de nos travaux sur cette niche scientifique au niveau national et international. A plus long terme, elle devrait permettre d'attirer des chercheurs

postdoctoraux et de favoriser le recrutement d'enseignants-chercheurs, ce qui consoliderait et rajeunirait l'équipe.

Concernant la visibilité de l'équipe, il est important de mentionner que CoMeT est déjà reconnue sur le plan international puisqu'elle coorganise à Sao Paulo, en Juillet 2023, un congrès international sur le rôle des connexines dans la cancérogenèse, avec le Pr ML. Dagli (Université de Sao Paulo, Brésil). L'équipe s'est également portée candidate pour l'organisation du Congrès International des Jonctions Gap à Poitiers en 2026, après celui qui aura lieu à Washington en 2024.

Les éléments présentés ci-dessus nous conduisent à solliciter une reconnaissance comme unité de recherche universitaire. Par sa thématique, l'équipe CoMeT peut s'intégrer dans le projet d'Institut Fédératif de Recherche (IFR) proposé par l'équipe présidentielle de l'UP pour restructurer la recherche dans le secteur de la Biologie-Santé, au sein d'un axe « Cancérologie » dont les contours restent à définir.

## 5- Les 5 références bibliographiques les plus significatives des membres de l'équipe

Les membres de l'équipe figurent en gras, les étudiants encadrés sont soulignés.

Chepied A, Daoud-Omar Z, **Meunier-Balandre AC**, Laird DW, **Mesnil M**, **Defamie N**. Involvement of the Gap Junction Protein, Connexin43, in the Formation and Function of Invadopodia in the Human U251 Glioblastoma Cell Line. *Cells*. 2020. 9: 117. doi: 10.3390/cells9010117.

Bensalma S, Turpault S, **Balandre AC**, De Boisvilliers M, Gaillard A, **Chadéneau C**, **Muller JM**. PKA at a Cross-Road of Signaling Pathways Involved in the Regulation of Glioblastoma Migration and Invasion by the Neuropeptides VIP and PACAP. *Cancers* (Basel). 2019. 11: 123. doi: 10.3390/cancers11010123.

Aasen T, **Mesnil M**, Naus CC, Lampe PD, Laird DW. Gap junctions and cancer: communicating for 50 years. *Nat Rev Cancer*. 2016. 16: 775-788. doi: 10.1038/nrc.2016.105. Epub 2016 Oct 21

de Boisvilliers M, Perrin F, Hebache S, **Balandre AC**, Bensalma S, Garnier A, Vaudry D, Fournier A, Festy F, **Muller JM**, **Chadéneau C**. VIP and PACAP analogs regulate therapeutic targets in high-risk neuroblastoma cells. *Peptides*. 2016. 78: 30-41. doi: 10.1016/j.peptides.2016.01.014. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826611

El Maassarani M, Barbarin A, Fromont G, Kaissi O, Lebbe M, **Vannier B**, Moussa A, **Séité P**. Integrated and Functional Genomics Analysis Validates the Relevance of the Nuclear Variant ErbB380kDa in Prostate Cancer Progression. *PLoS One*. 2016. 11: e0155950. doi: 10.1371/journal.pone.0155950. eCollection 2016. PMID: 27191720

## ANNEXE 1

### Produits de la recherche et implication dans les formations des membres du Laboratoire CoMeT pendant la période 2015-2022

Produits de la recherche	TOTAL
<b>I.1. Journaux/revues :</b>	<b>37</b>
Articles scientifiques	20
Revues	17
<b>I.2. Ouvrages</b>	<b>5</b>
<b>I.3. Colloques :</b>	<b>10</b>
Posters	10
<b>I.4. Produits et outils informatiques</b>	<b>3</b>
<b>I.7. Activités éditoriales</b>	<b>3</b>
<b>I.8. Evaluation :</b>	<b>21</b>
Articles	oui
Projets de recherche	9
Responsabilités au sein d'instance	12
<b>I.9. Contrats de recherche</b>	<b>22</b>
<b>I.10. Accueil</b>	<b>11</b>
Post docs	3
Chercheurs étrangers	8
<b>I.11.Reconnaissance :</b>	<b>59</b>
Prix/Distinctions	7
Organisation colloque	5
Invitations colloque	15
Séjours	8
Jury de thèse	22
Jury d'HDR	3
<b>II.2. Contrats avec industriels</b>	<b>2</b>
<b>II.4. Produits pour grand public</b>	<b>20</b>
Radio et presse écrite	7
Produits de vulgarisation	3
Conférences grand public	10
<b>III. Formation</b>	
HDR soutenue	1
Doctorants	8
Thèses soutenues	6
Durée moyenne des thèses	3,5 ans
Stagiaires M2	11
Stagiaires M1	13
Personnes responsables d'une mention, d'un parcours ou d'un département	7

## ANNEXE 2

### Contrats de recherche (2015-2022)

#### **Contrats internationaux (hors Europe) en tant que porteur (51.500 €)**

- 2020-2016 - J-M. MULLER, Agence Universitaire de la francophonie. « Bioactivité, biotoxicité et potentiel anticancéreux d'extraits de plantes africaines dans le glioblastome ». 35.500 €.
- 2017-2016 - P. SÉITE, Shanghai Jiaotong University. 16.000 €.

#### **Contrats internationaux (hors Europe) en tant que partenaire (43.600 €)**

- 2021-2018 - P. SÉITE, Financement Abaï-Verne conjoint Ministère de la recherche (Kazakhstan) et Ministère de l'Europe et des Affaires étrangères (France). 21.600 €.
- 2017-2015 - B. VANNIER, Campus France. Etude Ethno-botanique des plantes anti-prolifératives et cytotoxiques utilisées en médecine traditionnelle au Congo. 10.000 €.
- 2016 - B. VANNIER, Programme Hubert Curien Maghreb. Développement de Pipelines d'Analyse de Données de Séquençage Nouvelle Génération. 12.000 €.

#### **Contrats financés par des associations caritatives et des fondations (ARC, FMR, FRM, etc.) en tant que porteur (54.000 €)**

- 2022 - M. MESNIL Ligue contre le cancer « Rôle des invadopodes et des exosomes dans l'invasion des glioblastomes ». 10.000 €.
- 2021 - M. MESNIL Ligue contre le cancer « Rôle des invadopodes et des exosomes dans l'invasion des glioblastomes ». 20.000 €.
- 2020 - M. MESNIL Ligue contre le cancer « Etude du rôle des invadopodes et des exosomes dans les capacités invasives des glioblastomes ». 20.000 €.
- 2019 - M. MESNIL Ligue contre le cancer « Etude du rôle des invadopodes et des exosomes dans les capacités invasives des glioblastomes ». 20.000 €.
- 2018 - J-M. MULLER Ligue contre le cancer « Etude des effets et du mode d'action de dérivés du propeptide de la sortiline dans le cancer de la prostate et le glioblastome ». 20.000 €.
- M. MESNIL Ligue contre le cancer « Etude de la dissémination des cellules cancéreuses par les connexines ». 33.400 €.
- 2018-15 - C. CHADÉNEAU Lions club de Melle (79) « Rôle du système VIP-récepteurs dans des cellules tumorales du système nerveux ». 2.000 € chaque année.
- 2017 - M. MESNIL Ligue contre le cancer « Etude de la dissémination des cellules cancéreuses par les connexines ». 30.000 €.
- 2016 - P. SÉITE Ligue contre le cancer « Effets de substances naturelles issues de la médecine traditionnelle chinoise sur les mécanismes d'échappement aux traitements impliquant l'isoforme nucléaire ErbB3<sub>80kDa</sub> dans le cancer de la prostate ». 12.000 €.
- M. MESNIL Ligue contre le cancer « Etude de la dissémination des cellules cancéreuses par les connexines et les pannexines ». 20.000 €.
- 2015 - P. SÉITE Ligue contre le cancer « Fonctions nucléaires de l'isoforme ErbB380kDa et résistance aux thérapies anti-tumorales dans le cancer de la prostate ». 20.000 €.
- M. MESNIL Ligue contre le cancer « Etude de la dissémination des cellules cancéreuses par les connexines ». 20.000 €.

#### **Contrats financés par des associations caritatives et des fondations (ARC, FMR, FRM, etc.) en tant que partenaire (50.000€)**

- 2019 - Sport et collection "Analyse de nouveaux mécanismes immunitaires et moléculaires de contrôle de la cellule tumorale dans le myélome multiple" 50.000 €. - CDD Technicien 1 an/ consommables. (JM GOMBERT/P. SÉITE)

## ANNEXE 3

### Présentation détaillée du contexte et de nos protéines d'intérêt

#### Le microenvironnement tumoral

Toute altération du microenvironnement cellulaire est associée au développement de pathologies. C'est particulièrement vrai dans le cas du cancer où l'étude du microenvironnement des cellules tumorales s'avère indispensable à la compréhension de la maladie. En effet, l'apparition de cellules cancéreuses dont la prolifération est activée par la sécrétion de facteurs de croissance entraîne une altération du microenvironnement cellulaire qui devient propice au développement tumoral. Ainsi, la présence des facteurs de croissance favorise non seulement la prolifération des cellules tumorales elles-mêmes mais aussi celle d'autres types cellulaires présents (fibroblastes, cellules endothéliales) ou en attirent d'autres (macrophages) par chimiotactisme. La modification de la composition cellulaire entraîne une désorganisation de la matrice extracellulaire à la fois par la sécrétion de protéases (uPA, MMPs) et celle de nouveaux composés (collagènes, fibronectine, protéoglycanes). D'autre part, la sécrétion de V-EGF (Vascular-Endothelial Growth factor) par les cellules tumorales en hypoxie entraîne la dérivation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse) vers la tumeur favorisant ainsi sa croissance par l'apport de nutriments et d'O<sub>2</sub> mais entraînant aussi une proximité dangereuse entre les cellules cancéreuses capables de dissémination et la circulation sanguine.

Cette transformation du microenvironnement est la conséquence d'une altération de la communication cellulaire (facteurs de croissance, jonctions communicantes, vésicules extracellulaires) qui conduit à la formation de la tumeur tout en augmentant l'acquisition de capacités invasives préluant à la formation de métastases létales. La compréhension des interactions cellulaires responsables du maintien du microenvironnement cellulaire et de sa dénaturation représente donc un enjeu important visant à mieux comprendre et contrôler la croissance tumorale.

L'équipe CoMeT étudie, dans le contexte du microenvironnement tumoral, l'implication de la communication cellulaire, directe (par jonctions communicantes ou jonctions gap) ou indirecte (par sécrétion de vésicules ou de molécules agissant sur des récepteurs membranaires), impliquant les récepteurs aux neurotrophines, la sortiline et les connexines (protéines des jonctions gap).

#### Les protéines d'intérêt

##### a) Les récepteurs de neurotrophines

Les récepteurs transmembranaires à activité tyrosine-kinase de la famille des *Tropomyosin Receptor Kinase* (TrkA, TrkB et TrkC) ont été initialement décrits pour leur rôle dans le développement et la survie des neurones, la croissance et le guidage des axones et la plasticité synaptique. Ils sont activés par des facteurs neurotrophiques synthétisés sous forme de précurseurs (pro-NTs) qui sont ensuite clivés pour former les protéines matures. Le NGF (Nerve Growth Factor) lie le récepteur TrkA alors que le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) et

la neurotrophine 4 (NT4) lie TrkB et la neurotrophine 3 (NT3) est le ligand spécifique de TrkC. La fixation d'une neurotrophine mature sur son récepteur Trk peut conduire à l'activation de trois voies de signalisation intracellulaire (voies Ras/MAPK/ERK, PI3K-Akt et Phospholipase C) agissant sur la prolifération cellulaire (Lee *et al.*, 2001).

Les actions sélectives des neurotrophines prennent donc leur origine dans les interactions qu'elles entretiennent avec les récepteurs Trk, mais aussi avec le récepteur à faible affinité p75NTR, un membre de la famille des récepteurs au TNF (Tumor Necrosis Factor). Le récepteur p75NTR, comme les autres membres de la superfamille des TNFR (Tumor Necrosis Factor Receptors), ne possède pas de domaine catalytique intrinsèque mais un domaine de mort cellulaire (Roux et Barker, 2002). En recrutant différents partenaires protéiques, ce récepteur entraîne l'activation de voies de signalisation anti- ou pro-apoptotiques selon le contexte cellulaire. Si les complexes neurotrophines-récepteurs Trk favorisent la survie cellulaire, l'activation de p75NTR par ces mêmes ligands peut à l'inverse conduire à l'activation de voies pro-apoptotiques (Chao, 2003). Enfin, les formes immatures pro-NGF ou pro-BDNF ont une forte affinité pour p75NTR et favorisent sa dimérisation avec le récepteur à la neurotensine 3 (NTSR3, Neurotensin Receptor-3 ou Sortiline) pour induire l'apoptose.

Dans les cancers, l'implication des récepteurs aux neurotrophines a été initialement découverte dans les gliomes et les neuroblastomes (Brodeur *et al.*, 2009) avant d'être étendue à d'autres types de tumeurs. Ces altérations se retrouvent à des fréquences basses dans chacune de ces tumeurs solides considérées individuellement. Mais, collectivement, si l'on considère tous les tissus, les cancers induits par NTRK concernent un nombre important de patients, ce qui en fait une cible thérapeutique d'intérêt. Différents mécanismes de dérégulation des voies de transduction dépendantes des neurotrophines sont décrits tels que la surexpression des récepteurs Trk ou l'expression de protéines chimériques avec conservation du domaine tyrosine kinase d'un récepteur Trk fusionné au domaine de liaison à l'ADN d'un facteur de transcription (Meldolesi, 2018 ; Amatu *et al.*, 2016). Bien que les fusions TRK soient rares, l'inhibition de Trk entraîne des réponses thérapeutiques profondes, conduisant à l'approbation de l'inhibiteur larotrectinib pour les patients adultes et pédiatriques atteints de tumeurs solides (Hyman *et al.*, 2017).

## b) La sortiline

La sortiline appartient à la famille des récepteurs à domaine Vps10 (Vacuolar protein sorting 10), impliqués dans les trafics intracellulaires entre le réseau transgolgien et les vacuoles (Hermeijer, 2009). A ce titre, elle est impliquée dans la biogenèse de vésicules extracellulaires contenant notamment TrkB et ainsi participe à la communication au sein du microenvironnement tumoral (Wilson *et al.*, 2014). *In vitro*, la sortiline régule la migration de cellules tumorales et parfois leur prolifération. Son expression est souvent élevée dans les cancers et est associée à une moindre survie des patients (pour revue Ghaemimanesh *et al.*, 2021). Cette surexpression de la sortiline dans les cellules tumorales est à la base du développement de nouveaux anticancéreux (Demeule *et al.*, 2021).

La sortiline est synthétisée sous la forme d'un précurseur dont le clivage génère un propeptide de 44 acides aminés (PE44). Le PE44 se lie à la sortiline et inhibe son homodimérisation (Itoh *et al.*, 2018). Il bloque aussi l'activité du canal TREK-1 impliqué dans la dépression, ce qui a

conduit au développement de dérivés de ce peptide tels que la spadine, qui pourraient être utilisés en thérapie (Mazella *et al.*, 2019). Les effets du PE44 et ses dérivés sur la signalisation et la communication au sein du microenvironnement tumoral sont peu connus.

### c) Les jonctions communicantes

Les jonctions communicantes (ou jonctions gap) sont des structures intercellulaires présentes dans la plupart des tissus. Elles permettent la communication jonctionnelle qui assure le transfert d'ions et de petites molécules hydrophiles (<1.200 Da) entre les cytoplasmes de cellules adjacentes (Kumar et Gilula, 1996). Ces jonctions sont constituées de connexines (Cx) dont la vingtaine de membres identifiés chez l'être humain présente une distribution tissulaire spécifique (Söhl et Willecke, 2004). Par ailleurs, l'implication des connexines dans la régulation de la prolifération cellulaire et de la tumorigénicité a été confirmée par l'effet « suppresseur de tumeur » observé après transfection d'ADNc de connexines dans des cellules tumorales (Mesnil *et al.*, 2005 ; Aasen et al., 2016). De plus, cet effet « suppresseur de tumeur » a aussi été observé *in vivo*, chez des souris incapables d'exprimer certaines connexines, et pour lesquelles la formation de tumeurs solides est augmentée (Temme *et al.*, 1997; Avanzo *et al.*, 2004).

Cependant, des données plus récentes suggèrent que le rôle des connexines dans la cancérogenèse est plus complexe. La connexine la Cx43 est ainsi capable d'inhiber la prolifération des cellules tumorales tout en augmentant leur dissémination (Sin *et al.*, 2012 ; Crespin *et al.*, 2016). Sa réexpression dans des cellules tumorales favorise leur capacité d'invasion par des mécanismes indépendants de sa fonction de communication (Defamie *et al.*, 2014 ; Crespin *et al.*, 2010). De plus, la présence de la Cx43 favorise la formation d'invadopodes et de vésicules extracellulaires influant sur l'invasion des cellules tumorales (Chépiéd *et al.*, 2020 ; Aftab *et al.*, 2019).

### Le projet

Nous avons retrouvé dans les vésicules extracellulaires la présence de récepteurs de neurotrophine, de la sortiline et de la Cx43. Dans ce projet, l'étude des interactions entre ces 3 types de protéines dans le processus invasif des cellules tumorales sera menée à différents niveaux, par l'exploitation de bases de données bio-informatiques, de tests *in vitro*, *in vivo* et sur des échantillons de patients.

### Références

- Aasen T, Mesnil M, Naus CC, Lampe PD, Laird DW. Gap junctions and cancer: communicating for 50 years. *Nat Rev Cancer*. 2016, 16: 775-788. doi: 10.1038/nrc.2016.105.
- Aftab Q, Mesnil M, Ojefua E, Poole A, Noordenbos J, Strale PO, Sitko C, Le C, Stoykov N, Foster LJ, Sin WC, Naus CC, Chen VC. Cx43-Associated Secretome and Interactome Reveal Synergistic Mechanisms for Glioma Migration and MMP3 Activation. *Front Neurosci*. 2019, 13: 143. doi: 10.3389/fnins.2019.00143.
- Amatu, A., Sartore-Bianchi, A., and Siena, S. (2016). NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. *ESMO Open* 1, e000023.
- Avanzo JL, Mesnil M, Hernandez-Blazquez FJ, Mackowiak II, Mori CM, da Silva TC, Oloris SC, Gárate AP, Massironi SM, Yamasaki H, Dagli ML. Increased susceptibility to urethane-induced lung tumors in mice with decreased expression of connexin43. *Carcinogenesis*. 2004, 25:1973-82. doi: 10.1093/carcin/bgh193.
- Brodeur, G.M., Minturn, J.E., Ho, R., Simpson, A.M., Iyer, R., Varela, C.R., Light, J.E., Kolla, V., and Evans, A.E. (2009). Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 15, 3244–3250.
- Chao, M. V. Neurotrophins and their receptors: a convergence point for many signalling pathways. *Nature Rev. Neurosci.* 4, 299–309 (2003).
- Chépiéd A, Daoud-Omar Z, Meunier-Balandre AC, Laird DW, Mesnil M, Defamie N. Involvement of the Gap Junction Protein, Connexin43, in the Formation and Function of Invadopodia in the Human U251 Glioblastoma Cell Line. *Cells*. 2020, 9: 117. doi: 10.3390/cells9010117.
- Crespin S, Bechberger J, Mesnil M, Naus CC, Sin WC. The carboxy-terminal tail of connexin43 gap junction protein is sufficient to mediate cytoskeleton changes in human glioma cells. *J Cell Biochem*. 2010, 110: 589-97. doi: 10.1002/jcb.22554.

- Crespin S, Fromont G, Wager M, Levillain P, Cronier L, Monvoisin A, Defamie N, Mesnil M. Expression of a gap junction protein, connexin43, in a large panel of human gliomas: new insights. *Cancer Med.* 2016, 5: 1742-52. doi: 10.1002/cam4.730.
- Defamie N, Chepied A, Mesnil M. Connexins, gap junctions and tissue invasion. *FEBS Lett.* 2014, 588: 1331-8. doi: 10.1016/j.febslet.2014.01.012.
- Demeule M, Charfi C, Currie JC, Larocque A, Zgheib A, Kozelko S, Bêliveau R, Marsolais C, Annabi B. TH1902, a new docetaxel-peptide conjugate for the treatment of sortilin-positive triple-negative breast cancer. *Cancer Sci.* 2021 Oct;112(10):4317-4334. doi: 10.1111/cas.15086. Epub 2021 Aug 12.
- Ghaemimanesh F, Mehravar M, Milani S, Poursani EM, Saliminejad K. The multifaceted role of sortilin/neurotensin receptor 3 in human cancer development. *J Cell Physiol.* 2021 Sep;236(9):6271-6281. doi: 10.1002/jcp.30344.
- Hermey G. The Vps10p-domain receptor family. *Cell Mol Life Sci.* 2009;66(16):2677-2689. doi:10.1007/s00018-009-0043-1
- Hyman, D.M., Laetsch, T.W., Kummar, S., DuBois, S.G., Farago, A.F., Pappo, A.S., Demetri, G.D., El-Deiry, W.S., Lassen, U.N., Dowlati, A., et al. (2017). The efficacy of larotrectinib (LOXO-101), a selective tropomyosin receptor kinase (TRK) inhibitor, in adult and pediatric TRK fusion cancers. *J. Clin. Oncol.* 35, LBA2501–LBA2501.
- Itoh S, Mizuno K, Aikawa M, Aikawa E. Dimerization of sortilin regulates its trafficking to extracellular vesicles. *J Biol Chem.* 2018 Mar 23;293(12):4532-4544. doi: 10.1074/jbc.RA117.000732.
- Kumar NM, Gilula NB. The gap junction communication channel. *Cell.* 1996, 84: 381-8. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81282-9.
- Lee, R., Kermani, P., Teng, K. K. & Hempstead, B. L. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science* 294, 1945–1948 (2001).
- Mazella J, Borsotto M, Heurteaux C. The Involvement of Sortilin/NTSR3 in Depression as the Progenitor of Spadin and Its Role in the Membrane Expression of TREK-1. *Front Pharmacol.* 2019 Jan 8;9:1541. doi: 10.3389/fphar.2018.01541. eCollection 2018.
- Meldolesi, J. (2018). Neurotrophin Trk Receptors: New Targets for Cancer Therapy. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* 174, 67–79.
- Mesnil M, Crespin S, Avanzo JL, Zaidan-Dagli ML. Defective gap junctional intercellular communication in the carcinogenic process. *Biochim Biophys Acta.* 2005, 1719(1-2): 125-45. doi: 10.1016/j.bbame.2005.11.004.
- Roux, P.P., and Barker, P.A. (2002). Neurotrophin signaling through the p75 neurotrophin receptor. *Prog. Neurobiol.* 67, 203–233.
- Sin WC, Crespin S, Mesnil M. Opposing roles of connexin43 in glioma progression. *Biochim Biophys Acta.* 2012, 1818: 2058-67. doi: 10.1016/j.bbame.2011.10.022.
- Söhl G, Willecke K. Gap junctions and the connexin protein family. *Cardiovasc Res.* 2004, 62: 228-32. doi: 10.1016/j.cardiores.2003.11.013.
- Taylor J, Pavlick D, Yoshimi A, et al. Oncogenic TRK fusions are amenable to inhibition in hematologic malignancies. *J Clin Invest.* 2018;128(9):3819-3825. doi:10.1172/JCI120787
- Temme A, Buchmann A, Gabriel HD, Nelles E, Schwarz M, Willecke K. High incidence of spontaneous and chemically induced liver tumors in mice deficient for connexin32. *Curr Biol.* 1997, 7: 713-6. doi: 10.1016/s0960-9822(06)00302-2.
- Wilson CM, Naves T, Vincent F, Melloni B, Bonnaud F, Lalloué F, Jauberteau MO. *J Cell Sci.* 2014 Sep 15;127(Pt 18):3983-97. doi: 10.1242/jcs.149336.

# ÉVALUATION DU PROJET COMET – 2022 - UNIVERSITE DE POITIERS

## Comité d'évaluation :

- Jean Edouard Gairin (président), professeur retraité, université Paul Sabatier, Toulouse, conseiller scientifique, HCERES, Paris
- Frédéric André (expert), Inserm UMR 1068 – Université Aix-Marseille
- Bruno Guiard (expert), CNRS UMR- 5169 - Université Paul Sabatier, Toulouse

## ÉVALUATION DU PROJET À CINQ ANS

### Points forts et possibilités liées au contexte

Le projet « Communications cellulaires et Microenvironnement Tumoral » (CoMeT) vise à identifier les mécanismes sous-tendant les échanges intercellulaires au sein du microenvironnement tumoral. Pour cela, une démarche multi-échelle est proposée, depuis la consultation de banque de données jusqu'aux analyses immunohistochimiques de tumeurs de patients, en passant par des modèles de tumeurs *in vitro* (lignées cellulaires) et *in vivo*.

Ce projet repose sur l'expertise des membres de deux anciennes équipes 2RCT et 4CS dans leur domaine respectif, à savoir le rôle des récepteurs aux facteurs neurotrophiques et à la sortiline (2RCT) et celui des connexines (4CS), dans la progression tumorale.

L'objectif du projet est double i) apporter des preuves expérimentales sur l'existence d'interactions entre ces acteurs moléculaires et ii) déterminer dans quelle mesure ces interactions régulent différents modes de communications cellulaires dans les cellules cancéreuses. Ces questions s'appuient d'une part sur des données de la littérature montrant le rôle de la sortiline dans la biogenèse d'exosomes (Wilson C.M. *et al.*, *J Cell Sci.* 2014) et d'autre part sur des résultats récents de l'équipe 4CS mettant en évidence l'implication de la connexine 43 dans la formation d'invadopodes (A. Chépiéd A. *et al.*, *Cells*, 2020). Ainsi, les membres du projet ComeT pourront capitaliser sur leurs acquis dans ce domaine, unir leurs forces et partager leurs compétences respectives autour d'une question originale commune.

La question des communications cellulaires notamment via les exosomes et les microvésicules au sein du microenvironnement tumoral correspond à un champ de recherche en plein essor au niveau international. Dans ce contexte, le projet ComeT bénéficie d'une position de « niche scientifique » dans la mesure où peu de groupes à l'échelle internationale s'intéressent à ces protéines et, à plus forte raison, à leurs interactions dans ces modes de communication. Ainsi, la faible concurrence à l'échelle nationale et internationale concernant les liens entre les récepteurs à la sortiline et les connexines au sein du microenvironnement tumoral, pourrait offrir une bonne visibilité à l'équipe dans le domaine compétitif de la cancérogenèse. Les échanges avec les seuls laboratoires étrangers travaillant sur ces cibles moléculaires en cancérologie devraient permettre, outre de limiter la concurrence, d'aborder des questions particulières du projet mais aussi de répondre à des appels d'offres internationaux.

La complémentarité des approches techniques ainsi que le partage des plateformes (animalerie Prébios, plate-forme protéomique en cours de réouverture) et des équipements depuis plusieurs années constituent d'autres atouts à saisir pour la mise en œuvre des moyens logistiques du projet.

Enfin, en termes de potentiel de valorisation, l'expertise du porteur du projet dans le domaine des connexines devrait favoriser les contacts avec l'industrie, notamment dans le but d'explorer de nouvelles approches à visée thérapeutique ciblant les différentes fonctions de ces protéines.

### Points faibles et risques liés au contexte

Le projet ComeT présente plusieurs points faibles sur différents aspects (stratégie, approches expérimentales, moyens humains et financiers, inadéquation entre les moyens et les objectifs présentés)

La démarche expérimentale utilisée est plus souvent observationnelle qu'interventionnelle. Les deux seules démarches interventionnelles résident dans l'utilisation de constructions diverses visant à inactiver

génétiqnement les Cx43 (collaboration avec C Naus Vancouver) et l'utilisation de peptides inhibiteurs de la liaison entre Src et Cx43 (collaboration avec A Taberero-Salamanque).

La multiplicité des modèles d'étude très différents utilisés (myélome, cancer de la prostate, glioblastome) est questionnable : elle risque, en plus d'un éparpillement, de rendre le projet flou ou manquant de cohérence. Ainsi, par exemple, les analyses *in vitro* sont réalisées dans les 3 modèles d'étude alors que les analyses *ex vivo* sont réalisées uniquement dans le glioblastome et les analyses chez les patients sur le myélome et le glioblastome.

L'utilisation pour chaque modèle de cancer uniquement de deux lignées cellulaires cultivées en 2D (PC3 et LnCaP pour la prostate, RPMI 8226 et XG-6 pour le myélome multiple, LN229 et U118 pour le glioblastome) peut aboutir à des conclusions qui risquent de dépendre des lignées cellulaires choisies et donc éloignées, voire non pertinentes, de la biologie des cellules tumorales que l'on sait fortement dépendante de leur environnement. De plus cette approche ne tient pas compte de l'hétérogénéité tumorale observée dans ces types de cancer.

Même s'il existe un chapeau thématique unique au projet, ce dernier, tel que présenté, est constitué de plusieurs sous-projets dont certains réalisés à l'échelle individuelle. De ce fait, le projet ne montre pas une véritable synergie entre les deux anciennes équipes mais ressemble globalement à une juxtaposition des projets de chaque équipe.

En termes de ressources humaines, sans remettre aucunement en cause les qualités individuelles, l'effectif des personnes impliquées est, dans son ensemble, quantitativement et qualitativement problématique, au vu de l'ampleur du projet de recherche proposé. On dénombre 7 enseignants-chercheurs, pour bon nombre déjà bien avancés dans leur carrière, dont 4 Pr (63, 62, 60 et 58 ans) et 4 MCF (58, 54 et 49 ans) qui ont, de surcroît, des charges d'enseignement et administratives importantes. Le laboratoire dispose de 3 supports techniques : deux adjoints techniques (37 et 26 ans) et d'une ingénieure d'étude (36 ans). Il n'y a pas de chercheur statutaire à plein temps, ni, actuellement, de chercheur postdoctoral.

En termes de ressources financières, le coût important de la production du projet (culture cellulaire, biologie moléculaire, biochimie, ...) sera difficilement couvert du fait de l'absence actuelle de financements conséquents, qu'ils soient européens (pas d'ERC) ou nationaux (pas d'ANR) et du faible montant des financements régionaux obtenus (actuellement 10000 euros par la Ligue Contre le cancer sur l'année 2022).

### Appréciation sur le projet à cinq ans et recommandations

Le projet présenté peut être considéré comme un projet de niche. Le concept (étude du rôle des récepteurs Trk, du co-récepteur sortiline et de la Cx43 sur la formation des exosomes dans la progression tumorale) est indubitablement original, basé sur des hypothèses de travail présentant un intérêt scientifique notable. Toutefois, si l'on considère les champs thématiques abordés dans le projet pris séparément, à savoir les exosomes, les invadopodes ou encore le microenvironnement tumoral, le projet se positionne dans une très forte compétitivité nationale, européenne et internationale. Or, tout programme de recherche développé dans une de ces thématiques nécessite aujourd'hui, outre des approches méthodologiques de pointe, des moyens humains et des investissements importants.

Sur la base de ce constat, le comité estime que le projet Comet peut et doit être considéré avec attention en raison de son intérêt scientifique. Le comité émet cependant des réserves importantes quant à la mise en œuvre du projet et sa réussite à court ou moyen termes, au regard notamment de la stratégie telle qu'elle est proposée, et des moyens tant humains que financiers, faibles et insuffisants.

Ainsi, dans l'hypothèse d'un avis favorable, le comité émet les recommandations suivantes :

- 1) concernant la stratégie.

En l'état, elle apparaît insuffisamment structurée, peu focalisée et, de ce fait, fragile.

- Elle doit être repensée sur le plan expérimental, en particulier en revoyant le nombre, la pertinence des modèles de cancer et leur adéquation entre les différentes approches (*in vitro* et *in vivo*). Elle doit privilégier également les approches interventionnelles par rapport aux approches observationnelles. Dans le sens de cette démarche, l'utilisation de modèles 3D, se rapprochant d'un

contexte *in vivo*, et de xénogreffes doit être privilégiée par rapport aux modèles 2D, certes plus simples à manipuler mais moins informatifs et moins pertinents biologiquement.

- Il faut éviter une dispersion des efforts. Pour cela, une priorisation des différents sous-projets doit être mise en place - et appliquée rigoureusement - notamment en fonction de leur viabilité (liée au personnel et/ au financement associés).

- Les interactions avec les services du CHU de Poitiers, des équipes des unités de recherche en santé poitevines ou des laboratoires étrangers ne doivent pas se limiter à des échanges d'échantillons, de réactifs, de partage de technicien ou d'utilisation de matériel comme cela semble être le cas actuellement. Des liens forts de collaboration réelle doivent être noués rapidement sur la base de projets communs, avec l'obtention de subventions communes au niveau national ou européen.

- Dans le prolongement de cette recommandation sur l'aspect collaboratif des recherches, les membres du projet ComeT doivent absolument remédier à leur manque de visibilité et d'attractivité. Pour cela, ils doivent sortir de leur « isolement local » en intégrant des réseaux et consortiums nationaux, européens ou internationaux dans leur domaine de recherche, le co-encadrement d'étudiants étrangers n'étant pas un critère suffisant ni un argument recevable pour justifier d'une visibilité à l'international. A titre d'exemple, l'accélération de la collaboration avec A. Tabernero (Salamanque) permettrait de pallier à un tel isolement.

- Visibilité, attractivité et capacité à obtenir des financements résultant souvent de la qualité des publications d'une équipe, les membres du projet ComeT doivent faire des efforts substantiels en ce sens en s'orientant davantage vers des études, notamment mécanistiques, génératrices de résultats publiables dans des journaux scientifiques de plus grande audience, de telles publications leur faisant aujourd'hui défaut.

- Enfin, en termes de valorisation, les actions menées à ce jour par les membres du projets Comet sont nettement insuffisantes. Au regard de la thématique du projet et de ses retombées potentielles dans le domaine de la santé, les membres du projet ComeT doivent se montrer plus ambitieux et faire des efforts pour valoriser leurs résultats en nouant avec l'industrie pharmaceutique des collaborations effectives sur des projets communs (contrats de partenariats, bourse CIFRE, ...).

- 2) concernant les moyens humains et financiers.

En l'état, tant celui des moyens humains (4,5 ETP seulement) que financiers (10.000 euros identifiés), et malgré l'enthousiasme affiché des membres du projet, les chances de succès du projet paraissent limitées.

- en termes de moyens humains, la réalisation du projet passe par la présence à la paillasse de chercheur(s) plein temps (post-doc ou statutaire) qui font actuellement défaut, les étudiants en thèse ou en Master ne pouvant et ne devant pas être considérés comme tels. Cela peut / doit passer par le recrutement, par appel d'offre par exemple. De manière plus globale, sur le moyen terme ou sur une vision à 5 ans, une réflexion doit être menée sur la pérennisation de l'équipe, si l'on prend en compte la pyramide – disons instable- des âges des membres qui la compose aujourd'hui (la moyenne d'âge actuelle des enseignants-chercheurs est de 58 ans).

- en termes de moyens financiers, l'obtention de financements pérennes (sur 2, 3 ou 4 ans) à l'échelle nationale (de type ANR) ou européenne est une condition *sine qua non* pour que le projet puisse se dérouler. Ce point rejoint celui évoqué plus haut au sujet de la stratégie dans la mesure où ce type de financement, à quelques exceptions près, ne peut être obtenu que dans le cadre de projets collaboratifs ... et compétitifs.