



**HAL**  
open science

## Centre de recherche croissance et signalisation

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Centre de recherche croissance et signalisation. 2009, Université Paris Descartes, Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM. hceres-02031508

**HAL Id: hceres-02031508**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02031508v1>**

Submitted on 20 Feb 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de Recherche :

Centre de Recherche Croissance et  
Signalisation

De l'Université Paris 5



janvier 2009



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

Section des Unités de recherche

# Rapport d'évaluation

Unité de recherche

Centre de Recherche Croissance et

Signalisation

de l'Université Paris 5



Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

janvier 2009



# Rapport d'évaluation )

## L'Unité de recherche :

Nom de l'unité : Centre de Recherche Croissance et signalisation

Label demandé : UMR\_S INSERM

N° si renouvellement : U845

Nom du directeur : M. Gérard FRIEDLANDER (ex directeur: M. Paul KELLY)

## Université ou école principale :

Université Paris 5

## Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

## Dates de la visite :

15 - 16 Janvier 2009

# Membres du comité d'évaluation



## Président :

M. Jean-Yves SCOAZEC, Université Lyon 1

## Experts :

M. Laurent BAUD, Université Paris 6

Mme Mireille CLAUSTRES, Université Montpellier 1

M. Ronald KRAMP, Université de Mons, Belgique

M. Thierry MASSFELDER, Université Strasbourg 1

Mme Danielle MELLOUL, Université de Hadassah, Israël

M. Alain PUISIEUX, Université Lyon 1

M. Claude SARDET, Université Montpellier 2

M. Michel TAUC, Université Nice Sophia Antipolis

M. Vincent THIBAULT, Université Paris 6

M. Valérie PARADIS, Université Paris 7

## Expert(s) représentant des comités d'évaluation des personnels (CNU, CoNRS, CSS INSERM, représentant INRA, INRIA, IRD.....) :

M. Xavier BERTAGNA, représentant du CNU

M. Didier TROUCHE, représentant des CSS de l'INSERM

# Observateurs

## Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pierre BEDOSSA

## Représentant de l'université ou école, établissement principal :

M. Bruno VARET, Université Paris 5

## Représentant des organismes tutelles de l'unité :

M. Raymond BAZIN, INSERM



# Rapport d'évaluation

## 1 • Présentation succincte de l'unité

- Effectif total : 119 personnes dont :
  - o 14 enseignants-chercheurs
  - o 20 chercheurs
  - o 18 chercheurs postdoctorants
  - o 30 doctorants, tous financés
  - o 37 ingénieurs, techniciens et administratifs, dont 6 administratifs mutualisés, 8 ingénieurs et 20 techniciens
- Nombre de HDR : 22
- Nombre de thèses soutenues depuis 4 ans : 32
- Nombre de membres bénéficiant d'une PEDR : 2
- Nombre de publiants : 34 sur 34

## 2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation s'est déroulée sur 2 jours. Les membres du comité, après avoir écouté la présentation du centre de recherches par son directeur, ont auditionné successivement chaque équipe pendant une durée de 50 minutes environ (présentation et discussion avec le comité). Le comité a ensuite rencontré les doctorants et étudiants en master, les post-doctorants, les ITA, puis les chercheurs statutaires. Le comité a conclu par une discussion avec le nouveau et l'ancien directeurs, ce qui a permis de clarifier certains points. Au cours de sa visite, le comité a également pu dialoguer avec les représentants de l'université, de l'INSERM et de l'IFR.

La visite a permis des échanges scientifiques très approfondis avec les différentes équipes. La transparence a été complète. Les directeurs du centre de recherche ont répondu avec beaucoup de franchise et de précision aux questions posées par les membres du comité.

La logistique de la visite a été parfaitement assurée.

Le comité tient à souligner la très grande disponibilité de tous les personnels.

## 3 • Analyse globale de l'unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

Le centre de recherche Croissance et signalisation a été évalué après 2 ans seulement de fonctionnement, pour des raisons de phasage. C'est un point important qui doit être conservé en mémoire.

La plupart des équipes constitutives sont situées sur le site de la faculté Necker ; une équipe est située dans l'enceinte de l'hôpital Necker ; une partie d'une autre équipe est située à Pasteur. Le centre est multi-thématique.



L'évolution depuis 2 ans apparaît globalement positive. Il existe une forte adhésion au concept du centre, comme il est apparu dans les discussions avec les différentes catégories d'acteurs. Des efforts importants ont été consentis pour favoriser l'émergence de plates-formes transversales répondant aux besoins du centre (histopathologie, vecteurs, protéomique ...). L'animation scientifique (séminaires, comité de suivi des doctorants, retraite) est active et manifestement transversale; elle est considérée positivement par les acteurs du centre. Le mode de gouvernance permet la création d'une bonne dynamique globale et favorise les interactions avec les différentes catégories de personnels (l'idée d'un conseil de centre se réunissant indépendamment du comité directeur a été particulièrement appréciée par le comité). Le management est manifestement efficace. Un point positivement souligné par tous les acteurs est la mutualisation du personnel administratif qui a permis de dégager des compétences, notamment pour la gestion des ressources humaines et pour l'accueil des étudiants et post-doctorants.

Les opérations transversales concrètes du centre (projets de recherche communs, doctorants et post-doctorants travaillant sur un projet commun à plusieurs équipes) sont encore peu nombreuses, ce qui peut s'expliquer notamment par la jeunesse de la structure et sa montée progressive en puissance. Un effort est à faire en ce sens à court terme.

Le centre est situé dans un environnement riche (IFR Necker, université Paris 5). Il bénéficie d'un certain nombre d'infrastructures mises en place dans le cadre de l'IFR. Un effort important est nécessaire pour la rationalisation et la mutualisation des animaleries du site. C'est un point clé pour le centre, en raison de l'investissement majeur de la plupart des équipes dans le développement de modèles animaux.

L'ensemble des équipes du centre ont une forte implication dans le développement d'une recherche de transfert ou d'une recherche clinique adossée à, ou reposant sur, la recherche expérimentale; l'environnement hospitalier est plus favorable pour certaines équipes (néphrologie, endocrinologie) que pour d'autres (hépatologie). La plupart des équipes sont bien intégrées dans des réseaux nationaux ou internationaux et ont dans leur domaine, une très bonne visibilité. Enfin, l'activité globale de valorisation du centre est importante.

L'évolution à court terme est dominée par les conséquences liées à la nécessaire restructuration du site de la faculté Necker (désamiantage). Cette opération entraînera, selon le schéma actuellement prévu, une délocalisation transitoire du centre suivie de sa relocalisation dans des locaux situés à Necker. Les incertitudes persistantes concernant cette opération (notamment son calendrier définitif) ont handicapé le développement du centre et réduit son attractivité en attendant sa relocalisation définitive.

## 4 • Analyse équipe par équipe et par projet

### Equipe: cibles des hormones peptidiques régulant la fertilité

L'équipe est composée d'un chercheur statutaire (DR2 INSERM), de trois chercheurs HU, de 1 ITA et de 4 étudiants. Le thème de recherche principal est l'étude des effets biologiques de la prolactine, et notamment dans deux domaines principaux : (a) régulation de la fertilité, abordée à travers des approches expérimentales (modèles animaux et cellulaires) et une forte interface clinique (accès à des cohortes de patients et à des prélèvements tissulaires) ; (b) interactions avec le métabolisme, abordées à travers les interactions avec le tissu adipeux et avec le pancréas, via des modèles expérimentaux cellulaires et animaux. La production scientifique est d'environ 22 articles (les autres articles listés dans le dossier relevant de l'activité clinique de certains membres de l'équipe), dont 10 signés en premier ou dernier auteur par un membre de l'équipe. Pas d'article dans une revue d'IF>10. A noter 2 articles dans Plos One en 2008.

#### Points forts :

- volonté de développer une interface clinique efficace : intégration de chercheurs hospitalo-universitaires, participation à des études cliniques
- expertise reconnue et bonne visibilité dans le domaine



#### Points faibles :

- manque de caractère innovant et de prise de risque dans les projets
- nombre important et manque de priorisation des projets, compte tenu notamment de l'effectif limité de l'équipe
- manque de pertinence clinique des approches expérimentales, dans la mesure où le rôle de la prolactine dans le contrôle de la fertilité est très différent chez les murins et dans l'espèce humaine.

#### Recommandations :

- explorer les interactions possibles avec d'autres équipes du centre et les concrétiser à travers des projets transversaux
- prioriser et renforcer des approches novatrices, qui ont été évoquées dans le document écrit et ont donné lieu à des publications mais qui n'ont pas été présentées en détail lors de la visite (comme le développement de techniques de transplantation d'ovaires cryopréservés pour la préservation de la fertilité, publié dans Plos One en 2008 dans un article signé en dernier auteur par le chef d'équipe).

Nom de l'équipe : Cibles des hormones peptidiques régulant la fertilité

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	C	C	B

#### **Equipe: Régulation du transport anionique transépithélial**

L'équipe comporte : 7 chercheurs (dont 4 EPST), 5 ITA, 2 post-doctorants et 4 doctorants. L'activité scientifique a abouti à la publication de 33 articles, dont 15 signés en premier et/ou en dernier auteur. Plusieurs articles dans des revues généralistes de très bon niveau (J Biol Chem, AJP) ; une publication dans PNAS en collaboration. Nombreux articles dans des revues spécialisées de protéomique. Participation à 3 contrats ANR (sur des sujets divers ...) et à 3 contrats européens. Participation active à des réseaux nationaux et européens. Une vingtaine de conférences invitées par les membres de l'équipe.

#### Points forts :

- Le développement de la plateforme Universitaire Protéomique 3P5, qui est utilisée par diverses équipes du Centre Croissance et Signalisation mais aussi par les équipes de divers IFR, et intègre de nouvelles technologies (ex. études dynamiques des interactions protéiques). L'expertise acquise permettra de développer les nouveaux thèmes concernant les médiateurs lipidiques.
- La qualité des recherches sur la sécrétion transépithéliale. Les travaux fondamentaux portent à la fois sur les propriétés de la protéine CFTR, des canaux chlorures alternatifs et sur les facteurs qui lient l'expression de CFTR et l'inflammation. Suite à des résultats intéressants de l'équipe, de nouveaux projets de recherche émergent concernant la voie des eicosanoïdes et l'inflammation dans la mucoviscidose, ou le rôle de la voie des sirtuines dans la régulation du CFTR, qui pourraient motiver la recherche de nouvelles cibles thérapeutiques.
- Lien très fort entre recherche clinique et recherche fondamentale, notamment en ce qui concerne la mucoviscidose et les corrélations phénotype/génotype. La recherche translationnelle in vitro et in vivo réalisée par cette équipe est remarquable et internationalement reconnue en raison de ses applications directes au diagnostic, en particulier dans le cas des formes frustes. Ces tests





- d'électrophysiologie sont valorisés par plusieurs études et contrats internationaux. Un nouveau projet, complémentaire, vise à rechercher des marqueurs pronostiques de la dysfonction CFTR via le programme de protéomique et lipidomique différentielle qui se met en place (contrat européen NeuproCF). La production médicale et scientifique (une vingtaine d'articles depuis 2003) et l'expertise du groupe "translationnel" (conduit par un PH) sont de très grande qualité.
- Le charisme scientifique du chef d'équipe, qui a su développer une expertise d'études fonctionnelles du CFTR et autres canaux ioniques qui rend l'équipe compétitive et lui permet d'être intégrée dans plusieurs réseaux internationaux. Valorisation par divers prix et publications de très bon niveau.

Points à améliorer :

- Aspect très descriptif des projets de protéomique et de lipidomique, qui mériterait d'être contrebalancé dans le cadre d'une stratégie plus globale
- Manque de réflexion sur les stratégies de validation des candidats potentiels qui pourraient être identifiés par les approches descriptives et d'une façon plus générale, sur les pistes de renouvellement de la thématique poursuivie, notamment autour de CFTR, domaine très compétitif et très étudié

Recommandations :

- Se rapprocher d'équipes déjà expertes en matière de stress oxydant/inflammation et protéomique différentielle
- Bien poser les questions scientifiques qui alimentent les développements technologiques dont l'équipe est le promoteur et définir clairement les stratégies qui permettront de les aborder

Nom de l'équipe : Régulation du transport anionique transépithélial

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	B

**Equipe : Homéostasie du phosphate**

L'équipe comporte 5 chercheurs (dont un seul EPST et 1 HU), 3 ITA, 1 post-doctorant et 3 doctorants. L'activité scientifique a abouti à la publication de plus de 50 articles originaux, le plus souvent dans des revues de spécialités de bon ou très bon niveau (Kidney Int, AJP ...) ; 1 publication dans NEJM (2008) ; 1 publication dans Nat Med (2005) L'équipe soutient un post-doctorant dans une démarche de présentation aux concours de recrutement dans les EPST.

Points forts :

- Les thèmes scientifiques développés et en projet sont très bons et tout à fait novateurs concernant les récepteurs PiT et NPT2 dans l'homéostasie cellulaire et la physiopathologie de la balance du phosphate, respectivement.
- Expertise reconnue dans l'homéostasie du phosphate comme en témoignent les publications issues du groupe.
- Diverses collaborations au sein du centre même pour les aspects scientifiques développés ainsi que localement et internationalement. A noter cependant l'absence de travail en réseau dans les domaines de compétence clinique.



- Une Interface clinique locale très bien développée.
- Très bonne liste de publications dont certaines dans des journaux de très forts impacts.
- Le souci du devenir des étudiants doctorants et post-doctorants, avec la volonté de faire recruter une des chercheurs de l'équipe dans un EPST.
- Le charisme du chef d'équipe, qui après avoir dirigé une unité INSERM pendant quelques années à Bichat a développé le centre au sein de Necker en regroupant des équipes complémentaires malgré des domaines d'investigation quelque peu différents. Ceci a permis notamment la mise en place d'outils communs comme la plate-forme protéomique et celle de maintien et de manipulation de souris, comme les souris transgéniques. D'autres suivront. Le chef d'équipe travaille, outre ses fonctions hospitalières, dans un domaine primordial qui est celui du métabolisme du phosphate dans divers organes notamment au niveau du rein. Cela lui a valu d'être plusieurs fois invités dans des congrès internationaux et autres, et l'importance de ses travaux est clairement mise en avant par les publications émanant du groupe, qui le rend tout à fait compétitif au niveau international.

Points à améliorer :

- Beaucoup de modèles de souris transgéniques pour l'effectif. A nuancer par le fait que beaucoup des modèles ont été acquis récemment et donc des résultats devraient être obtenus prochainement.
- Trop peu d'HDR.
- Politique d'attractivité pas assez développée, mais qui est une critique globale du centre. A nuancer cependant par la « jeunesse » du centre qui a néanmoins le désir de développer une telle politique.
- Valorisation des résultats qui mériteraient davantage d'attention notamment au vu des brevets déposés par certaines autres équipes du centre.

Recommandations :

L'équipe devrait limiter le nombre de modèles de souris transgéniques développés afin de centrer sur quelques modèles et d'approfondir et d'accélérer la mise en évidence des phénotypes.

Nom de l'équipe : Homéostasie du phosphate

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	A

**Equipe: Implication des hormones de la famille PRL/GH dans les processus tumoraux**

L'équipe est composée d'un chercheur statutaire (DR2 INSERM), de quatre chercheurs HU ou H, de 2 ITA (dont 1 sous contrat), de 4 post-doctorants (dont deux financés par l'industrie) et de 3 doctorants. Le thème principal de l'équipe est l'étude du rôle physiopathologique de la prolactine et de GH, à travers l'étude approfondie du récepteur de la prolactine (PRLR) et de ses ligands. Les questions abordées sont : physiopathologiques (rôle dans la carcinogenèse, notamment mammaire), moléculaires (mécanismes de l'activation du récepteur PRL) et thérapeutiques (développement d'antagonistes du récepteur PRL). Le travail de l'équipe a donné lieu à des faits nouveaux, comme la mise en évidence de variants de PRLR dans certaines pathologies mammaires (mutants pathogènes ou polymorphismes ?). Il existe une expertise reconnue dans le domaine de l'étude de PRLR, concrétisée par de nombreuses publications dans des revues de bonne ou très bonne qualité, des



conférences invitées. Une des caractéristiques de l'équipe est un effort de valorisation très important et ses liens avec le monde industriel (4 brevets dont certains exploités, contrats de longue durée avec l'industrie, financement de post-doctorants et techniciens par l'industrie ...). Le groupe a produit 23 publications, le plus souvent dans des revues de spécialités de bon ou très bon niveau (JCEM ...) ou dans des revues généralistes de très bon niveau (JBC, PNAS). Une trentaine de conférences invitées par les membres de l'équipe. Contrats industriels.

Points forts :

- linéarité et cohérence de l'activité de recherche et des projets qui en découlent
- qualité des collaborations
- effort de valorisation et relations avec l'industrie
- qualité de l'interface et du transfert vers la pathologie humaine (intégration de chercheurs HU, accès à des cohortes de patients, mise au point d'outils diagnostiques ...)
- expertise reconnue dans le domaine

Points faibles :

- stratégies adoptées pour certains projets (développement d'antagonistes de PRLR, analyse de la signification des variants de PRLR en pathologie)
- prise de risque limitée

Recommandations :

- renforcer les collaborations avec d'autres équipes du centre
- développer des collaborations avec des équipes apportant des compétences complémentaires, notamment en génétique clinique
- attirer et recruter de jeunes chercheurs

Nom de l'équipe : Implication des hormones de la famille PRL/GH dans les processus tumoraux

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	A	A	B

**Equipe: Pathogenèse des hépatites virales B et immunothérapie**

L'équipe repose sur 5 chercheurs (3,2 équivalents temps plein), dont 2 directeurs de recherche INSERM et 2 bi-appartenants MCU-PH ; 5 ITA, 2 post-doctorants, 5 doctorants. La thématique de recherche s'articule autour de deux axes, d'une part l'étude des protéines HBx et HBSP et de leurs implications dans la pathogénèse et la carcinogénèse de l'hépatite B chronique, d'autre part l'étude des réponses immunes au cours de l'infection chronique ou de protocoles vaccinaux originaux. La production scientifique de cette équipe, par rapport à son effectif, est correcte avec plusieurs publications récentes dans J. Virology, journal de référence pour la virologie, et Hepatology, journal de référence pour l'hépatologie. L'approche immunologique est originale comme en témoignent, entre autres, le dépôt de plusieurs brevets et la renommée internationale des travaux



du laboratoire. La dynamique du laboratoire se traduit par l'encadrement de plusieurs thésards et le recrutement de post-doctorants (actuellement, 1 post-doctorant).

Points forts :

- L'approche vaccinale et l'étude des réponses immunes sont des thématiques originales et novatrices au niveau international. Le lien existant avec des équipes cliniques très actives et la capacité à élaborer des protocoles thérapeutiques ont été particulièrement appréciés.
- L'approche scientifique reposant sur une transversalité allant de l'étude de protéines peu étudiées du VHB vers la réponse immune obtenue après immunisation au moyen de nouvelles approches vaccinales, paraît bien exploitée au sein de l'équipe.
- La thématique autour de la protéine HBSP est originale et peu explorée au niveau international. L'expertise de l'équipe sur le VHB est largement reconnue et doit être soutenue car peu d'équipes travaillent dans ce domaine.

Points faibles :

- Le travail centré sur la protéine HBx et son rôle dans la carcinogénèse semble moins pertinent et moins en cohérence avec la thématique générale de l'équipe. Même si la difficulté de l'étude de l'hépatite B tient en partie à l'absence de modèles animaux pertinents et simples, l'utilisation de modèles transgéniques complexes et leur relevance par rapport à la pathologie humaine sont éventuellement discutables.
- La répartition de l'équipe dans des locaux physiquement éloignés et répartis sur deux sites peut se révéler être un handicap, en ne favorisant pas les interactions régulières entre les chercheurs. De plus, les liens avec les thématiques des autres équipes du centre de recherche n'ont pas été clairement perçus au cours de la visite.

En somme, l'originalité de l'équipe repose sur une transversalité exemplaire et la pertinence des travaux immunologiques. Le projet portant sur l'étude de la protéine HBx est plus discutable en particulier sur le plan de la carcinogénèse et par rapport aux thématiques du centre de recherche. L'éclatement de l'équipe sur deux sites semble également préjudiciable pour la cohésion du groupe.

Nom de l'équipe : Pathogénèse des hépatites virales B et immunothérapie

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A	B

**Equipe: Contrôle de la croissance cellulaire par les kinases Akt et S6K**

L'équipe « Cell growth control by Nutriments » s'est développée sur le site de Necker dans le cadre d'un contrat INSERM « Avenir » (2002-2007) au sein de l'unité dirigée par le directeur du centre, puis de l'unité U 755 / Centre de Recherche croissance et signalisation (U845). L'équipe est actuellement composée d'un seul chercheur permanent (DR2 Inserm), 1 ITA Inserm (+ 1ITA sous contrat), 2 post-doctorants et 1 doctorant. 3 nouveaux post-doctorants supplémentaires, déjà identifiés, rejoindront l'équipe en Mars 2009 dans le cadre de la labellisation de l'équipe par l'ERC. Au cours des 4 dernières années, l'équipe a encadré 4 thèses, dont une en



cours qui ont toutes donné lieu à des publications internationales de haut niveau. L'équipe accueille ou a accueilli ces dernières années 5 post-doctorants ou chercheurs invités.

#### *Travaux / projets :*

Les voies de signalisations PTEN / PI3K / mTor / mTorc1,2/AKT1,2 / S6K contrôlent la croissance et la survie cellulaire et sont modulées par de nombreux facteurs de croissance et nutriments. Des altérations de ces voies sont observées dans différents cancers et maladies métaboliques. Les travaux et projets de l'équipe portent sur l'étude du rôle physiologique et physiopathologique de ces voies de signalisation m/Tor/AKT/S6K à l'aide de souris génétiquement modifiées (KO constitutifs ou inductibles) au niveau des gènes codant pour les différents acteurs de ces voies. Ces travaux très élégants, publiés ou en cours, ont notamment permis de confirmer de façon non-équivoque l'impact de plusieurs acteurs de ces cascades de signalisation sur la tumorigénèse hépatique et pancréatique chez la souris. L'étape suivante de ce premier projet vise notamment à explorer le rôle de cette voie de signalisation dans les changements métaboliques globaux observés dans les cellules cancéreuses; un domaine de recherche pertinent et d'avenir en cancérologie. Parallèlement, cette équipe a mis en évidence l'importance insoupçonnée de cette voie de signalisation dans le contrôle des complexes dystrophines et l'homéostasie des tissus musculaires squelettiques. L'apparition d'atrophies ou de dystrophies musculaires chez les animaux KO pour les acteurs de cette voie mTOR/S6K, suggère pour la première fois que des altérations de cette cascade de signalisation pourraient être impliquées dans certaines myopathies humaines. Indéniablement, cette découverte expérimentale importante ouvre un nouveau champ de recherche sur les myopathies. Des collaborations pertinentes ont été établies pour tester cette hypothèse de travail très excitante sur les collections de biopsies musculaires organisées par les départements de génétique de Necker, Cochin et de la Pitié Salpêtrière. Enfin, ces études ont permis à cette équipe d'acquérir une excellente expertise des voies métaboliques énergétiques et du processus de contrôle de la taille/croissance cellulaire dans un contexte physiologique, illustrée notamment par des découvertes intéressantes dans ce domaine démontrant le rôle essentiel de la kinase S6K sur les voies de production d'AMP et d'ATP et dans la sensibilité des cellules à l'environnement nutritionnel. Les travaux en cours et proposés sur ce sujet sont remarquables car ils permettent d'interpréter les résultats des études moléculaires sur ces voies de signalisations métaboliques dans un contexte physiologique pertinent, c.a.d celui de l'organe ou celui de l'animal entier.

Au total, les travaux publiés par cette petite équipe constituent un ensemble remarquable, reconnu au niveau international et publié de façon régulière depuis 2004 dans les meilleurs journaux (Nat cell Biol, PNAS, J Clin Invest., Cell metabolism, Am.J. Physiol, Mol Cell Biol). Le responsable d'équipe a participé en tant qu'orateur invité, voir en tant que co-organisateur, aux congrès les plus prestigieux du domaine. L'équipe a obtenu de très nombreux contrats de recherche académiques nationaux et internationaux (Avenir Inserm, ANR blanc et thématique, labellisation FRM, Fondation Schlumberger, Juvenile Diabete foundation, Ligue contre le cancer, Europe) et va recevoir le label de l'ERC à partir de 2009. Cette distinction devrait permettre le développement de cette jeune équipe au cours du prochain quadriennal, notamment en lui assurant de pouvoir recruter plusieurs post-doctorants de hauts niveaux dès 2009.

Le responsable de l'équipe s'est également fortement impliqué dans le développement d'une plateforme de transfert de gènes par vecteurs viraux sur le site de Necker.

#### Points forts :

- Complémentarité rare des approches expérimentales et des compétences dans le domaine de la signalisation, de la génétique et de la physiologie animale, permettant une approche multidisciplinaire du sujet de recherche.
- Dynamisme, créativité et productivité de l'équipe dans plusieurs domaines de recherche d'avenir.
- Reconnaissance internationale croissante.

#### Recommandations :

- Recruter un chercheur permanent supplémentaire pour stabiliser l'équipe dans les prochaines années. Tenter d'attirer des cliniciens à l'organigramme de l'équipe.
- Augmenter le niveau de collaboration avec d'autres équipes du centre, notamment celle travaillant sur le développement normal et la pathologie des organes endocrines qui possède des modèles biologiques et des expertises complémentaires.



Nom de l'équipe : Contrôle de la croissance cellulaire par les kinases Akt et S6K

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A+	A+

#### Equipe: Développement normal et pathologie des organes endocrines

This research team is composed of 1DR1, 1CR1, 1CR2, 1 PUPH (30%), 6 post-docs, 5 PhD students, 1 M2 and 3 technicians. The main research goal of this team is to define mechanisms and signals controlling pancreatic progenitor cell proliferation and differentiation to generate beta cells. This team is highly regarded in the field of pancreas development. With the use of embryonic pancreatic rudiments, this group has developed an extremely useful in vitro model system, where both endocrine and acinar cells can recapitulate, with a great similarity, pancreatic developmental processes. It was shown that i) the mesenchyme increases the beta cell population by activating the proliferation of early pancreatic progenitors, an effect that can be mimicked by FGF10; ii) glucose plays an important role in controlling both alpha and beta cell development; iii) oxygen enhances the differentiation of pancreatic progenitors (PDX-1+) into endocrine progenitors (Ngn3+), with subsequent increase in beta cell mass; iv) inhibition of a subset of epigenetic regulators, the histone deacetylases, promotes the Ngn3+ pro-endocrine lineage. In addition, exciting functional immortalized human beta cell lines have been developed from fetal pancreatic tissues expressing the floxed SV40TA<sub>g</sub> and telomerase genes under the control of the insulin promoter followed by an excision step with Cre recombinase.

As no human beta cell lines are currently available, these lines provide a valuable tool for future research in the field. The proposed research plan involves the continued use of this model to further investigate the cellular and molecular mechanisms that regulate beta cell development. The research developed in this group is very original, clearly conceived, and highly promising. During the last funding period the team has provided a long publication list reflecting many collaborative projects, with several publications in highly ranked journals. Many aspects of the work have led to the issue of 5 patents and to a spin-off company: EndoCell SARL. In collaboration, they created another start-up company (Ammtek). The scientific policy in the lab seems dynamic, with the recruitment and promotion of young scientists. The group is also well financially supported by competitive national and international agencies (EU, JDRF and NIH/NIDDK). In summary, this is an outstanding research team, considered among the best in the field and internationally competitive at a very high level, well-funded and productive, with excellent record of publications.

Nom de l'équipe : Développement normal et pathologie des organes endocrines

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A+	A+	A+	A+	A+



## Equipe: Mécanismes et stratégies thérapeutiques des néphropathies chroniques

Le groupe est constitué par 5 chercheurs (2 HU, 3 EPST), 6 doctorants et 2 ITA.

### Analyse de l'équipe et du projet

La thématique de cette équipe est centrée sur l'identification des mécanismes cellulaires et moléculaires à l'origine de la progression des lésions rénales, quelle qu'en soit l'origine, vers l'insuffisance rénale terminale, l'hémodialyse itérative ou la transplantation. Les résultats obtenus ces dernières années ont été publiés dans les meilleurs journaux généralistes (Nature Med, J Clin Invest,...). Depuis 2005, les publications émanent principalement des cliniciens et rapportent des études fondamentales sur la polykystose ou des études cliniques. L'absence de publications sur le thème de la « progression » est expliquée par le choix de stratégies lourdes, qui ont finalement permis d'identifier les éléments successifs d'une voie de signalisation qui implique le facteur de transcription Mitf-A dont l'inhibition conduit à la surexpression du TGF- $\beta$ , l'engagement du récepteur EGF-R, la génération de Lcn2 et la prolifération cellulaire. Trois papiers rapportant ces résultats sont soumis actuellement : 1 en collaboration égale avec un autre groupe dans Nature Med (en révision « favorable »), 1 dans J Clin Invest en révision, et 1 à soumettre dans Nature Med. Le devenir de ces manuscrits soumis est à suivre. Le projet de recherches reprend les mêmes thèmes auxquels s'ajoute une recherche translationnelle pour identifier l'importance de la voie de signalisation EGF-R dans la progression des lésions rénales chez l'homme (cohorte NEPHROTEST). La présentation de ce projet, très important potentiellement pour identifier de nouveaux biomarqueurs et de nouvelles cibles thérapeutiques, était très intéressante et dynamique, même si plus de précisions auraient pu être données sur les populations de cellules impliquées dans le rein. En termes de management, la venue prochaine d'un chercheur senior traduit l'attractivité de l'équipe, même si celle-ci devrait se traduire aussi par le recrutement de jeunes chercheurs. En termes de ressources humaines, les caractéristiques de cette équipe sont la présence de 3 (et donc bientôt 4) chercheurs statutaires pour l'encadrement, et de 3 cliniciens pour le lien avec les services cliniques et donc l'activité translationnelle. En termes de communication, le groupe a une très bonne visibilité du groupe, et de son leader en particulier, pour le thème de la progression des lésions rénales vers l'insuffisance rénale terminale.

Nom de l'équipe : Mécanismes et stratégies thérapeutiques des néphropathies chroniques

Note de l'équipe	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
B	B	B	A	A

## 5 • Analyse de la vie du centre

— En termes de management :

Management efficace; le charisme des deux directeurs a réussi à créer une dynamique très productive et à susciter un consensus autour du concept du centre.

— En termes de ressources humaines :

Une des équipes constitutives a décidé de quitter le centre pour des raisons de regroupement thématique.



Un seul jeune chercheur a été recruté au cours des deux dernières années. Il n'existe apparemment pas pour l'instant de politique active de recrutement et de soutien, notamment pour attirer des compétences complémentaires de celles déjà existantes. Une tentative de recrutement lors de la création du centre a échoué devant la commission Avenir. La réalisation d'un appel d'offres pour accueillir des équipes extérieures est prévue pour accompagner la relocalisation des équipes du centre après la phase de restructuration prévue incessamment.

— En termes de communication :

Animation scientifique interne d'excellente qualité. Participation de plusieurs équipes du centre à des réseaux nationaux et internationaux. Organisation de conférences internationales (Gordon conference).

A rappeler l'investissement personnel considérable du directeur du centre dans la communication scientifique.

## 6 • Conclusions

— Points forts :

Excellent management, ayant suscité une vraie dynamique et une adhésion globale des différents personnels au concept de centre

Mise en place d'une gouvernance efficace

Création et développement de plates-formes technologiques performantes, répondant aux besoins des personnels du centre et attractives vis-à-vis de l'extérieur

Animation scientifique interne de qualité, manifestement bien perçue par les membres des équipes du centre

Visibilité de plusieurs équipes du centre (niveau de production scientifique, importance des contrats obtenus et de l'effort de valorisation, insertion dans des réseaux nationaux et européens)

— Points à améliorer :

Interactions scientifiques entre les équipes

Attractivité vis-à-vis d'équipes extérieures et soutien aux jeunes chercheurs

— Recommandations :

Stimuler le développement de projets transversaux, impliquant des personnels d'équipes différentes

Mettre en place une politique active de recrutement et de soutien à de jeunes chercheurs et une politique d'accueil de nouvelles équipes performantes

Renforcer les compétences et/ou les collaborations dans certains domaines (par exemple, applications de la protéomique, génétique clinique ...)

Continuer l'effort de structuration des plates-formes communes, et notamment des animaleries.

Par ailleurs, le comité tient à souligner deux éléments importants qui contribuent à expliquer certains points à améliorer :

- le fait que l'évaluation s'effectue à 2 ans seulement, ce qui ne permet pas d'apprécier l'évolution sur le long terme et doit amener à souligner la qualité de la dynamique d'ores et déjà enclenchée.

- les handicaps liés à la nécessaire restructuration du site Necker : à ce propos, on ne peut qu'insister auprès des tutelles pour que soient privilégiées les solutions les plus simples et les plus efficaces de relocalisation pour





permettre aux équipes de continuer leur activité durant cette période, pour maintenir leur attractivité et pour limiter les conséquences sur la poursuite du développement et de la structuration du centre.

Note de l'unité	Qualité scientifique et production	Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement	Stratégie, gouvernance et vie du laboratoire	Appréciation du projet
A	A	B	A	A

*Le Président*  
Axel KAHN

Paris, le 14 avril 2009

DRED 09/n° 157

**Monsieur Pierre GLORIEUX**  
**Directeur de la section des unités de l'AERES**  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

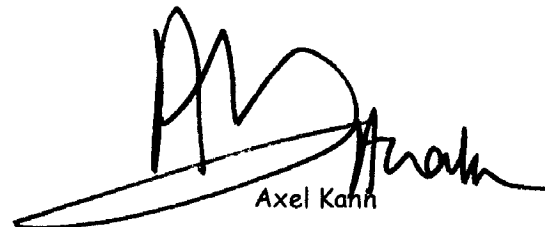
Monsieur le Directeur,

Je vous remercie pour l'envoi du rapport du comité de visite concernant l'unité « **UMR-S 845 Centre de recherche Croissance et signalisation** » rattaché à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas à ce stade de commentaire particulier de la part de l'Université qui en tiendra le plus grand compte lors de la concertation à venir avec l'INSERM.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'expression de ma meilleure considération.

Le Président de l'Université

  
Axel Kahn

## Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation

### I - Analyse globale de l'Unité, de son évolution et de son positionnement local, régional et européen

#### Points à améliorer :

Interactions scientifiques entre les équipes

Attractivité vis-à-vis d'équipes extérieures et soutien aux jeunes chercheurs

#### Recommandations :

Stimuler le développement de projets transversaux, impliquant des personnels d'équipes différentes.

Mettre en place une politique active de recrutement et de soutien à de jeunes chercheurs et une politique d'accueil de nouvelles équipes performantes

#### Réponse :

*Comme cela a été noté par les Experts, que nous remercions pour la qualité de l'évaluation, le Centre de Recherche est une structure **jeune**, créée il y a 2 ans.*

*Stimuler les interactions scientifiques entre les équipes et faire émerger des projets communs a été d'emblée un objectif prioritaire. C'est la raison pour laquelle nous avons défini une stratégie en plusieurs étapes : la première était de connaître très en détail les sujets de recherche de chaque équipe, au travers des deux réunions hebdomadaires (lundi et vendredi) de rencontres scientifiques ; la deuxième, dans laquelle nous sommes maintenant bien engagés, est d'identifier des axes communs d'intérêt scientifique et stratégique et d'explorer quelques pistes de recherche en commun ; la troisième, qui débute, est la réponse commune à des appels d'offre.*

*Depuis la création du Centre, 2 articles communs à plusieurs équipes ont été publiés et un contrat ANR commun à 2 équipes a été obtenu. C'est un premier pas qui doit évidemment être poursuivi et amplifié.*

*Des candidatures de jeunes chercheurs sont en cours et nous escomptons un recrutement dès cette année.*

*L'attractivité vis-à-vis d'équipes extérieures est, comme cela a été souligné, liée en partie aux difficultés immobilières transitoires. Cet aspect a été pris à bras le corps et nos efforts visant à maintenir la cohésion du Centre, dans toute la mesure du possible **sur le site Necker**, commence à porter ses fruits. Pour cela, l'implication du Directeur du Centre dans l'IFR et dans les instances universitaires (conseil scientifique) est indispensable et cela a été mis en œuvre.*

## II - Analyse équipe par équipe et par projet

### Equipe n° 1 : Cible des hormones peptidiques régulant la fertilité

#### Commentaires :

*Notre projet divisé en deux axes comporte un volet « métabolisme ». Celui-ci est remarquablement innovant surtout depuis la publication récente rapportant l'impact de la prolactine dans la prolifération des cellules beta pancréatiques (humaines et murines). Cet axe est fortement développé et sera renforcé à l'avenir par une collaboration, encore à l'étape de réflexion commune, avec l'équipe n° 7 spécialiste du centre de recherche. Même si le modèle animal est notre outil de choix actuellement, ce projet néanmoins fait preuve d'une prise de risque évidente.*

*Le nombre de projets n'est pas important comme cela est souligné, mais se résume à deux projets essentiels. Dans le premier axe concernant la fertilité et par souci de concision, le projet concernant le développement des techniques de transplantation ovarienne après cryoconservation n'a pas été présenté. Néanmoins, il devient maintenant prioritaire avec son application à un modèle mammifère (brebis) plus proche de la physiologie humaine et pour lequel un financement (Agence de Biomédecine) vient d'être acquis.*

*Le manque de pertinence évoqué sur le rôle de la prolactine dans le contrôle de la fertilité humaine a probablement été mal compris. Il est évident que le rôle de la prolactine concerne l'axe hypothalamo-hypophysaire. Notre projet vise à disséquer et à mieux comprendre les étapes de la folliculogenèse. En effet, c'est grâce à la mise en place et à la génération de modèles animaux que la connaissance et l'identification des gènes impliqués dans le développement et le contrôle ovarien, représentant une priorité médicale, que nous améliorerons nos connaissances sur l'infertilité et son traitement, mais aussi que de nouvelles méthodes contraceptives seront conçues. A cet égard, le modèle d'insuffisance ovarienne prématurée est une des clefs essentielles pour résoudre ces questions.*

*En conclusion, nous souhaitons explorer de nouvelles interactions avec d'autres équipes et même si cela n'est pas apparu clairement, une publication avec une équipe du centre (équipe 5) met en lumière une collaboration effective.*

### Equipe n° 2 : Régulation du transport anionique transépithélial

#### Point à améliorer :

*Aspect très descriptif des projets de protéomique et de lipidomique, qui mériterait d'être contrebalancé dans le cadre d'une stratégie plus globale la collaboration*

#### Réponse :

*Dans l'objectif de développer l'étude de la **biologie des systèmes**, une politique scientifique de collaboration avec des spécialistes est établie. Il s'agit de Florence d'Alché-Buc (Université d'Evry), J-P Jais Université Paris Descartes (biostatisticiens), P. Zielenkiewicz (Académie de Science Varsovie, bio-informaticien) et Benno Schwikowski (Laboratoire Biologie de Systèmes, Institut Pasteur). Un projet de thèse avec Florence d'Alché-Buc a été déposé à l'Université d'Evry (co-encadrement avec A. Edelman). **Pour analyser au plan interdisciplinaire les résultats de protéomique et lipidomique.***

**Point à améliorer :**

Manque de réflexion sur les stratégies de validation des candidats potentiels qui pourraient être identifiés par les approches descriptives et d'une façon plus générale, sur les pistes de renouvellement de la thématique poursuivie, notamment autour de CFTR, domaine très compétitif et très étudié

**Réponse :**

*La validation des candidats potentiels repose essentiellement sur des **approches d'interaction moléculaire directe et des approches d'interaction fonctionnelle**. Le renouvellement thématique à moyen terme devrait découler des sujets novateurs que nous initiions.*

**Recommandation :**

Se rapprocher d'équipes déjà expertes en matière de stress oxydant/inflammation et protéomique différentielle

**Réponse :**

*Nous poursuivrons notre politique de collaboration avec les meilleurs spécialistes de ces domaines sur des travaux dont notre équipe est le promoteur (D Ricquier , stress oxydant (CNRS UMR8147), L Touqui, inflammation (INSERM U874, Institut Pasteur). Le 1<sup>er</sup> travail issu de cette collaboration est soumis à la publication.*

**Recommandation :**

Bien poser les questions scientifiques qui alimentent les développements technologiques dont l'équipe est le promoteur et définir clairement les stratégies qui permettront de les aborder

**Réponse :**

Nos développements technologiques sont directement inspirés par la nature de la mucoviscidose une maladie multifactorielle, avec des phénotypes variables. **Notre hypothèse**, acceptée par la communauté internationale, est que la perturbation de l'interactome de CFTR est à l'origine des différents phénotypes. **Les technologies développées peuvent être appliquées à d'autres pathologies.**

**Equipe n° 3 : Homéostasie du phosphate**

**Points à améliorer :**

Beaucoup de modèles de souris transgéniques pour l'effectif. A nuancer par le fait que beaucoup des modèles ont été acquis récemment et donc des résultats devraient être obtenus prochainement.

**Recommandation :**

L'équipe devrait limiter le nombre de modèles de souris transgéniques développés afin de centrer sur quelques modèles et d'approfondir et d'accélérer la mise en évidence des phénotypes.

**Réponse :**

Les seules lignées actuellement étudiées concernent le KO de PiT1. Trois lignées sont pour cela nécessaires :

Des hétérozygotes PiT1<sup>+/-</sup> pour générer des homozygotes PiT1<sup>-/-</sup> et en étudier le phénotype léthal. Cette étude est en cours d'achèvement et c'est à partir de ces souris que des MEF PiT1<sup>-/-</sup> sont produits, indispensables pour étudier les fonctions cellulaires de PiT1 autres que celles liées à l'activité de transport de phosphate (signalisation et prolifération).

Des souris dont le gène de PiT1 est floxé et qui serviront, progressivement, à générer des KO tissu-spécifiques et conditionnels. Ces croisements seront effectués avec des souris Cre déjà disponibles sur le site ou dans les laboratoires avec lesquels nous collaborons.

Des souris porteuses d'une mutation hypomorphe de PiT1 permettant d'étudier le phénotype lié à la diminution d'expression de PiT1 dans des conditions de viabilité correctes.

Notre priorité, comme cela a été souligné par les experts, est d'accélérer la caractérisation du phénotype de ces animaux.

#### **Equipe n° 4 : Implication des hormones de la famille PRL/GH dans les processus tumoraux**

##### **Points faibles :**

Stratégies adoptées pour certains projets (développement d'antagonistes de PRLR, analyse de la signification des variants de PRLR en pathologie)

Prise de risque limitée

##### **Réponse :**

***Nous ne partageons pas les réserves émises quant à nos choix stratégiques :***

***Le développement d'antagonistes du PRLR repose sur trois observations : i) les molécules thérapeutiques ciblant les récepteurs de cytokines sont toutes issues du ligand naturel plus ou moins modifié (EPO, interférons, GH, ..), ii) le développement de "petites molécules" (de novo, criblage) s'est jusqu'ici avéré infructueux pour cette famille de récepteurs, iii) le PRLR étant un très mauvais immunogène, une stratégie "anticorps" nous paraît peu judicieuse. La stratégie que nous suivons est celle qui a permis au Pegvisomant (antagoniste GHR) d'arriver sur le marché en 2003. Tant que nous n'aurons pas obtenu les preuves de concept avec nos antagonistes actuels, toute autre stratégie serait une prise de risque injustifiée.***

*Nous avons identifié le premier variant gain-de-fonction du PRLR (PNAS 2008) dans une pathologie rare, la polyadénomatose mammaire. Ce travail a été mené en concertation étroite avec deux généticiens, Florent Soubrier (Pitié Salpêtrière, qui a mis à notre disposition une banque d'ADN de témoins), et Stanislas Lyonnet (généticien clinique, Necker). Pour poursuivre notre démarche et mieux définir la **signification de ce variant en pathologie humaine**, nous avons entamé un programme de recherche clinique qui impliquera >800 patients et témoins présentant (ou non) diverses pathologies tumorales mammaires (dont le cancer), afin de définir la prévalence de ce variant. C'est un projet qu'il est nécessaire d'entreprendre tant les conséquences cliniques (définition de sous-groupes particuliers de patientes) peuvent devenir importantes. Notre stratégie a été validée par l'attribution d'un financement Pasteur-DRC de l'APHP en 2008.*

***Nous pensons au contraire que nos projets comportent une part de risque réelle :***

*Depuis 20 ans les travaux sur la tumorigenèse mammaire, qu'ils soient cliniques, épidémiologiques ou fondamentaux, se sont majoritairement orientés sur l'implication des stéroïdes, et plus récemment, certains facteurs de croissance (Her-2/Neu). Les quelques*

essais cliniques utilisant la dopamine s'étant avérés peu prometteurs, **l'implication de la PRL en tumorigenèse** est une notion qui a encore du mal à passer la frontière entre la recherche et la clinique. Dans ce contexte, notre démarche globale se veut originale et intrinsèquement porteuse d'une prise de risque car allant à l'encontre de certains dogmes établis.

Aucune mutation du récepteur PRL n'ayant été identifiée à ce jour dans le cancer du sein, la **recherche de variants fonctionnels** dans une population homogène de patientes présentant une seule et même pathologie bénigne était une réelle prise de risque, d'ailleurs reconnue lors de l'attribution de notre PHRC régional en 2003. Notre pari s'est révélé fructueux, ce qui n'enlève rien au challenge initial.

La **structure tridimensionnelle** d'aucun **récepteur membranaire entier** (ou de son domaine cytoplasmique) n'a pu être déterminée expérimentalement à ce jour. Ce projet mené sur le récepteur PRL, et soutenu par un financement ANR-PCV, est sans doute notre projet le plus risqué.

### Recommandations :

Renforcer les collaborations avec d'autres équipes du centre

Développer des collaborations avec des équipes apportant des compétences complémentaires, notamment en génétique clinique

Attirer et recruter de jeunes chercheurs

### Réponse :

Une **collaboration** effective concernant le rôle de la PRL dans la prolifération des cellules béta a débuté en 2008 avec l'équipe n° 7 (projet mené par un jeune chercheur en CDD 3-5 ans Inserm). L'expertise des deux équipes dans les domaines PRL et pancréas est parfaitement complémentaire (outils, compétence).

L'équipe soutient un de ses post-doctorants dans une démarche de présentation aux **concours de recrutement** dans les EPST (seul candidat de l'U845 présenté aux concours en 2009).

### Equipe n° 5 : Pathogenèse des hépatites virales B et immunothérapie

#### Point faible :

Le travail centré sur la protéine HBx et son rôle dans la carcinogénèse semble moins pertinent et moins en cohérence avec la thématique générale de l'équipe.

#### Réponse :

Un nombre croissant d'études démontrent, qu'en parallèle à la réponse immunitaire induite lors de l'infection, le VHB joue un rôle direct dans l'évolution de la maladie hépatique vers le carcinome hépatocellulaire. Parmi les protéines du VHB, des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que la protéine HBx serait un cofacteur de l'oncogénèse. Ainsi, notre projet HBx est cohérent avec les thématiques que nous développons.

**Point faible :**

Même si la difficulté de l'étude de l'hépatite B tient en partie à l'absence de modèles animaux pertinents et simples, l'utilisation de modèles transgéniques complexes et leur relevance par rapport à la pathologie humaine sont éventuellement discutables.

*Bien que complexe, le modèle murin avec un foie humanisé est le seul modèle, sur petit animal, susceptible à l'infection par des virus hépatotropes. C'est donc un outil de choix, reconnu internationalement, pour l'étude du rôle direct du VHB sur la pathogenèse, l'identification du récepteur du virus et pour la validation de nouveaux agents antiviraux. Ce modèle n'est développé que par un nombre limité d'équipes dans le monde. Projet financé par le consortium Gates et le pôle de compétitivité MEDICEN.*

**Point faible :**

La répartition de l'équipe dans des locaux physiquement éloignés et répartis sur deux sites peut se révéler être un handicap, en ne favorisant pas les interactions régulières entre les chercheurs.

*Notre volonté a été de créer au sein de notre équipe une synergie aboutissant à un continuum scientifique intégrant les relations virus/hépatocytes et hépatocytes infectés/système immunitaire en les replaçant dans le contexte du malade. En aucun cas la répartition de l'équipe sur deux sites situés à proximité (moins de 10mn à pied) n'est un handicap à nos interactions scientifiques (réunions, discussions, expérimentations).*

**Point faible :**

De plus, les liens avec les thématiques des autres équipes du centre de recherche n'ont pas été clairement perçus au cours de la visite.

*Effectivement, au cours de la visite nous n'avons pu présenter que succinctement nos interactions avec certaines des équipes du centre. Voici quelques exemples d'interactions :*

- Une publication commune avec l'équipe n° 1 sur la caractérisation de l'infertilité des souris homozygote de notre modèle murin avec un foie humanisé.
- Des études sur la modulation de certaines voies de signalisation ainsi que sur l'activation de récepteurs des canaux ioniques ont des approches thématiques communes avec les équipes n° 3 et n° 2..
- Enfin, est actuellement en émergence une thématique commune avec l'équipe n° 3 autour de l'expression du récepteur PiT et de son impact sur la physiopathologie du foie.

**Equipe n° 6 : Contrôle de la croissance cellulaire par les kinases Akt et S6K**

*Pas de commentaire*

**Equipe n° 7 : Développement normal et pathologique des organes endocrines**

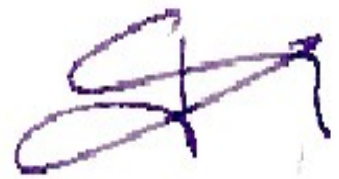
*Pas de commentaire*



**Equipe n° 8 : Mécanismes et stratégies thérapeutiques des néphropathies chroniques**

*Pas de commentaire*

*Professeur G.Friedlander*

A handwritten signature in purple ink, consisting of stylized, overlapping loops and lines, likely representing the initials 'GF'.