



HAL
open science

INSTITUT COCHIN Génétique et développement

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. INSTITUT COCHIN Génétique et développement. 2009, Université Paris Descartes. hceres-02032272

HAL Id: hceres-02032272

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032272>

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 :

Département Génétique et Développement
de l'Institut Cochin
Université Paris 5



mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Département Génétique et Développement
de l'Institut Cochin
Université Paris 5



Le Président
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

mars 2009



Rapport d'évaluation

L'Unité de recherche :

Département : Génétique et Développement

Label demandé :

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Pierre-Olivier COURAUD

Directeur du département : M. Daniel VAIMAN

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

CNRS

Dates de la visite :

8, 9, 10 décembre 2008



Membres du comité d'évaluation

Président :

M. Stefano SCHIAFFINO (Padoue, Italie)

Experts :

M. René HABERT (Chatenay-Malabry)

M. Fatiha NOTHIAS (Paris)

Mme Nicole DEGLON (Saclay)

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

M. Daniel METZGER, INSERM CSS representative

M. Philippe JONVEAUX, CNU representative

M. Lucas WALTZER, CoNRS representative

Observateurs

Délégué scientifique de l'AERES :

M. Pascal FERRE

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

Mme Marie-Claude LABASTIE, Université Paris 5

Représentants des organismes tutelles de l'unité :

Mme Chantal LASSERRE, INSERM

Mme Evelyne JOUVIN-MARCHE, CNRS



Rapport d'évaluation

1 • Présentation succincte du département

Le département compte 8 équipes représentant 18 enseignants-chercheurs, 24 chercheurs, 22 ingénieurs et techniciens, 27 doctorants et 10 post-doctorants.

Les équipes qui composent le département sont les suivantes (Le numéro indiqué correspond au numéro indiqué dans l'organigramme de l'Institut Cochin, EC: enseignant-chercheur; C: chercheurs; ITA: Ingénieurs, techniciens, administratifs; Doc: doctorants; Post-Doc: post-doctorants) :

- 20- Development and neuronal migration (1 C, 2 ITA, , 2 Post-docs)
- 21- Therapeutic strategies for lysosomal diseases (2 EC, 3 C, 1,3 ITA, 2 Doc, 1 Post-doc).
- 22- Genetics and physiopathology of neurodevelopmental and neuromuscular disorders (4 EC, 2 C, 3 ITA, 5 Doc, 3 Post-doc)
- 23- Genetics and molecular pathology of inflammatory diseases (7EC, 1 C, 2,5 ITA, 3 Doc)
- 24- Rho GTPase, development, physiopathology (3 C, 2 ITA, 4 Doc)
- 25- Genetics, development and physiology of striated muscles (1 EC, 6 C, 4 ITA, 3 Doc, 3 Post-doc)
- 26- Differentiation of epithelial cells (3 C, 2 ITA, 2 Doc, 1 Post-doc)
- 27- Genomics and epigenetics of infertility and placental diseases (4EC, 5 C, 5,5 ITA, 8 Doc)

2 • Déroulement de l'évaluation

L'évaluation des 8 équipes du département "Endocrinologie, Métabolisme, Cancer" s'est déroulée sur deux jours et demi. La visite a été préparée par le directeur de l'Institut Cochin en concertation avec le président du comité de visite et le représentant de l'AERES. La documentation, très informative, a été envoyée au comité de visite suffisamment à l'avance pour permettre une analyse détaillée. Il faut souligner les gros efforts d'organisation réalisés par tous les membres de l'Institut Cochin pour que la visite se déroule de façon harmonieuse et efficace. Le directeur de l'Institut Cochin a présenté l'historique, la structure et les grandes orientations de l'Institut puis le directeur du département a présenté les équipes et leur évolution au cours du dernier quadriennal ainsi que les perspectives de restructuration pour le nouveau quadriennal, les interactions entre les différentes équipes et la politique du département. Chaque équipe a ensuite présenté son bilan et ses perspectives et a été amenée au cours de longues discussions à répondre aux questions du comité. Le comité a reçu les ITA/IATOS, puis les étudiants et post-doctorants du département. Une discussion finale du comité lors de la dernière matinée a permis de finaliser les appréciations concernant chaque équipe. Les présents rapports ont été rédigés par le président de comité avec l'aide et l'accord des membres du comité de visite.

Le programme de la visite était commun la première demie-journée aux départements "Endocrinologie Métabolisme Cancer" et "Génétique et Développement" :



<p>GENETIQUE & DEVELOPPEMENT et ENDOCRINOLOGIE, METABOLISME, CANCER 8-9-10 december 2008</p>	
Lundi 8 décembre	
09 :00	Welcome
09 :30	Meeting of the committee
10 :30	Presentation of the Institute
11 :30	Presentation of the department GD
11 :50	Presentation of the department EMC
12 :10	Lunch

<p>GENETIQUE & DEVELOPPEMENT 8-9-10 décembre 2008</p>		
Lundi 8 décembre		
14 :15	15 :45	Equipe 23
16 :00	17:30	Equipe 22
17 :45	18:45	Equipe 21

Mardi 9 décembre	
09 :00 10 :30	Equipe 26
10 :45 11 :45	Equipe 20
12 :00 13 :30	Equipe 25
13 :45	Déjeuner
14 :45 16:15	Equipe 24
16 :30 18 :00	Equipe 27
18 :15	Fin des auditions

Mercredi 10 décembre	
09 :00	Rencontre avec les ITA
09 :45	Rencontre avec les jeunes chercheurs
10 :30	DELIBERATION A HUIS CLOS
13 :00	Fin de la visite



3 • Analyse globale du Département

La qualité des équipes du département "Génétique et développement" est globalement bonne mais assez hétérogène avec des équipes qui sont clairement en pointe dans leur domaine au niveau international, de bonnes équipes et des équipes de niveau assez modeste. Le comité a noté en général des interactions faibles avec les autres équipes de l'Institut Cochin y compris au sein du département alors que certaines interactions pourraient apporter un plus indéniable à la qualité des recherches. On ne peut qu'encourager le département à favoriser les échanges et les interactions entre les équipes qui le composent. Compte-tenu de l'environnement scientifique et technique, les équipes du département devraient pouvoir pour la plupart accéder à un niveau de reconnaissance et de publications supérieur au niveau actuel.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe 20 : Développement et migration neuronale

C'est une demande de création d'équipe à partir d'un groupe « Avenir » composé d'un chercheur (DR2-INSERM) et d'un IE (INSERM) comme statutaires permanents. A partir de 2009, deux statutaires (CR1-INSERM et AI-CNRS) du département, rejoindront l'équipe. L'activité de recherche antérieure a porté sur une thématique originale pour aborder l'étude des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la migration et la mise en place des neurones précérébelleux et des motoneurons du bulbe rachidien et le guidage axonal vers les cibles appropriées. Par des approches pharmacologiques et génétiques, et le développement de nouveaux modèles in vivo et in vitro, l'équipe a généré des données très intéressantes. En effet, elle a mis en évidence l'implication de la voie de signalisation des Rho-GTPases en réponse à des signaux extracellulaires spécifiques que les neurones rencontrent dans leur parcours de migration, particulièrement en réponse aux molécules de guidage. L'équipe a développé un modèle expérimental in vivo original pour démontrer que le guidage axonal et la translocation nucléaire (nucléokinèse) lors de la migration neuronale, ne sont pas des processus totalement dépendants. La qualité de ce travail est reflétée par une publication majeure dans un journal international de haut niveau (J. Neurosciences) en 2007, deux articles soumis et la soutenance de deux thèses de doctorat. Le projet de recherche découle des résultats antérieurs, et les objectifs sont bien définis et soutenus par des collaborations solides, nationales et internationales.

Points forts :

La thématique est originale et cette jeune équipe a effectué une découverte importante pour l'étude des mécanismes contrôlant le développement du système nerveux.

L'équipe a su mettre en place des collaborations nationales et internationales.

Points à améliorer :

Le projet est très ambitieux. Compte tenu de la petite taille de l'équipe, cela risque d'affecter la qualité de production future.

Les collaborations internes au niveau du département sont faibles.

Recommandations :

Il est recommandé de reconsidérer la réalisation de certains objectifs (exemple : SLA), afin de se focaliser sur les points forts de l'équipe, et ainsi obtenir une meilleure visibilité internationale.

Le renforcement de l'équipe par des doctorants et post-doctorants paraît indispensable pour augmenter la production et la visibilité de l'équipe.



La maîtrise par les membres de l'équipe d'approches fonctionnelles pour l'étude du développement du système nerveux devrait être mise à profit pour établir des collaborations internes fructueuses, notamment dans le domaine de neuropathologies à l'étude dans le Département.

Nom de l'équipe : Développement et migration neuronale

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	B	A

Equipe 21 - "Lysosomal storage diseases and blood-brain barrier"

The project is based on the study of Sandoff disease and is aiming at 1) studying the integrity and permeability of the blood-brain barrier (BBB) in Sandoff disease, 2) delivering viral vector across the BBB (intracarotidal injection after transient opening of the BBB with hyperosmotic component). 3) Comparing AAV and lentiviral vector efficacy to cross the BBB. 4) developing therapeutic strategies based on the use of viral vectors expressing hexosaminidase A and B (intracarotidal injection after transient opening of the BBB with hyperosmotic component or targeting endothelial cells to produce and secrete the enzymes). 5) as alternative approach genetically-modified bone-marrow transplantation will be evaluated similarly to what has been done for metachromatic leukodystrophy. If the proposed work on the blood-brain barrier is of interest and would bring new and important data, the relevance for the proposed program is an open question. Indeed, all CNS gene therapy clinical trials including lysosomal storage diseases are based on direct administration of viral vectors in the brain. A concern of the committee is the limited scientific productivity in terms of number and quality which is not entirely satisfactory (4 publications on the work described in the present proposal). This probably reflects the small size of the group and its isolation within the Institute. The absence of strong collaborations to gather expertises required to develop the proposed cell and gene therapy approach for the treatment of lysosomal diseases represents a limitation. The project is an implementation of strategies which have been developed or are already in the clinic for other lysosomal disorders. In this context the choice of Sandoff disease which requires the expression of two genes is questionable. The recent recruitment (2008) of a CR1 (INSERM) with expertise in cellular and molecular biology and the expertise of one senior member in BBB modeling will reinforce the group. However, the human resources of the group are not completely satisfactory for the proposed project. Experts in basic biology of cell and gene therapy would be essential to develop new therapies of Sandoff disease. Similarly, the financial resources are limited for such a project.

Strong points :

The topic of the research on the development of therapeutic strategies for lysosomal storage disorders has an important clinical impact.

The team has an expertise in the field.

The clinical links of the team should facilitate the transfer of potential therapeutic strategies for these disorders.

Weak points :

The team has a limited international recognition.

The number and quality of publications are not entirely satisfactory.



The originality of the project is limited and the project itself is not very ambitious.

All the expertises necessary for the development of therapeutic strategies based on cell and gene therapy approaches are not represented in the group or through collaborations. As a consequence, the competitiveness of this team is limited.

The financial support is very limited for a pre-clinical program aiming at the development of new therapeutic strategies of Sandoff's disease.

Recommendations :

The committee recommends to strengthen the links with other teams of the Institute and to develop collaborations in order to compensate for the small size of the group.

The team leader must address the feasibility and interest of some parts of the project.

An effort must be made to increase the quantity/quality of the publications.

Nom de l'équipe : Lysosomal storage diseases and blood-brain barrier

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

Equipe 22 - Genetics and physiopathology of neurodevelopmental and neuromuscular disorders

The project of team 22 is aiming at 1) pursuing the identification of genes implicated in sporadic cases of mental retardation and malformations of cortical development. 2) further studying the pathophysiological mechanisms involved in mental retardation resulting from mutations in OPHN1. 3) dissecting the cellular processes underlying Rett syndrome due to mutations in MECP2. and 4) to develop a project on Duchenne muscular dystrophy, with a particular emphasis on the contribution of non-myogenic cells and the role of fibrosis in the pathology.

This team has an excellent track record (Am. J. Hum. Gen., Hum. Mutat., Proc. Natl. Acad. Sci., J. Neurosci, Cell) and international recognition of its expertise in the field of genetics of X-linked mental retardation (XLMR) and brain malformations disorders as shown by numerous invitations to present their results. The team has been slightly reorganized to take into account the departure of two researchers implicated in neuronal migration disorders and the arrival of a CR1 INSERM who will work on the pathophysiology of muscle disorders.

This group has a highly integrated research program going from genetics to the development of animal models and functional studies to understand the molecular mechanisms involved in these pathologies. The committee members estimate that the quality of the team and the project are excellent.

The management of the team is good, the human resources are appropriate and the financial resources are adequate. The team has obtained four ANR grants. The members of the team have supervised a high number of PhD thesis.

Strong points :

The team has an excellent attractiveness (e.g. the recruitment of a new researcher and the number of students/post-docs).



The team has an excellent track record with high level publications and good international visibility.

The program is not only focussing on genetic studies but is also integrating functional studies to decipher the molecular mechanism of **neurodevelopmental** and muscular disorders.

Weak points :

There is an absence of interactions with other teams/departments of the Institut Cochin.

There is no real complementarity between the two topics of the laboratory (muscular disorders and mental retardation/malformations of cortical development).

Recommendations :

The team must take advantage of the expertise and research topics from other teams to create new interactions within the Institut. The committee proposed to foster the interaction between teams of the Institut through the organization of regular seminars and discussions.

Nom de l'équipe : Génétique et physiopathologie des maladies neurodégénératives

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 23 - Genetics and molecular pathology of inflammatory diseases

Cette équipe est constituée en très grande majorité d'enseignants chercheurs hospitalo-universitaires. Cette équipe a un fort positionnement national dans le domaine de la génétique moléculaire des maladies monogéniques. Le porteur de projet est un acteur important de la discipline génétique humaine tant sur le plan local que national et a une forte activité de vulgarisation à travers des ouvrages très diffusés. Les projets de recherche ont une nette orientation clinique appliquée (orientation diagnostique) qui se traduit par l'intégration forte de l'équipe au sein du CHU avec deux thématiques, les amyloses et fièvres héréditaires d'une part et le syndrome de Kallmann d'autre part. L'équipe a su tirer parti de cette insertion hospitalière pour identifier de nouveaux gènes impliqués dans ces pathologies. Ceci lui a permis de publier dans de bons ou très bons journaux de la discipline (J. Clin. Endocr. Metab., Am. J. Hum. Genet, Hum. Mut., Eur. J. Human Gen) et d'être centre de référence diagnostique de ces affections monogéniques.

L'équipe a bénéficié de deux contrats ANR et fait ou a fait partie de deux projets européens (FP6). La plupart des membres de l'équipe sont très impliqués dans l'enseignement et le porteur de projet dirige une école doctorale.

Points forts :

Cette équipe possède une expertise clinique et de biologie moléculaire excellente dans ses deux domaines de recherche.



L'arrivée depuis un an d'un chercheur CNRS spécialisé en analyse structurale renforcera les approches d'étude des mécanismes physiopathologiques.

Points à améliorer :

Les projets sont trop nombreux et dispersés, compte-tenu du nombre de chercheurs statutaires.

Il manque des études fonctionnelles (physiopathologiques) permettant d'approfondir les thématiques.

Certains membres de l'équipe ont un niveau et un nombre de publications faibles.

Recommandations :

Il est important de clarifier la stratégie globale en recentrant la thématique de recherche sur un nombre plus restreint de projets pour aller vers l'exploration des mécanismes physiopathologiques, ce qui devrait permettre une meilleure visibilité internationale et un niveau de publications encore meilleur.

L'équipe devrait mettre à profit les compétences et les plates-formes locales pour contribuer à la mise en place des outils d'analyse fonctionnelle des gènes dans une équipe jusqu'alors surtout orientée vers l'analyse génomique.

Le porteur de projet devrait définir une politique adaptée de recrutement de post-doctorants pour assurer la compétitivité attendue d'une telle équipe.

Nom de l'équipe : Génétique et pathologie des maladies inflammatoires

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	B	A	A	B

Equipe 24 : les Rho GTPases, développement et physiopathologie

L'activité de recherche ainsi que le projet proposé portent sur l'élucidation des voies de signalisation impliquant les Rho GTPases dans certaines physiopathologies, d'une part le syndrome de Lowe qui associe une cataracte bilatérale, un retard mental et un syndrome rénal de Fanconi, et d'autre part une situation de stérilité masculine. L'équipe s'intéresse à deux RhoGAP qu'elle a caractérisées: (1) la protéine OCRL1, dont des mutations, perte de fonction, sont associées au syndrome Oculo-Cérébro-Rénal de Lowe ; et (2) la protéine MgRacGAP et plus particulièrement son interaction avec la protéine TAT1 qui est exclusivement exprimée dans les cellules germinales mâles et dont l'inactivation du gène conduit à une stérilité mâle chez la souris. L'équipe a recruté un jeune chercheur qui bénéficie d'une ANR "Jeune Chercheur" sur cette dernière thématique. Le dynamisme et la qualité du travail antérieur sur cette thématique (Human Mol genet, Genome biol., Biol. Reprod.) assurent d'une très bonne réussite dans la poursuite de ce travail. Plusieurs collaborations sont également établies, pour déterminer l'implication de TAT1 dans la stérilité mâle chez l'Homme et dans le développement d'une contraception mâle par la recherche d'inhibiteurs spécifiques de cette protéine. Le nombre et la qualité des publications sur le syndrome de Lowe sont moins évidents. La reconnaissance internationale de cette équipe est assez faible. Cette équipe a une bonne activité de formation comme en témoigne le nombre d'étudiants en thèse. L'équipe a bénéficié d'une ANR "maladies rares" et d'un financement par un programme national Inserm.



Points forts :

Cette équipe a réalisé un recrutement judicieux qui devrait lui permettre le bon développement du projet portant sur TAT1.

Points faibles :

Le projet portant sur le syndrome de Lowe est très intéressant. Cependant, la production antérieure de l'équipe sur cette thématique reste faible et engendre un certain doute dans la qualité de la faisabilité du projet de recherche.

La quantité et la qualité des publications lors du dernier quadriennal reste bien faible.

La visibilité de cette équipe n'est pas très bonne.

Recommandations :

Vu la taille de l'équipe, le porteur de projet devrait s'interroger sur la nécessité de focaliser l'ensemble des forces de l'équipe sur la thématique de l'étude de la Tat 1.

Alternativement, si le thème sur le syndrome de Lowe est maintenu, il faut le dynamiser afin d'atteindre un niveau de publications correct.

Nom de l'équipe : Rho GTPase développement et physiopathologie

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

Equipe 25 : Genetics, Development and Physiology of striated muscles"

L'équipe s'intéresse à différents facteurs de transcription et voies de signalisation impliqués dans le développement des muscles squelettiques et cardiaques. L'équipe utilise des modèles pertinents et originaux de souris knock-out ou transgéniques ainsi que des approches en culture cellulaire. La combinaison de ces modèles intégrés à des techniques de biologie moléculaire a permis de publier de nombreux papiers de bonne qualité en particulier sur les aspects fondamentaux du rôle et du mode d'action des facteurs Six et SRF dans différents tissus musculaires (Proc. Natl. Acad. Sci., Mol Cell Biol, Dev. Biol., Circulation, Development, Am. J. Physiol...). L'équipe développe aussi des projets prometteurs sur la physiopathologie du muscle cardiaque et les rhabdomyosarcomes ainsi que sur la mise au point de nucléases synthétiques dont le potentiel de valorisation semble important. Les compétences reconnues de cette équipe solide et bien constituée au niveau national et international (nombreuses invitations à des congrès internationaux), sa capacité à trouver des financements (AFM, ANR blanc, ANR COD, INCA, ARC, Europe), à attirer des jeunes chercheurs, et son intégration aussi bien au niveau de l'Institut qu'au niveau européen, devraient lui permettre de réaliser l'essentiel des projets ambitieux qui ont été proposés. On peut noter également que de nombreuses thèses qui ont dans leur grande majorité bénéficié de financement du Ministère ont été soutenues durant le dernier quadriennal.

Points forts :

L'activité scientifique est de très bon niveau et l'équipe est reconnue internationalement.



L'équipe développe des approches intégrées de divers aspects du développement et de la physiopathologie du muscle.

L'équipe est intégrée dans un réseau de collaborations actives et fructueuses.

L'équipe a un excellent niveau de financement.

Points faibles :

L'intégration entre les trois sous-groupes de l'équipe semble faiblir.

Il existe un risque non-négligeable de dispersion des projets (notamment concernant la voie Wnt).

Un des trois sous groupes est de taille trop réduite.

Recommandations :

Il faut renforcer l'axe Shh et/ou nucléases synthétiques.

Il est nécessaire de favoriser les collaborations intra-équipe.

Il faut recentrer certains projets actuellement trop dispersés.

Nom de l'équipe : Génétique, développement, physiologie du muscle strié

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 26 - Differentiation of epithelial cells

Les travaux réalisés par l'équipe actuellement à l'Institut Pasteur et qui souhaite rejoindre l'Institut Cochin sont centrés sur l'étude chez la souris de deux facteurs de transcription, HNF1 et HNF1, exprimés sélectivement dans les épithélia du foie, du rein, du pancréas et du tractus digestif. En utilisant une approche multidisciplinaire, combinant la biologie moléculaire et cellulaire, la génétique et la bioinformatique, l'équipe a montré que ces deux facteurs contrôlent la différenciation épithéliale et l'organogenèse, et a élucidé certaines cascades moléculaires impliquées. Ces études sont d'un grand intérêt dans le domaine biomédical, car des mutations de HNF1 et induisent un diabète MODY3 ou MODY5, et des polykystoses rénales. L'originalité des approches utilisées a permis au groupe de prendre une position de leader dans le domaine. La production scientifique est de très grande qualité (Nature Genet, EMBO J, Proc. Natl. Acad. Sci., Kidney Int.) et son leader est invité dans les plus grands congrès internationaux. Les projets qui s'appuient sur le développement des études concernant les facteurs de transcription HNF1 et HNF1 sont originaux et de bonne faisabilité et ont des applications cliniques potentielles.

La structure et les financements variés de l'équipe (FRM, ANR, INCA, ARC, Canceropole) sont en adéquation avec les projets de recherche. De plus, la venue à l'Institut Cochin permettra au groupe de s'agrandir, d'interagir plus facilement avec des équipes travaillant sur des thématiques proches et de bénéficier des services communs de l'Institut. Ainsi, toutes les conditions semblent être réunies pour mener à bien les projets de recherche.



Points forts :

L'équipe de recherche est bien structurée, avec des compétences diverses et les projets sont clairement définis avec des implications cliniques intéressantes.

Le niveau de publication est très bon de même que les financements obtenus.

Le groupe a la possibilité de s'agrandir et Le nouvel environnement scientifique devrait permettre des synergies intéressantes.

Points à améliorer :

Les membres de l'équipe devraient accroître leur participation à l'enseignement et à la diffusion des connaissances vers le grand public.

Vu les sujets d'études du laboratoire, les interactions avec le monde industriel devraient être développées.

Recommandations :

Les membres du comité encouragent les membres du laboratoire :

- à poursuivre leurs projets de recherche, et de veiller à ne pas trop diversifier les thématiques, afin de rester compétitif au niveau international.
- à travailler en synergie avec d'autres équipes de l'institut et à valoriser leurs travaux si l'occasion se présente.

Nom de l'équipe : Différenciation des cellules épithéliales

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 27 - Genomics and epigenetics of infertility and placental diseases

Le sujet développé par cette équipe, l'interaction gamétique et les régulations épigénétiques (gènes soumis à empreinte) dans les pathologies placentaires (pré-éclampsie, retard de croissance intra-utérin) est original et il s'agit de la seule équipe en France travaillant sur ces aspects de la reproduction. Il faut souligner une orientation plus génétique de cette équipe et l'existence d'originalités méthodologiques (étude biophysique des interactions gamétiques) et stratégiques (épigénétique du placenta). D'autre part, l'interaction entre la clinique et les études fondamentales est forte. La production scientifique est en phase ascendante avec une augmentation constante des facteurs d'impact (régulièrement supérieurs à 5, Proc. Natl Acad. Sci., Dev. Biol., J. Cell Sci, Hum. Mol genet, Hypertension, Mol. Endocr.) et peut-être considérée comme très bonne compte-tenu du domaine disciplinaire, la reproduction (dont les facteurs d'impact sont faibles), et de la mise en place récente d'une nouvelle thématique majeure, la génétique de la pré-éclampsie.

Le projet est logique et vise à comprendre comment agissent les acteurs précédemment identifiés. Le projet qui porte sur les interactions gamétiques montre une grande faisabilité et une bonne potentialité de valorisation clinique. L'ensemble est ambitieux avec une bonne faisabilité. L'association de trois groupes travaillant sur des sujets voisins, permet à l'équipe d'avoir une masse critique et une bonne visibilité sur la thématique "reproduction" sur Cochin, ce qui représente un ensemble assez nouveau.



Concernant la stratégie et la gouvernance, on peut souligner (i) la réorientation réussie d'une UMR de physiologie des interactions foeto-maternelles vers un groupe de génétique placentaire et de la maladie principale associée, la pré-eclampsie, (ii) l'évolution très prometteuse du sujet depuis une analyse pangénomique vers l'identification de candidats et (iii) un nouveau challenge d'intégration d'une équipe performante dans l'analyse de la fécondation et de ses perturbations. Dans un contexte de fort remaniement de la reproduction à Cochin - Baudelocque, le Responsable d'équipe a réussi à faire évoluer la thématique et à maintenir un lien fort avec la clinique. Ce lien sera encore renforcé par l'intégration d'un groupe d'hospitalo-universitaires.

La visibilité internationale de l'équipe est assez bonne avec des invitations dans des congrès internationaux. L'équipe forme de nombreux doctorants et des étudiants en master. Le financement est très bon avec plusieurs contrats ANR, un PHRC, des contrats FRM, ARC.

Points forts :

Les sujets développés sont très originaux avec pour plusieurs thèmes une double approche, clinique (banques de patients) et fondamentale (cultures cellulaires, modèles de souris génétiquement modifiées) et les thématiques poursuivies ont un intérêt clinique important dans le domaine de la reproduction.

Il existe une bonne interaction entre la génétique humaine (identification de gènes candidats responsables de pathologies reproductives) et la physiologie (modèle de souris pertinents).

La production scientifique est très bonne et en phase ascendante.

Il existe une très bonne activité de formation des doctorants.

Le projet est ambitieux et à la hauteur du dynamisme du responsable d'équipe.

Points à améliorer :

Le nombre d'axes de recherche est important et peut conduire à une dispersion.

L'étude du lien entre la modification génique et la pathologie est encore peu envisagée en termes de biologie cellulaire du développement.

Il y a peu d'insertion dans des réseaux/contrats européens.

Recommandations :

Les membres du comité encouragent les membres de l'équipe :

- à développer les synergies entre les trois groupes, afin d'utiliser au mieux les expertises de chacun, et à établir des collaborations avec certaines équipes de l'Institut Cochin dans le domaine de la biologie cellulaire.
- à aller plus loin dans l'analyse du mode d'action des acteurs génétiques.
- à développer une analyse des différents types cellulaires du complexe utéro-placentaire.

Nom de l'équipe : Génomique et épigénétique de l'infertilité et des maladies placentaires

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

Le Président
Axel KAHN

Paris, le 7 avril 2009

DRED 09/n° 142

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'Institut Cochin
« Département génétique et développement » rattaché à mon établissement.

Ce rapport n'appelle pas de commentaire particulier de la part de l'Université.

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

Le Président de l'Université


Axel Kahn



Membre de l'IFR Alfred Jost

Pierre-Olivier Couraud
Directeur

22 rue Méchain 75014 Paris
tel.01 40 51 64 57
fax 01 40 51 64 73
u567@inserm.fr

<http://www.cochin.inserm.fr>

Paris, le 3 avril 2009

Réponses au rapport du comité d'experts

Unité de recherche :

Département Génétique et Développement de l'Institut Cochin
Université Paris 5

L'Unité de recherche :

Département : Génétique et Développement

Label demandé :

N° si renouvellement :

Nom du directeur : M. Pierre-Olivier COURAUD

Directeur du département : M. Daniel VAIMAN

Université ou école principale :

Université Paris 5

Autres établissements et organismes de rattachement :

INSERM

CNRS

Dates de la visite :

8, 9, 10 décembre 2008

Equipe 20 : Développement et migration neuronale

Updating of publications since the AERES visit :

- PlosOne – in press: PLoS ONE Decision (08-PONE-RA-06339R2) on the 18th March 2009.

"Tubulin tyrosination is required for the proper organization and pathfinding of the growth cone" by Séverine Marcos, Julie Moreau, Stéphanie Backer, Didier Job, Annie Andrieux and Evelyne Bloch-Gallego.

- Mol. Cell. Neurosci. : chief editor has proposed us a resubmission upon minor revisions.

"Differential roles of netrin-1 and its receptor DCC in inferior olivary neurons » by Séverine Marcos, Stéphanie Backer, Frédéric Causeret, Marc tessier-Lavigne and Evelyne Bloch-Gallego.

Suggested improvements/Recommendations

Reinforcement of the size of the team

Sylvie Cazaubon, CR1 INSERM - HDR, will join our team at the beginning of 2010 which will enable us to increase twofold the number of PhD that can be welcomed in the group. Aurélie Couesnon, post-doctorate, has just been offered a fixed term contract for 3 years by ARC, after being financed for one year by AFM. There is no denying that in 2008-2009, I have made atypical but particularly rich choices of supervision and training of two students : one from the school of agronomics -INA-PG – in her gap year, and a student from the INSERM school. For the next school year, I have planned the recruitment of M2 and PhD students.

Prioritization of the team's project

As underlined by the AERES committee, the project is ambitious, but I think necessary to underline that we have established strict priorities based on our most promising recent achievements.

- We have recently characterized the role of Trio-GEF - a regulator of small Rho GTPases - in the mature organization of neuronal clusters in the hindbrain, in particular of facial motoneurons (fMN) and inferior olivary neurons (ION) – J. Neurosci. 2007.

In parallel, we have initiated a study aiming at understanding the role of ClipR-59, a linker protein between microtubules, Golgi and small GTPases, whose expression is specifically located in fMN and ION in the hindbrain.

The characterization of a novel murine model – a conditional ClipR-59 KO that we have generated - is a priority, on the basis of our most recent data that confirm its relevance as for the understanding of molecular basis of the SLA. This project, owing to its progress and consequences, has not only enable us to obtain the financing of postdoctorates, but also the renewal for two more years in 2009 of our on-going AFM grant.

- Our team's second priority is related to the analysis of transcriptional targets of small Rho GTPases. SRF being a strong candidate, part of this project is carried out in close collaboration with D. Daegelen's group (expert in SRF biology and mouse genetics), within the Department .

Technical skills and interactions in the Department

Our technical expertise (neuro-anatomy and cellular neurobiology) is being shared frequently, through the technical formation of staff in several teams of the Department, or in collaboration with S. Backer IE INSERM in our team, as illustrated in: Poirier K, Van Esch H, Friocourt G, Saillour Y, Bahi N, *Backer S*, Soull E, Castelnaud-Ptakhine L, Beldjord C, Francis F, Bienvenu T, Chelly J. *Brain Res Mol Brain Res*. 2004 Mar 17;122(1):35-46).

Equipe 21 - "Lysosomal storage diseases and blood-brain barrier"

Point 1 (publications) :

We would like to complete the list of publications with an article recently published :

- Douillard-Guilloux G, Richard E, Batista L, Caillaud C. Partial phenotypic correction and immune tolerance induction to enzyme replacement therapy after hematopoietic stem cell gene transfer of alpha-glucosidase in Pompe disease. *J Gene Med* 2009, 11(4) : 279-287.

Moreover, two manuscripts based on the same model (glycogen storage disease type II) are now finalized and will be submitted shortly :

- Douillard-Guilloux G, Mouly V, Caillaud C* and Richard E*. Immortalization of myogenic cells from lysosomal alpha-glucosidase deficient mice. 2009 (submission planned to Neuromusc Dis)

- Douillard-Guilloux G, Raben N, Takikita S, Ferry A, Vignaud A, Thurberg B, Batista L, Caillaud C* and Richard E*. Restoration of muscular capacity in a double knock-out for alpha-glucosidase and glycogen synthase. 2009 (submission planned to Hum Mol Genet)

Point 2 (human resources of the team) :

We want to point the fact that the previous (2006-2009) team focused on lysosomal storage diseases will be greatly reinforced by the expertise of a senior researcher who is an internationally recognized specialist of the blood-brain barrier, in line with the new research focus of the team.

Point 3 (choice of strategies) :

Concerning the strategies developed *in vivo* in the Sandhoff mouse model, a novel approach is being now explored in the group, which was too preliminary to be presented to the committee last December. This approach will use a novel serotype of adeno-associated virus (AAV9) which has recently been demonstrated to cross the blood-brain barrier after intravenous injection (Foust KD et al *Nature Biotech* 2009, 27 : 59-65). An AAV9 encoding the HEXB cDNA has been constructed and it will now be tested in the Sandhoff mouse. If successful in our model, this approach will confirm that the choice of a strategy based on the systemic administration of a viral vector is highly pertinent and innovative, compared to direct injection into the brain, generally considered, including by the committee, as the standard strategy for neurological disorders. We believe that this approach will facilitate future transfer to the clinic.

Point 4 (novel collaboration) :

The novel strategy described above will be developed in collaboration with the team of Dr Martine Barkats, CNRS FRE 3018, "Degeneration and Cell Survival" Group, Genethon, Evry.

Equipe 24 : les Rho GTPases, développement et physiopathologie

- Le déficit de publications sur la thématique « syndrome de Lowe » est lié aux difficultés rencontrées dans la mise en place de modèles pertinents de cette maladie rare : d'une part, l'absence de phénotype pathologique chez la souris KO pour le gène *Ocr1l* nous a privé de modèle animal ; d'autre part, du fait de la difficulté d'accès aux principaux organes cibles de la maladie (œil, rein, système


nerveux central) nous avons travaillé sur des biopsies cutanées réalisées pour le diagnostic moléculaire, qui constituaient initialement le seul matériel disponible. Les travaux ont donc été réalisés à partir de cultures primaires de fibroblastes de patients, avec la variabilité et l'instabilité inhérentes à ce type de matériel. De ce fait, les résultats ont été « longs » à obtenir et n'ont abouti que dernièrement à un ensemble cohérent de données validées, permettant la publication (manuscrit en préparation). Par ailleurs, nous avons obtenu récemment des lignées immortalisées de cellules tubulaires rénales provenant de patients. Nous avons pu réaliser, dans ce modèle cellulaire plus pertinent et plus facile à analyser, des observations moléculaires et cellulaires originales expliquant en particulier la protéinurie des patients. Un manuscrit concernant la physiopathologie des troubles rénaux du syndrome de Lowe vient d'être soumis à « Human Molecular Genetics ».

- Les travaux de notre équipe sur la thématique « MgcRacGAP/TAT1 dans la lignée germinale mâle » ont déjà bénéficié en 2008 d'une reconnaissance internationale significative (sélection pour présentation orale au meeting annuel de la SSR).

A.Touré, P.Lhuillier, D. Escalier, P.Jouannet, E .Dulioust, G.Gacon
Study of the anion transporter Tat1 in the etiology of human asthenospermia.
« SSR (Society for the Study of Reproduction) 41st Annual Meeting », May 27-30 ,
2008, Hawaii.

Ils ont également donné lieu à une nouvelle publication en 2009.

Absence of annulus in human asthenozoospermia: Case Report.
Lhuillier P, Rode B, Escalier D, Lorès P, Dirami T, Bienvenu T, Gacon G, Dulioust E,
Touré A.
Hum Reprod. 2009 Feb 15. (Epub ahead of print)



Pierre-Olivier Couraud
Directeur de l'Institut Cochin

Pierre-Olivier COURAUD
Directeur Institut Cochin
22 rue Méchain - 75014 Paris
Tél. : 01 40 51 64 01
INSERM U567 - CNRS UMR8104
Université Paris-Descartes - Membre IFR 116