



HAL
open science

Biologie et pathologie des génomes

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Biologie et pathologie des génomes. 2009, Université Nice Sophia Antipolis. hceres-02032279

HAL Id: hceres-02032279

<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032279>

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 :

Laboratoire de biologie et
pathologie des génomes

de l'Université de Nice Sophia-Antipolis

Mars 2009



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

Section des Unités de recherche

Rapport d'évaluation

Unité de recherche :

Laboratoire de biologie et
pathologie des génomes

de l'Université de Nice Sophia-Antipolis



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 :

Nom de l'unité : Laboratoire de Biologie et Pathologie des Génomes

Label demandé : UMR_S INSERM , UMR CNRS

N° si renouvellement :

Nom du directeur : Eric GILSON

Université ou école principale :

Université de Nice Sophia-Antipolis

Autres établissements et organismes de rattachement :

CNRS

INSERM

Date(s) de la visite :

12 et 13 février 2009

Membres du comité d'évaluation



Président :

M.Marcel MECHALI, Université de Montpellier 1

Experts :

M.Serge BOITEUX, UMR217CNRS-CEA Fontenay-aux-Roses

M.Michel KOENIG, Université de Strasbourg 1

M.Hugues DE THE, Université Paris 7

Mme Hélène PUCCIO, Université de Strasbourg 1

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

M.Yvan CANITROT, Représentant CoNRS

Observateurs



Délégué scientifique de l'AERES :

M.Thierry RABILLOUD

Représentant de l'université ou école, établissement principal :

Représentant(s) des organismes tutelles de l'unité :

Mme Martine DEFAIS, Représentant le CNRS

Mme Danièle MURCIANO, Représentant l'INCA

Mme Chantal LASSERE, Représentant l'INSERM



1 • Présentation succincte de l'unité

Personnels permanents chercheurs	13
dont Universités	5
dont Organismes	6
dont autres	2
dont PR/DR	5
dont MCF/CR	5
dont Titulaires de l'HDR	8
dont Titulaires de la PEDR	1
Personnels non permanents chercheurs	9
dont Invités	1
dont Post-doctorants	2
dont Doctorants	6
Personnels Support	4
dont Personnels administratifs	0
dont Personnels techniques	0
dont Ingénieurs	2
dont autres	2
Production scientifique du 15/10/2004 au 15/10/2008 sauf quand l'unité a été créée entre temps	
Publications référencées par l'AERES	76
dont Revues	76
Productions / Réalisations	
dont Logiciels enregistrés	
dont Brevets et licences	3
dont Instruments *	
dont Contrats industriels	2
dont autres	
Descripteurs	
Nombre de publiants	17
Thèses soutenues en moyenne par année durant le contrat écoulé	2,5
HdR soutenues en moyenne par année durant le contrat écoulé	0,5
* réalisation expérimentale originale	

2 • Déroulement de l'évaluation

Les membres du comité ont reçu un rapport détaillé de l'Unité, préparé par le Directeur proposé de l'Institut. Le comité s'est d'abord réuni le 12 février 2009 à huis clos afin d'avoir une première discussion sur le programme de la visite et recevoir les directives de fonctionnement du représentant de l'AERES. La rencontre avec les représentants des tutelles et des personnalités locales intervenant dans cette opération a ensuite eu lieu. Participaient à cette réunion, le Président de l'Université de Nice Sophia Antipolis, le Directeur Général du C.H.U. de Nice, le Directeur de



l'IFR50, l'Administrateur Délégué Régional INSERM, la Déléguée Régionale CNRS, le Doyen de la Faculté de Médecine, le Directeur des Affaires Médicales, de la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU de Nice.

Le directeur proposé de cette nouvelle unité, a exposé le projet de création de l'Unité. Puis, les quatre équipes pressenties ont présenté leurs résultats récents ainsi que leurs projets. Ces exposés ont été accompagnés par des visites des équipes respectives où des points particuliers ont pu être analysés de manière plus précise. L'accueil et les contacts avec l'ensemble des chercheurs et ITA ont été excellents. Le comité s'est ensuite réuni à huis clos pour évaluer à la fois le contexte de la création de l'Unité ainsi que les différentes équipes.

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

Il s'agit d'une création d'une nouvelle unité mixte CNRS, INSERM, Université, qui s'inscrit dans le cadre de l'émergence d'un nouveau Centre de Recherches sur le Cancer, le « Campus Pasteur ». Ce Campus se place dans une restructuration du Pôle Santé de Nice, autour de la Faculté de Médecine. Le noyau de base qui constitue les quatre premières équipes de cette unité est composé d'une équipe déjà sur place, provenant de la FRE CNRS/UNSA 3086, de deux équipes provenant de l'ENS Lyon et d'une équipe provenant de la FRE 2939 (IGR, Villejuif)

A l'heure actuelle, l'unité devrait s'établir sur 870 m² utiles.

Les représentants des tutelles soutiennent clairement cette opération qui vise à établir un centre d'excellence en cancérologie sur Nice. L'installation des équipes venant de Lyon est impossible dans l'état actuel du bâtiment et des travaux importants, semble-t-il déjà financés en partie, devraient démarrer bientôt pour permettre une arrivée des équipes Lyonnaises à l'horizon 2010-2011. La surface devra être rentabilisée au 1^{er} janvier 2010. Il est clair que cette opération ne peut démarrer sans une rénovation des étages concernés, mais aucun plan précis de déroulement des travaux n'a été présenté. Le Comité n'a également pas d'indication claire que tout le financement nécessaire à ces travaux est déjà acquis. Hors, la réussite de ce projet dépend, en préalable, de l'assurance de la rénovation en temps utile. Le Comité souligne donc la priorité essentielle à donner à la réhabilitation des locaux, ainsi qu'à une estimation précise du financement.

Concernant le financement des équipes, le soutien des tutelles est déclaré, mais la hauteur de ce financement n'est pas connue à ce jour. Il en est de même pour le soutien en ressources humaines. Le déménagement des équipes Lyonnaises implique la création de postes. Concernant les plateformes et équipements nécessaires, le soutien des organismes des tutelles n'a pas été précisé.

Le comité considère que Nice fait une excellente opération en recrutant le futur directeur de ce centre. Le recrutement d'une personnalité scientifique de haut niveau est essentiel afin d'assurer l'objectif de création d'un centre d'excellence en Cancérologie, restructurant la Bio-Santé à Nice. Le comité soutient très fortement cette opération dont il est crucial que les tutelles nationales et locales précisent leurs engagements dans cette opération. Le Comité s'inquiète du manque de précision donné sur les budgets alloués par les tutelles et la Région, ainsi que de l'imprécision du planning de cette opération.

Concernant les quatre équipes actuelles, le Comité note une certaine disparité dans leur niveau. Il encourage le futur Directeur à très vite identifier une nouvelle équipe d'excellence. Plusieurs projets scientifiques sont de qualité et certaines équipes devront sans doute focaliser davantage leur recherche.

4 • Analyse équipe par équipe et par projet

Equipe Télomères, senescence et cancers :

Le responsable du groupe, PU-PH en biologie cellulaire de 51 ans, a acquis une réputation internationale dans le domaine des télomères. Après avoir dirigé une unité de recherche à l'ENS, formé et recruté de nombreux collaborateurs, et développé une activité scientifique de réputation internationale, il se propose de transposer son activité à Nice, dans le contexte de la formation de ce futur centre de recherche en cancérologie. Au niveau scientifique, la production de ces dernières années est impressionnante, tant par la qualité que la quantité des



publications. Le rayonnement international est indiscutable, la participation à des réseaux nationaux ou Européens importante. La qualité scientifique des projets est incontestable, tant par l'originalité que par l'élégance des approches génétiques et biochimiques.

Brièvement, les projets exposés ont été i) des cribles fonctionnels en levure cherchant à identifier des protéines contrôlant le capping des télomères, ii) Biochimie et biologie de TRF2 à travers un programme ambitieux de mutagenèse aléatoire combiné à des études de biologie structurale, iii) approches pharmacologiques du télosome et exploration de celui-ci dans les leucémies lymphoïdes B. Les personnes portant ces projets (chercheur, étudiant ou post-doc) sont clairement identifiées et leurs présentations ont été très convaincantes. L'équipe a par ailleurs clairement montré sa capacité à collaborer dans de très nombreux domaines, ce qui amplifie d'autant sa puissance scientifique. La seule réelle inquiétude touche aux conditions et délais d'installation à Nice indiquées plus haut, ainsi qu'au remplacement des ITA du groupe restés à Lyon, qui doit être précisé au plus vite par les tutelles, si l'on veut permettre à ce groupe de redémarrer très rapidement.

RÔLE DES TÉLOMÈRES DANS LA STABILITÉ DES GÉNOMES, LA SÉNESCENCE ET L'ONCOGÈNESE

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 Retrotransposons et plasticité du génome :

Le responsable du groupe est un CR1 INSERM de 34 ans, titulaire d'une HDR et d'un contrat Avenir, précédemment affilié à l'ENS Lyon. Après avoir travaillé sur la télomérase, il se consacre à l'étude des éléments mobiles de type LINE-1. La liste des publications et la capacité à décrocher des contrats sur un sujet difficile sont remarquables. Les collaborations nationales et internationales sont nombreuses. La présentation orale de la thématique de recherche proposée a été particulièrement impressionnante, par l'acuité des questions posées et la pertinence des approches proposées. Schématiquement, le premier projet tient à la mise en évidence de la transposition des éléments de type L1 dans les tumeurs humaines utilisant une technologie nouvelle particulièrement adaptée. La seconde se propose d'identifier les régulateurs de l'expression de L1 par des approches classiques (double-hybride, spectrométrie de masse sur un complexe ribonucléique purifié, crible génétique). Dans les deux cas, il s'agit de questions anciennes, importantes, qui n'ont jamais eu de réponse claire. L'enthousiasme communicatif et la parfaite maîtrise technologique du responsable du groupe devraient lui permettre d'apporter des réponses. L'avis du comité a été extrêmement favorable.

RÔLE DE LA RÉTROTRANSPOSITION DANS LA DYNAMIQUE DES GÉNOMES ET L'ONCOGÈNESE

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	Non noté	A+

Equipe Génétique et physiopathologie des cancers épidermiques :

La recherche 2004-2008 s'est effectuée à l'IGR-Villejuif puis à Nice depuis Octobre 2008. L'équipe était composée d'un chercheur (DR2 CNRS), d'une IE (CNRS) et en moyenne de 2 chercheurs post-doctorants et 2 doctorants. L'activité de l'équipe est centrée sur l'étude de deux maladies génétiques humaines rares caractérisées par la forte prédisposition des patients aux carcinomes cutanés: le Xeroderma Pigmentosum (XP) et le syndrome de Gorlin. Ces syndromes sont des modèles pour comprendre les mécanismes moléculaires à l'origine des cancers cutanés et développer des thérapies curatives et préventives.



L'équipe étudie ces syndromes à partir de cellules primaires humaines prélevées sur des patients au niveau de la peau non exposée. Les travaux sont focalisés sur un sous-groupe de patients (XPC : environ 50% des XP) mais aussi XPD et TTD. L'équipe a montré que les fibroblastes XPC expriment fortement la MMP1 (métalloprotéase impliquée dans l'invasion cellulaire) ainsi qu'une élévation du niveau des espèces réactives de l'oxygène (ROS). La peau reconstituée XPC présente de graves anomalies de la prolifération et de la différenciation de l'épiderme. Ces modèles ont permis de proposer l'utilisation d'un anti-oxydant (EGCG) comme thérapie préventive. L'équipe a aussi développé une approche en thérapie génique pour XPC basée sur l'utilisation de rétrovirus.

Pour la période 2004-2008 le responsable de l'équipe a publié 8 articles comme dernier auteur dans de bonnes revues internationales (Oncogene, PlosOne, Cancer Res). Il est régulièrement invité dans des congrès nationaux et internationaux en dermatologie. Il a déposé un brevet. Il collabore activement avec les industriels du secteur santé-dermatologie (L'OREAL, GALDERMA) sous forme de bourse de doctorat et de financement.

L'équipe a rejoint Nice en septembre 2008 et elle s'est renforcée pour se composer actuellement de 1 DR2 (CNRS), de 2 CR1 INSERM, d'un IE CNRS et de 2 doctorants. Les projets de l'équipe utilisent de nouvelles approches qui tendent à intégrer le projet dans la nouvelle structure : i) impact de XPC sur la maintenance des télomères, ii) impact sur le statut mitochondrial (production de ROS). L'approche thérapeutique sera développée : i) antioxydants et ii) thérapie génique rétrovirale. Pour les 2 syndromes des approches globales (transcriptomes) seront privilégiées.

Parmi les points forts, il est important de noter une approche originale de la biologie des cancers cutanés humains par l'utilisation de cellules primaires et de peau reconstituée de patients XPC et Gorlin. Il s'agit d'une recherche importante pour comprendre l'étiologie des cancers cutanés chez l'homme, complémentaire aux études chez la souris. La commission souligne également une intégration forte avec les industriels du secteur. La commission souligne néanmoins un nombre trop important de projets vs la taille de l'équipe. Il sera important que les deux CR1 (INSERM) récemment associés puissent s'intégrer dans la thématique principale de l'équipe.

GÉNÉTIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DES CANCERS CUTANÉS

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 MSH, MLH et Instabilité Génétique :

L'équipe est composée de 3 chercheurs, 4 enseignants-chercheurs, 3 techniciens/ingénieurs, 1 post-doc et un étudiant. Un autre étudiant a fini sa thèse avec deux articles en premier auteur. L'axe de recherche principal est l'étude de la fonction des protéines MSH4 et MSH5 murines, étudiées par l'équipe depuis déjà au moins 12 ans. Au cours des 5 dernières années, l'équipe a étudié le rôle de MSH4 dans deux étapes de la recombinaison de prophase de méiose (une seule était connue pour l'homologue de levure) et a démontré l'existence et le mécanisme d'une navette nucléocytoplasmique pour cette protéine. Les deux articles de l'étudiant sont les deux seules publications princeps sur la thématique de l'équipe. Les autres publications de l'équipe sont des publications sur l'activité hospitalière des enseignants-chercheurs mais aussi de deux des chercheurs (CHU), sur la recherche de mutations dans les maladies génétiques mitochondriales et neurologiques et/ou neurosensorielles. Le comité comprend parfaitement la difficulté pour les enseignants-chercheurs de concilier des activités professionnelles très différentes. Cette dualité a conduit le responsable du groupe à proposer un projet de recherche basé sur les deux compétences de l'équipe, et portant sur l'étude de l'implication des protéines MSH4 et MSH5 dans la stabilité du génome mitochondrial. Pour les projets à venir, cette thématique serait également étendue à l'étude de l'implication des protéines MSH4 et MSH5 dans la stabilité du génome nucléaire et dans les mécanismes de tumorigénèse. En rapport avec l'implication des protéines MSH4 et MSH5 dans la stabilité du génome mitochondrial, les chercheurs de l'équipe ont présenté des données très préliminaires et partielles de localisation mitochondriale de ces deux protéines et de déficits très partiels de l'activité de la chaîne respiratoire dans un modèle de souris KO pour MSH5 (souris décrites en 1999 par une équipe collaboratrice). Les examinateurs présents lors de la présentation de l'équipe avaient le sentiment que la localisation mitochondriale de MSH4 et MSH5 était d'abord liée aux vœux très sincères de concilier la double compétence du responsable du groupe. La confirmation de la localisation mitochondriale de MSH4 et MSH5 nécessite un certain



nombre de contrôles dans les expériences de fractionnement cellulaire, de co-localisation mitochondriale, de spécificité d'anticorps, et de précaution dans l'interprétation des résultats. Le comité se pose la question de stratégies alternatives au cas où l'hypothèse de départ ne serait *in fine* pas confirmée. De la même manière, la question est posée du devenir du projet si l'hypothèse de l'implication de MSH4 et MSH5 dans la stabilité du génome nucléaire n'était pas confirmée, et la même prudence dans l'interprétation des données préliminaires (association avec les tubulines, localisation au centrosome, données de signature moléculaire de tumeurs) s'impose. Il semblerait que les modèles souris MSH4 et MSH5, construits depuis bientôt 10 ans par les meilleures équipes en oncogénétique murine, ne montrent pas de phénotype tumoral évident. La question a été posée d'une recherche à haut débit de mutation dans une large gamme de gènes candidats sur la grande série de patients avec délétion ou déplétion du mtDNA, collectés par le laboratoire, en tant que stratégie alternative.

RÔLES DES GÈNES MLH ET MSH DANS LA STABILITÉ DES GÉNOMES NUCLÉAIRES ET MITOCHONDRIAUX

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	C

5 • Analyse de la vie de l'unité

Il s'agit d'une Unité en projet. L'analyse de son fonctionnement est donc difficile. Cependant le Comité a bien ressenti l'enthousiasme des chercheurs locaux à la venue des équipes extérieures et ceci semble une des garanties de cette opération. Le Comité a noté que plusieurs réunions entre les équipes a déjà eu lieu et encourage ces réunions de manière fréquente dans le futur afin de bien dessiner les contours scientifiques et administratifs de l'Unité. Une secrétaire travaille déjà à plein temps pour cette Unité.

6 • Conclusions

– Points forts :

- Porteur du projet exceptionnel, reconnu internationalement.
- Volonté locale d'établir un grand centre d'excellence dans le Cancer à Nice.

– Points à améliorer :

- Petite unité pour l'instant.
- Disparité de niveau scientifique.

– Recommandations :

- Le Comité recommande des discussions avec les chefs d'équipes actuels afin de préciser les projets scientifiques et encourager la science d'excellence.
- Il recommande une attention de tous les jours à la réalisation du planning des travaux de réhabilitation, condition sine qua non à la création de ce site.
- Il recommande que le réaménagement des locaux s'accompagne d'une réflexion sur les surfaces que devront occuper chaque équipe, qui tienne compte de leur qualité respective. Il serait également judicieux d'envisager que le 2^{ème} étage soit entièrement à disposition de l'Unité.



Biologie et Pathologie des Génomés

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+	A	Non noté	A+



Pr. Eric Gilson

- Actuellement : Responsable équipe « Régulation télomériques et épigénétiques »
Laboratoire de Biologie Moléculaire de la Cellule ; Ecole Normale Supérieure de Lyon
- Directeur Proposé pour le Laboratoire de Biologie et Pathologie des Génomes à la
Faculté de Médecine de Nice

Tel 04 72 72 84 53 ; 06 07 27 29 73.

Fax : 04 72 72 80 80.

Eric.Gilson@ens-lyon.fr

Lyon, le 16 avril 2009

Evaluation de la demande de création du Laboratoire de Biologie et Pathologie des Génomes (LBPG)

Au nom de la direction du futur LBPG et de tous les membres du projet, je transmets mes remerciements au Comité d'Evaluation pour la qualité de l'analyse qu'il a effectuée sur le projet de création du LBPG à la Faculté de Médecine de Nice. Nous avons beaucoup apprécié la qualité des échanges avec les membres du CE.

Nous avons été sensibles aux commentaires très positifs sur le projet et sa cohérence scientifique et sur notre effort de structurer une recherche de haut niveau dans la thématique de la stabilité des génomes. Nous sommes donc confortés dans notre volonté de créer cette structure et de lui donner d'emblée un impact majeur dans la vie scientifique internationale.

Nous avons également pris acte des recommandations spécifiques du comité concernant l'installation des nouvelles équipes et les projets de certaines équipes postulantes. Voici donc des éléments complémentaires qui, nous le pensons, répondent aux points majeurs soulevés par le rapport.

- **Installation des nouvelles équipes en 2010.** Des plans d'utilisation du 3^{ème} étage de la tour Pasteur (696 m² utiles) ont été établis et sont en cours de validation par les services techniques de l'Université de Nice. Ces locaux accueilleront les équipes « Retrotransposons et plasticité du génome » et « Télomères, senescence et cancers » évalués lors de la visite du CE et très certainement une troisième équipe issue de l'appel d'offre menée en 2008 dans la perspective de la création d'un Centre Cancer. Une équipe postulante a été identifiée et dépose cette année une demande d'équipe ATIP/Avenir pour rejoindre le LBPG (projet « Role of Chromatin architecture and noncoding RNA in cellular senescence and disease-susceptibility »).

Nous avons reçu l'assurance forte de la direction de l'Université de Nice que ces travaux seront financés et que les laboratoires du troisième étage seront livrés pour 2010, c'est-à-dire pour le démarrage du LBPG. Le directeur du LBPG sera particulièrement vigilant à ce qu'aucun retard ne soit pris dans cette opération immobilière.

- **Equipe « Génétique et physiopathologie des cancers épidermiques »**

Nous sommes d'accord avec le CE que l'arrivée des chercheurs statutaires doit permettre d'approfondir et de stabiliser de façon pérenne l'axe thématique principal de l'équipe sur la génétique des cancers épidermiques.

- **Equipe « MSH, MLH et Instabilité Génétique »**

Nous avons décidé pour la visite du CE de mettre l'accent sur des projets nouveaux reposant sur des bases plus fondamentales que descriptives, c'est-à-dire l'implication d'homologues de MutS dans les déficits de la CR. Cette présentation a vraisemblablement gêné la lisibilité de l'activité de recherche translationnelle menée par l'équipe au niveau des 2 sites (hospitalier et universitaire). Comme le montre clairement le document écrit du projet LBPG relatant les réalisations et les projets de l'équipe, la recherche sur les homologues de MutS ne représente qu'un des aspects de l'activité menée par l'équipe sur les pathologies mitochondriales. De ce fait, le « screening » de gènes candidats pour les maladies avec instabilité de l'ADNmt recommandé par le CE comme stratégie "alternative" est en fait un projet complémentaire clairement affiché par l'équipe et pour lequel elle possède une compétence reconnue internationalement.

Réponses spécifiques sur le projet MutS

* Chez *S. cerevisiae*, le gène *msh1* est impliqué dans la stabilité de l'ADNmt mais n'est pas retrouvé chez les mammifères; une analyse dans plusieurs bases de données retrouve un signal d'importation mitochondriale dans la région N-terminale d'une protéine de la même famille. Tester l'hypothèse selon laquelle cette protéine pourrait jouer un rôle dans les mitochondries de mammifères relève donc d'une logique scientifique évidente.

* La notion de données « préliminaires et partielles » de localisation mitochondriale reposait, au cours de la discussion, sur le fait que dans les expériences de fractionnement mitochondrial, les western blots présentés ne comportaient pas de contrôle d'expression d'une protéine cytoplasmique. Tous les contrôles sont disponibles et sont en faveur de l'expression de hMSH5-GFP dans les fractions mitochondriales en l'absence de contamination nucléaire et cytoplasmique.

* Le comité fait état d'un « déficit très partiel de l'activité de la chaîne respiratoire (CR) dans les souris *Msh5*^{-/-} ». En fait, nous retrouvons une diminution de l'activité du complexe I (CI) de 30 et 50%, statistiquement significative, respectivement dans le foie et le cerveau des souris KO. Une diminution d'activité isolée du CI de cet ordre chez les patients conduit à poser le diagnostic de déficit de la chaîne respiratoire. Il existe donc clairement un dysfonctionnement de la CR chez les KO, comparable à celui observé chez la plupart des malades atteints de pathologies mitochondriales. Il convient de rappeler que l'équipe réalise ces analyses très spécialisées quotidiennement pour des patients, avec des implications autrement plus importantes que l'analyse d'un phénotype murin. Pour cette activité diagnostique, nous sommes labellisés à la fois en tant que laboratoire et centre de référence national. La mésestimation par le CE de l'importance du déficit partiel de la CR explique vraisemblablement l'absence de prise en compte des autres résultats présentés (interaction avec des protéines spécifiquement impliquées dans la stabilité

de l'ADNmt comme POLG et TWINKLE ou surexpression de hMSH4 et hMSH5 dans des fibres musculaires pathologiques de patients).

En conclusion, le projet visant à tester l'implication d'homologues de MutS dans les déficits de la CR ne représente qu'un des aspects de l'activité de recherche menée sur les pathologies mitochondriales. L'équipe possède une compétence reconnue quant à l'analyse des déficits de la chaîne respiratoire et des pathologies mitochondriales, attestée notamment par une double labellisation (biologique et clinique); cette expérience représentant un atout majeur pour la réussite des projets de l'équipe, qu'ils soit fondamentaux et basés sur des hypothèses ou translationnelles.

L'ensemble du rapport nous encourage dans notre volonté de créer cette nouvelle structure de recherche. Nous espérons que nos tutelles suivront les recommandations du CE en allouant les moyens humains et les investissements nécessaires pour démarrer cette structure dans les meilleures conditions.



Eric GILSON