



**HAL**  
open science

## Physiopathologie du cancer du foie

Rapport Hcéres

► **To cite this version:**

Rapport d'évaluation d'une entité de recherche. Physiopathologie du cancer du foie. 2010, Université Bordeaux 2. hceres-02032429

**HAL Id: hceres-02032429**

**<https://hal-hceres.archives-ouvertes.fr/hceres-02032429v1>**

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 de l'AERES sur  
l'unité :

Physiopathologie du cancer du foie  
sous tutelle des établissements et  
organismes :

Université Bordeaux 2

INSERM

Mai 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :  
Physiopathologie du cancer du foie  
Sous tutelle des établissements et  
organismes

Université Bordeaux 2

INSERM

Le Président  
de l'AERES

Jean-François Dhainaut

Section des unités  
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Mai 2010



## Unité

Nom de l'unité : Physiopathologie du cancer du foie

Label demandé : INSERM et Université Bordeaux 2

N° si renouvellement : U889

Nom du directeur : M. Jean ROSENBAUM

## Membres du comité d'experts

### Président :

M. Juan IOVANNA, INSERM, MARSEILLE

### Experts :

Mme Carmen GARRIDO, INSERM, Dijon

M. Fabrice SONCIN, CNRS, Lille

M. Matias AVILA, CIMA, Pamplona, Espagne

Mme Fatima MECHTA-GRIGORIOU, Institut Curie, Paris

M. Stephane GERMAIN, INSERM, Paris

Mme Sophie LOTERSZTAJN, Hôpital Henri Mondor, Créteil

M. Giuseppe MONTALTO, Université de Palerme, Italie

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

M. Olivier OUDAR (CNU)

Mme Hélène GILGENKRANTZ (CSS INSERM)

## Représentants présents lors de la visite

### Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre BEDOSSA

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

M. Raymond BAZIN



# Rapport

## 1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 27 Novembre 2009 sur le site de l'Université Bordeaux 2. La visite a démarré à 8h30 comme prévu. Une courte réunion à huis clos de tous les membres du comité a eu lieu afin de faire le point par le représentant de l'AERES et par le président du comité. Entre 9h00 et 13h00, le candidat à la direction a fait une revue synthétique de l'activité passée, et les responsables des différents projets de la future Unité ont présenté ses résultats ainsi que ses projets. Entre 13h30 et 15h00, le comité s'est séparé en trois sous-comités pour un entretien avec les chercheurs, les ITA et les étudiants séparément. A partir de 15.00h le comité s'est réuni à huis clos pour discuter, pour tirer les conclusions et pour établir le rapport de la visite. La visite s'est terminée vers 18h00. Les membres du comité n'ont pas rencontré les représentants de l'Université de Bordeaux 2 ni ceux de l'ADR INSERM.

- Historique et localisation géographique de l'unité et description synthétique de son domaine et de ses activités

Le laboratoire sera localisé à l'Université Victor Segalen Bordeaux 2 (146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux) dans laquelle il occupera plus de 1000 m2 de laboratoire et bureaux. L'Unité 889 occupe actuellement ces locaux. Depuis sa création en 1996, cette unité s'est intéressée aux mécanismes régulant la fibrose hépatique et certains aspects de la carcinogenèse hépatique. L'axe fibrose ne sera pas poursuivi dans le prochain quadriennal et les chercheurs de cette équipe ont rejoint l'équipe « cancer du foie », ou d'autres équipes de Bordeaux ou enfin d'autres sites. Le projet de création d'Unité propose trois thématiques centrées en partie sur le cancer du foie : cancer du foie, stress du réticulum endoplasmique et cancer, et endothélium vasculaire. L'équipe endothélium vasculaire occupe de locaux à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie à Pessac (qui se trouve à 10 minutes en voiture des locaux de l'Unité 889) depuis sa création.

- Equipe de Direction

La direction sera assurée par l'actuel directeur de l'Unité 889. Ce candidat est clairement le leader de cette Unité, il n'est pas contesté et sa capacité de regroupement des forces sur Bordeaux apparait clairement. Par ailleurs, il est de plus actuellement le directeur de l'IFR 66 et sera le futur directeur du prochain IFR sur Bordeaux qui regroupera plus de 500 personnes.



- Effectifs de l'unité

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	7	7
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	9	8
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	6	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	3	7
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	12	6
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	14	14

## 2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global

Le projet fait suite aux travaux de l'Unité 889, avec disparition de l'équipe « fibrose » et surtout recentrage du projet vers la thématique carcinome hépatocellulaire. Le projet a su progresser, s'adapter, implémenter une forte innovation technologique, mettre en pratique une forte transversabilité sur certains aspects des projets. L'intégration des hospitalo-universitaires dans l'équipe 1 est totale, la production scientifique est d'une très bonne qualité que ce soit par le nombre d'articles ou par la qualité et la régularité. Excellente visibilité nationale et internationale. Certains sujets de l'équipe 1 et 3 nécessitent encore d'être muris et plus focalisés. Notamment, il serait souhaitable que les projets de l'équipe 2 soient plus focalisés et recentrés uniquement sur la thématique cancer du foie. Enfin, le rapprochement géographique de l'équipe 3 au sein de l'Unité faciliterait son intégration thématique.

- Points forts et opportunités

Les qualités de leader du directeur lui permettent de fédérer l'ensemble des forces autour de son projet. Bonne thématique. Cette Unité se trouve dans une très bonne position sur le plan national et international et les membres de cette Unité sont invités régulièrement à participer à des essais multicentriques de premier ordre. Forte interaction avec l'hôpital. Participation réelle de plusieurs hospitalo-universitaires qui sont devenus des acteurs essentiels du projet de cette Unité. Bonne visibilité nationale et internationale.

- Points à améliorer et risques

Il serait souhaitable de développer les contrats avec l'industrie et la valorisation sous forme de brevets. Il serait souhaitable d'améliorer l'unité thématique, qui est déjà évidente entre les équipes 1 et 2, mais moins visible avec l'équipe 3, dont une partie seulement travaille sur le foie, alors que l'autre partie de l'équipe (sujet : podosomes) développe une thématique relativement éloignée. Il serait recommandable que l'équipe 3 recentre progressivement la totalité de ses activités sur le foie. Il est recommandé que l'équipe 2 fasse du CHC un axe prioritaire. Il est également souhaitable de hiérarchiser les priorités sur certains sujets de l'équipe 1.



- **Recommandations au directeur de l'unité**

Le comité recommande de se focaliser sur le cancer du foie. Il recommande également que l'équipe 3 se relocalise très rapidement dans les locaux de l'Unité 889.

- **Données de production :**

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	15
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	11
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	100%
A4 : Nombre d'HDR soutenues	2
A5 : Nombre de thèses soutenues	14

### 3 • **Appréciations détaillées**

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production**

L'ensemble de l'Unité a produit 123 articles propres et 162 articles en collaboration dans des journaux de très bon IF en général. Les articles correspondant à ce quadriennal ont été publiés dans de journaux de très bonne qualité : Blood, Gut, J Hepatol, Proteomics, Gastroenterology, Hepatology, Am J Pathol, Oncogene, Am J Physiol, Cancer Res, Mol Cell Proteomics, BBA, N Engl J Med, Nature, Cancer Cell, FASEB J, JBC, MCB, JCS, MBC, entre autres. Les membres de l'unité ont également publié de nombreux chapitres dans des livres.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'unité de recherche dans son environnement**

L'unité a obtenu un contrat Avenir, avec reconduction pour 2 ans, pour le responsable de l'équipe 2. L'unité est très active en termes de recrutement. Durant ce quadriennal, recrutement de 2 CR à l'INSERM, 1 IR INSERM et deux chercheurs ont été promus DR2 et DR1 respectivement. Le laboratoire a accueilli un grand nombre de chercheurs post-doctorants et de doctorants, français dans sa très grande majorité. Tous ont publié.

L'ensemble de l'Unité a obtenu plusieurs contrats d'associations (ARC, FRM, FF, SNFGE, La Ligue, etc), ANR, INCa et l'équipe 3 a obtenu un contrat Marie Curie européen. L'équipe 2 est en négociation avec l'industrie pour un développement technologique lié à la plateforme AlphaScreen.

L'équipe 1 participe à des protocoles multicentriques nationaux et internationaux et publie ses résultats dans de journaux à haut IF. L'équipe 2 a des collaborations nationales et l'équipe 3 participe à un network étudiants européen.

Pour l'instant les 3 équipes n'ont pas déposé de brevets sur les résultats de leurs recherches. Cependant, il est important de noter que l'équipe 2 a développé un outil de criblage très original et qui devrait, à moyen terme, être en mesure d'être valorisé.



- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'unité**

Le directeur de l'Unité a une excellente expérience dans la direction et le management des ressources humaines. Par ailleurs, sa grande capacité d'animation se confirme dans la direction de IFR 66. Il est pressenti pour diriger une structure de recherche regroupent plus de 500 personnes sur Bordeaux. Le comité a pu vérifier que le candidat à la direction est effectivement le leader de cette structure de recherche. La majorité des chercheurs participe à l'enseignement. Certains chercheurs ont produit des outils innovants (multimedia) pour l'enseignement. D'autres chercheurs ont participé à la rédaction de chapitres dans des livres.

- **Appréciation sur le projet**

Il s'agit d'un projet original, vaste, ambitieux sur le carcinome hépatocellulaire qui fait suite aux travaux de l'Unité 889. L'intérêt est majeur en termes de santé publique. La transversabilité et l'implication des cliniciens dans certains aspects de ce projet est excellente. Bonne complémentarité entre les équipes 1, 2 et une partie de l'équipe 3. L'Unité a pratiqué une politique de mutualisation des moyens, ce qui facilite la gestion et permet la réalisation de projets avec un risque limité. La prise de risque est faible car la plupart des projets font suite aux travaux qui se réalisent au sein de l'Unité 889. Cependant, bien que le risque soit relativement faible, un certain nombre de projets restent très originaux, en particulier les projets concernant la reptine et la pontine, la régulation des ARNs ou celui concernant les podosomes.

#### 4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe 1 : Cancer hépatique

Responsable : M. Jean ROSENBAUM

- **Effectifs de l'unité**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	5	5
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	6	5
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)		
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	7	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	11	10





- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production**

Les résultats produits par l'équipe 1 sont originaux aussi bien sur le plan fondamental que clinique notamment: (i) mise en évidence du rôle de la reptine et de la pontine dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) par des mécanismes originaux de régulation post-traductionnels ;(ii) collaborations extrêmement fructueuses ayant abouti à une meilleure classification des tumeurs bénignes ainsi qu'à l'établissement de mutations activatrices de la gp130 dans les adénomes inflammatoires. Les résultats préliminaires sur le rôle d'une GTPase et de l'altération de la régulation post transcriptionnelle dans le CHC sont intéressants.

Les publications sont de très bon niveau et régulières. Une cinquantaine de publications sont réparties harmonieusement en études cliniques et fondamentales au cours du dernier quadriennal dont 28% des publications ont un IF>10, notamment dans les meilleurs journaux de la spécialité (Hepatology, Gastroenterology). L'équipe a contribué à des études qui feront référence dans NEJM et Nature.

L'attractivité du chef d'équipe est concrétisée par l'arrivée de nouveaux chercheurs au cours du dernier quadriennal. Il existe une très bonne reconnaissance locale, nationale et internationale et une très forte implication dans les instances universitaires et d'évaluation.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement**

Le directeur de l'équipe est régulièrement invité dans de congrès nationaux et internationaux (Canada, US x4 fois, Espagne, et Chine). Il est membre de l'éditorial board de J Hepatol et de World J Gastroenterol et l'un des membres de l'équipe est aussi membre de l'éditorial board de J Hepatol, Hepatol Res and Comparative Hepatol. Il est aussi membre fondateur de la tissue-thèque HCC national et a participé à la fondation de plusieurs sociétés nationales et internationales sur le foie. Au cours du dernier quadriennal, plusieurs chercheurs statutaires ont rejoint l'équipe, pour y développer leurs thématiques dans le cadre de la carcinogenèse hépatique. Par contre, il y a peu d'étudiants étrangers en stage de longue durée au cours du quadriennal passé. L'équipe a su obtenir de nombreux contrats associatifs (ARC) ou publics (ANR, INCA-PAIR/CHC) dans le domaine du cancer dont un ANR jeune chercheur. L'un des points forts de cette équipe est la réelle participation de nombreux chercheurs hospitalo-universitaires impliqués dans la recherche en hépatologie. Ces chercheurs ont participé ou participent dans des projets nationaux et internationaux de grande envergure et publient leurs résultats dans les meilleurs journaux. A noter cependant l'absence de brevet et de contrats industriels dans un champ qui cependant pourrait être valorisé.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

La visibilité du porteur de projet ainsi que des cliniciens qui sont associés à l'équipe est excellente. La capacité fédératrice du directeur de l'équipe soulignée par les membres du comité est réelle. Il a été noté une bonne cohérence de l'ensemble des projets exposés avec une remarquable interactivité interne à l'équipe. Le caractère innovant et original de certaines approches technologiques et une excellente interface entre les différents chercheurs de l'équipe et les anatomo-pathologistes est à souligner. Le directeur de l'équipe est le leader incontestablement et incontesté de l'équipe. Quatre PU-PH sont dans l'organigramme de l'équipe et participent à l'enseignement facultaire.

- **Appréciation sur le projet**

L'équipe est homogène thématiquement avec une excellente faisabilité en ce qui concerne les axes « reptine/pontine » et « étude des tumeurs sur foie sain ». Les résultats sur le projet GTPase sont encourageants et bénéficient de l'arrivée récente d'un chercheur expert sur ce thème mais devront être confirmés. Certains aspects sur la régulation post-transcriptionnelle, nécessiteraient une maturation hiérarchisant les priorités pour garantir un maintien de la compétitivité. Il existe une mutualisation de moyens ce qui réduit les risques et permet le développement de projets à long terme. Plusieurs axes sont abordés par l'ensemble de l'équipe, autour de la thématique commune sur le carcinome hépatocellulaire. Certains projets ne sont pas encore bien ciblés, mais le comité a le sentiment qu'il s'agit d'un problème de restructuration de l'équipe et qu'en peu de temps les sujets seront parfaitement cadrés. Bonne interaction avec l'équipe 2 sur les aspects technologiques.



- Conclusion

- Avis :

L'avis global est très favorable.

- Points forts et opportunités :

Cette équipe a réussi à se recentrer thématiquement. Ses projets sont innovants sur différents aspects de la carcinogenèse hépatique. L'équipe est dynamique avec un porteur de projet qui est le garant de la cohérence et des interactions entre les différents axes. L'équipe bénéficie d'une excellente visibilité et ses thématiques sont transversales.

- Points à améliorer et risques :

Une grande partie de l'activité de cette équipe est basée sur l'analyse des échantillons fournis par des anatomopathologistes. Certains de ces pathologistes partiront à la retraite au cours de ce prochain quadriennal. Il est indispensable pour le bon fonctionnement de cette équipe de les remplacer.

- Recommandations :

Les recommandations du comité portent sur la nécessité de développer la valorisation, de rechercher des partenaires industriels et d'éviter la dispersion sur certaines thématiques émergentes.

**Intitulé de l'équipe 2 :** Organelles, stress and Cancer

**Responsable :** M. Eric CHEVET

- Effectifs de l'unité

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		2
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	1
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	4	1
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		3
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	1
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	1	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	2



- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production**

Le sujet de recherche de l'équipe concerne la réponse au stress ER, en particulier les mécanismes de signalisation dépendants des protéines IRE1 et ATF-6. Le projet de recherche est tout à fait innovant et original. Compte tenu de sa production scientifique au cours de ces premières années de création, l'équipe a réussi à se placer au premier rang sur le plan international de cette thématique compétitive. L'idée du chef d'équipe d'axer principalement ses recherches futures sur les protéines IRE1 et ATF6, répondant par ailleurs à une stratégie intelligente qui vise à limiter l'étude de PERK, voie de signalisation plus communément étudiée dans la réponse UPR. Ses projets de recherche sont ainsi pertinents, bien choisis et très ancrés dans la réalité de production et de compétition internationale.

L'équipe 2 est une jeune équipe Avenir créée en 2006 et renouvelée pour 2 ans cette année. Les publications sont de bonne qualité et en nombre, démontrant le dynamisme intrinsèque de cette petite équipe constituée il y a trois ans. En effet, l'équipe (considérant son leader en position majeure) a publié 1 Cell Death and Diff en 2007 (IF=7,5), 1 Cancer Res en 2007 (IF=7,5), 1 Mol Cell Biol en 2008 (IF=5,9), et a actuellement un J. Biol Chem (IF=5,5) sous presse. Par ailleurs, cette équipe présente de nombreuses publications en collaboration, démontrant sa capacité d'interaction évidente sur sa thématique. Enfin, 1 Mol Cell Biol de l'équipe en révision favorable.

L'équipe vient de se voir réattribuer deux années de financement Avenir supplémentaires. Par ailleurs, elle dispose d'un financement Marie Curie pour Doctorants. Enfin, récemment, l'équipe a appliqué avec succès et obtenu le financement du programme Egide/Ulysses, en collaboration avec l'université de Dublin en Irlande. Ces financements sont extrêmement compétitifs et démontrent le dynamisme scientifique de son jeune leader et sa reconnaissance internationale.

- **Appréciation sur le rayonnement, l'attractivité, et l'intégration de l'équipe ou du projet dans son environnement**

Cette jeune équipe bénéficie déjà d'une reconnaissance qui a permis à son leader de participer en tant qu'invité à 21 conférences nationales et internationales, au nombre de 7 entre 2006 et 2009. Sa visibilité est donc tout à fait satisfaisante et son interaction avec des équipes françaises et étrangères réelles.

L'équipe a recruté un MCU-PH et est composée de 3 stagiaires post-doctorants dont l'un -en second post-doc- a présenté les concours de chargés de recherche, l'année dernière et envisage de se représenter cette année.

L'équipe a obtenu des financements externes, notamment européens, démontrant sa compétitivité internationale. Un contrat avec Perkin Elmer est en négociation sur des aspects technologiques.

L'équipe participe au « Programme Egide/Ulysses », en collaboration avec l'université de Dublin (Irlande)

Une partie de l'activité de l'équipe est dédiée au développement d'une plateforme de recherche, AlphaScreen, consacrée à l'identification et la caractérisation de modulateurs artificiels de la réponse au stress. Un technicien vient d'être recruté sur cette plateforme, qui va donc bénéficier d'une aide technique appréciable et susceptible de lui permettre de répondre aux exigences requises à son bon fonctionnement. Aucun brevet pour le moment mais les projets de l'équipe devraient aboutir à des résultats brevetables. L'équipe a d'ailleurs déjà déposé une demande de brevet auprès d'Inserm Transfert.

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

Le leader de l'équipe a impressionné le comité par son dynamisme, son caractère volontaire et sa motivation. L'équipe est bien menée, tant sur le plan scientifique (recherche fondamentale) que sur le plan technologique (plateforme). Les discussions avec les étudiants et les post-doctorants ont mis en évidence qu'un bon esprit, propice à la communication, règne au sein de l'équipe et de l'unité localisée à l'université de Bordeaux 2.

L'animation scientifique est organisée au sein de chaque groupe dans l'unité ainsi qu'au sein des différentes équipes de l'unité. Des réunions d'unité et des réunions bibliographiques sont ainsi organisées de façon fréquente et régulière.

A travers la plateforme AlphaScreen le groupe participe à la structuration de la recherche dans la région.



- **Appréciation sur le projet**

Le projet est riche scientifiquement et faisable s'il n'y a pas de dispersion. On peut prévoir un très net essor à moyen et long terme des thèmes de recherche développés dans l'équipe.

L'équipe bénéficie de ressources suffisantes pour son fonctionnement. Par ailleurs, la plateforme est elle-même bien dotée de subventions de la région. Enfin, les dotations de chaque équipe sont mises en commun ; ainsi, l'équipe participe activement à la dotation de l'unité.

L'originalité des projets consiste notamment en l'interaction positive réciproque entre la plateforme AlphaScreen et le laboratoire de recherche fondamentale. Cette interaction mutuelle permettra d'alimenter respectivement chacune des deux parties de l'équipe.

- **Conclusion**

- **Avis :**

L'avis global sur cette équipe est très favorable

- **Points forts et opportunités :**

Cette équipe est jeune et dynamique et elle interagit fortement avec l'équipe 1. Le sujet est novateur. Le chef d'équipe est charismatique et motivé.

- **Points à améliorer et risques :**

Il existe un risque d'éparpillement thématique avec les nombreux criblages qui sont effectués au sein de la plateforme.

- **Recommandations :**

Dans un futur proche, et après obtention des premiers résultats des criblages, l'équipe devra faire des choix précis et se focaliser sur les molécules les mieux adaptées à l'étude de la réponse UPR ainsi que le recentrage sur le CHC.

**Intitulé de l'équipe 3 :** Biologie de la cellule endothéliale

**Responsable :** Mme Elisabeth GENOT

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs (cf. Formulaire 2.2 et 2.4 du dossier de l'unité)	2	2
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	0	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.7 du dossier de l'unité)	4	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2



- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production**

L'équipe propose deux projets distincts :

Le projet 1 concerne le rôle des podosomes dans les cellules endothéliales. La pertinence et l'originalité des recherches sur le rôle des podosomes dans les cellules endothéliales, par rapport à leur rôle reconnu dans les ostéoclastes et dans les macrophages, a été jugée de bonne qualité. Néanmoins, les premières publications de l'équipe sur les podosomes dans les cellules endothéliales datent de 2003 et les avancées conceptuelles sur le sujet ont été jugées encore modestes à ce jour. Le comité a essentiellement regretté que la validation de la preuve du concept n'ait toujours pas été démontrée de façon convaincante *in vivo*, malgré une première publication dans ce sens en 2009 *ex-vivo*, dans des conditions de stimulation extrêmes. L'équipe a publié 16 articles originaux dans le dernier contrat, dans de bonnes revues (J Cell Sci, Am J Pathol, Oncogene, Exp Cell Res ...).

Le projet 2 concerne les mécanismes moléculaires de la fenestration des cellules endothéliales sinusoidales du foie. Ce projet propose d'étudier la régulation du processus de fenestration des cellules endothéliales sinusoidales du foie (LSECs) dans la mesure où la fibrose hépatique se caractérise par une accumulation de matrice extracellulaire, une différenciation de ces LSECs et une perte de leur fenestration. Le porteur de sujet montre que la cortactine, un substrat de la protéine Src, qui se lie à l'actine-F, colocalise avec le réseau de microtubules dans les LSECs fenestrées. L'activité de la cortactine est contrôlée par des modifications post-traductionnelles telles que phosphorylation et acétylation et les projets consistent notamment à étudier l'importance de ce phénomène d'acétylation dans la fenestration. C'est un projet réellement nouveau et original, potentiellement intéressant dans le contexte de la fibrose hépatique. Les données préliminaires sur le sujet sont relativement limitées. Il n'y a pas encore de publication sur ce sujet. Néanmoins, le niveau de publications du porteur de sujet, récemment recruté à l'INSERM, est jusqu'à présent de bonne qualité, ce qui permet d'anticiper un bon développement de ce nouveau sujet. Le porteur doit maintenant montrer qu'il peut conduire un sujet de recherche propre.

Le projet 1 n'a pas de lien direct avec les autres projets de l'unité. Le projet 2 d'étude des fenestrations s'intègre tout à fait dans les thématiques de l'unité sur le cancer du foie. D'autre part, cette équipe est physiquement installée à l'IECB, à environ 15 minutes des locaux de l'unité et les membres de cette équipe et ses étudiants ne réalisent pas d'expériences dans les locaux de l'unité. Cependant, les membres de l'équipe participent régulièrement aux réunions et à l'animation scientifique hebdomadaire au sein de l'unité. La porteuse d'équipe a deux post-docs étrangers (Canada et Allemagne) dans son groupe. Elle vient de recruter un chercheur à l'INSERM (porteur du projet 2). La porteuse d'équipe a participé à plusieurs projets collaboratifs (ANR, subvention pôle de compétitivité, ARC-InCa, projet européen). L'équipe est financée jusqu'à la fin 2011 par un contrat Européen Marie Curie, elle est en demande de contrats pour la suite. La visibilité de l'équipe semble bonne. Aucune publication avec des équipes étrangères. Financement Marie-Curie, FP7-ITN, T 3Net : Tissue transmigration training network (2009-2011). Aucun brevet n'a été déposé en relation avec les deux projets .

- **Appréciation sur la stratégie, la gouvernance et la vie de l'équipe ou du projet**

C'est probablement un des points faibles du groupe. Celui-ci est isolé à l'IECB, les étudiants et post-docs du groupe regrettent cet isolement et leur difficulté à interagir avec les autres membres du laboratoire, situé à Bordeaux 2. Le comité a jugé qu'un rapprochement physique et un recentrage des projets autour d'une thématique « cancer du foie » est nécessaire.

Néanmoins, l'animation scientifique est bonne à l'intérieur de l'équipe. Les étudiants et post-docs de l'équipe 3 ont cependant regretté un isolement trop important. La porteuse de la demande d'équipe fait partie du Consortium de recherche sur les invadosomes. La prise de risque sur les sujets de recherche proposés est importante. Le projet 1 'podosomes' est très certainement original dans le cadre de recherches fondamentales en biologie cellulaire mais souffre d'un développement limité de par les approches utilisées jusqu'à présent (*in vitro* et *ex-vivo*). Dans ce contexte, un certain nombre de verrous techniques ne semblent pas complètement levés pour pouvoir envisager un épanouissement dans le cadre de cette unité. Le projet 2 'fenestrations des cellules endothéliales sinusoidales' est émergent et s'adresse plutôt à des événements pathologiques en amont et potentiellement initiateurs du processus tumorigène. Les interactions potentielles avec le reste de l'unité sont nombreuses et pourraient permettre un bon développement de ce sujet.



- **Appréciation sur le projet**

La stratégie de développement de l'équipe souffre de ses thématiques non reliées et il est difficile d'en percevoir les possibles convergences à moyen terme. Les deux projets doivent donc être évalués séparément :

Le projet 1 est très risqué et souffre d'un manque d'outils et d'approches méthodologiques. Les modèles in vivo manquent et celui proposé n'a pas convaincu le comité de visite. L'expertise de la porteuse de projet en imagerie et en biologie cellulaire a été jugée potentiellement complémentaire de l'expertise acquise de l'ensemble du laboratoire. Il faut envisager un recentrage de la thématique sur des aspects « cancer du foie afin de promouvoir des interactions plus fortes de ce groupe avec le reste de l'Unité.

Le projet 2 est nouveau, très intéressant et original, il mériterait d'être soutenu dans le cadre plus large de l'unité. La faisabilité du projet est essentiellement limitée au fait de ne pouvoir transfecter les LSECs, mais le laboratoire dispose d'une expertise et d'une plateforme de vectorologie lentivirus qui devrait pallier à ce problème. Le comité recommande fortement un rapprochement physique de cette partie de l'équipe avec le reste de l'unité de manière à éviter l'isolement à l'IECB sur cette thématique.

De manière surprenante, le comité a remarqué qu'alors que l'ensemble des membres du laboratoire partage des ressources en commun, l'équipe 3 est éloignée physiquement et thématiquement et ne partage pas ses moyens et leur gestion avec l'ensemble du laboratoire. Une partie de la dotation de l'unité est simplement reversée à l'équipe au prorata du nombre de ses chercheurs et gérée de façon indépendante. Comme indiqué ci-dessus, les projets sont originaux mais très risqués et gagneraient à être recentrés sur une thématique commune « cancer du foie ».

- **Conclusion**

- **Avis :**

Le comité de visite émet un avis réservé sur le projet sur les podosomes, et un avis favorable sur le projet concernant les fenestrations des cellules endothéliales sinusoidales. Le rapprochement physique des deux sujets de cette équipe au sein de l'unité est très fortement conseillé par le comité de visite. Le comité est convaincu que ce rapprochement serait une bonne stratégie.

- **Points forts et opportunités :**

Les deux sujets sont originaux. Les membres de l'équipe ont une bonne connaissance de la biologie cellulaire et de l'imagerie de la cellule endothéliale in vitro. Le sujet « fenestrations des endothéliales sinusoidales » pourrait être plus articulé dans les thématiques de l'unité et mérite d'être soutenu.

- **Points à améliorer et risques :**

Les sujets sont risqués, et indépendants. Une convergence à terme n'apparaît pas pour l'instant. Il existe un risque d'isolement physique et thématique potentiellement délétère à la réussite de l'équipe.

- **Recommandations :**

Le comité de visite recommande fortement la relocalisation physique de l'équipe sur le site de l'Unité au plus tard en janvier 2010. Par ailleurs, le comité n'est pas très favorable à la poursuite du projet « podosomes » et recommande le recentrage sur le projet « fenestrations des cellules endothéliales sinusoidales ».

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	A	A



Equipe 1 : Cancer hépatique

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 2 : Organelles, stress and Cancer

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 3 : Biologie de la cellule endothéliale

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	B



Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la section Unités de recherche  
AERES

Bordeaux, le 13 avril 2010

Monsieur le Directeur,

Je vous transmets les observations de Monsieur Jean ROSENBAUM, Directeur de l'Unité Inserm 889 «Physiopathologie du cancer du foie», faisant suite au rapport du Comité de visite de l'AERES.

Je vous prie de croire, Monsieur le Directeur, à l'assurance de mes sincères salutations.

Le Vice-Président du Conseil Scientifique,

Alain BLANCHARD





## FIBROSE HEPATIQUE ET CANCER DU FOIE

Bordeaux, le 6 avril 2010

INSERM U889

**Jean ROSENBAUM**

*Directeur*

A la lecture de l'avis émis par le comité de visite de l'AERES, nous pensons que l'évaluation de l'équipe 3 a sous-estimé certains aspects importants de ses points forts. Des éléments qui étaient mentionnés dans le document écrit apportent des réponses concrètes à certains points soulevés dans le rapport, notamment ceux présentant les caractéristiques intrinsèques de l'équipe. Trois points majeurs de ce rapport sont à relever.

- 1/ La localisation de l'équipe à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie (IECB)
- 2/ La cohésion des projets développés dans l'équipe 3
- 3/ Le projet

### 1/ La localisation de l'équipe à l'IECB

La localisation à l'IECB a conduit le comité à juger « stratégie, gouvernance et vie de l'équipe ou du projet » comme des points faibles du groupe. Pourtant, cette implantation a joué un rôle essentiel dans la maturation scientifique de cette équipe.

L'équipe est entrée à l'IECB fin 2001 et la configuration mixte (INSERM-IECB) qui la caractérise lui a permis de faire ses preuves. L'équipe ne peut être considérée isolée dans cet institut qui en comporte 15 autres et elle y apporte une contribution notable, comme établi dans le rapport du Conseil Scientifique International (SAB) de l'institut (rapport d'activité à 6 ans ci-joint). L'animation scientifique a été jugée bonne à l'intérieur de l'équipe. Les doctorants soutiennent des thèses de qualité. L'équipe est manifestement capable d'attirer des chercheurs de qualité puisque deux post-doctorants ont été recrutés l'un par l'INSERM, l'autre par l'université Bordeaux 1, avant même la fin de leur contrat. Le potentiel de l'équipe sur cette thématique a été renforcé par le recrutement d'un chercheur en 2009. C'est également dans cette équipe qu'une jeune chercheuse, avait été recrutée à l'INSERM ; elle développe aujourd'hui sa thématique propre au sein de l'équipe Cancer de l'U889.

L'implantation de l'équipe à l'IECB repose sur deux éléments fondamentaux, détaillés dans le document écrit, qui ont joué un rôle important dans l'épanouissement de l'équipe. Le premier : l'IECB est un institut de recherche multidisciplinaire, porteur de transversalité et donc d'enrichissement et d'ouverture. Une collaboration fructueuse dans le domaine d'expertise de l'équipe avec une équipe de chimie reflète notamment le bénéfice de cette implantation (publication et dépôt de brevet en cours). Le deuxième : l'IECB accorde un statut autonome à ses chefs d'équipe. Les projets sont évalués par le SAB (tous les quatre ans) qui garantit leur pertinence, cohérence et faisabilité. Les modalités budgétaires sont inhérentes à l'appartenance à l'IECB, elles comprennent notamment la mutualisation d'une partie du budget de l'équipe 3 (15% de ses ressources sont reversées à l'IECB). Il faut noter ici que l'équipe s'autofinance intégralement depuis 7 ans. La microscopie confocale, la SPR, la spectrométrie de masse, la plate-forme de qRT-PCR, l'accès à un plateau technique et à un technicien spécialisé en microchirurgie font partie des moyens mutualisés dont bénéficie l'équipe implantée à l'IECB.

Le contrat entre l'équipe et l'IECB prendra fin en 2012 et il est prévu de demander une extension de 4 ans. Si cette extension n'est pas accordée, l'équipe se regroupera avec le reste de l'unité.

## 2/ La cohésion des projets développés dans l'équipe

Il est mentionné que l'équipe propose deux projets distincts. Ceci ne reflète pas la réalité détaillée dans le document écrit. Les différents projets concernent tous la dynamique du cytosquelette des cellules endothéliales et l'impact du microenvironnement sur celui-ci. Le projet-mère sur les podosomes a permis l'émergence d'un nouveau projet à l'interface de la thématique podosomes et de la physiopathologie hépatique, dans une stratégie concertée et réfléchie entre le directeur de l'unité et la responsable de l'équipe. Il est mené par un chercheur nouvellement recruté au sein de l'équipe en 2009 dont l'essentiel de la production scientifique concerne ses travaux sur les podosomes. Il faut remarquer que ces travaux sont co-signés à plusieurs reprises avec la directrice de l'équipe. Ce projet est soutenu de façon active par un financement de thèse fléché, à la demande de la responsable d'équipe. S'agissant d'un projet émergent, il est aussi actuellement soutenu par les financements obtenus sur la thématique « podosomes » par la chef d'équipe.

## 3/ Le projet

Le projet 1 qui concerne le rôle des podosomes dans les cellules endothéliales a été jugé original mais les avancées conceptuelles depuis la découverte de ces structures en 2003 ont été jugées modestes. Il faut souligner ici que depuis 2003, l'équipe a publié 8 articles originaux et deux autres sont actuellement soumis à publication. Ceux-ci concernent principalement des données de signalisation, thème fort de l'équipe. L'article publié en 2009 dans le Journal of Cell Science a marqué un premier pas vers l'implication physiopathologique des podosomes, en démontrant qu'ils peuvent être détectés dans des tissus vivants (*ex vivo*). Bien que cette avancée ait pu apparaître conceptuellement modeste pour des scientifiques non spécialistes de la thématique, il s'agissait d'une avancée majeure dans le domaine des podosomes et des structures cellulaires à base d'actine en général. En effet, jusqu'à ce jour, toutes les données publiées concernant les structures d'actine de la famille des podosomes n'avaient été réalisées qu'*in vitro*. D'autres structures d'actine telles que les filopodes ou les fibres de stress ou même les adhésions focales, bien que extensivement décrites dans des publications de premier plan n'ont toujours pas été décrites *ex vivo*. Notre récente publication a d'ailleurs fait l'objet d'un « highlight » dans Nature Reviews in Molecular and Cell Biology (Mars 2010, sous presse, doi:10.1038/nrm2869).

Ce projet a également été vu comme sans lien direct avec les autres projets de l'unité. Cependant, des liens bien réels existent car les aspects du cytosquelette d'actine, d'adhésion, de migration, d'invasion et de remodelage matriciel et bien sûr de signalisation sont des aspects fondamentaux du cancer. Des interactions fortes sont en place avec les autres équipes de l'unité mais ont sans doute été insuffisamment mises en évidence lors de la visite. La question n'a pas été explicitement posée lors de l'entretien chercheurs-comité et ces points n'ont de ce fait pas été soulignés.

Enfin, le projet a été jugé risqué. Il faut souligner ici que l'équipe a prospéré dans son domaine depuis 2001 pour acquérir son potentiel actuel. Si sa structure présente est maintenue, l'équipe n'est pas exposée à un changement dans son rythme de production. L'équipe bénéficie d'une notoriété internationale dans son domaine comme l'attestent l'organisation de congrès, les invitations à des congrès, et les financements (ANR, ARC-INCa, FP7). A noter que pour le grant ITN (FP7), le taux de réussite à cet appel d'offre n'a été que de 5% en 2009. La prise de risque sur le sujet ne peut être considérée comme un élément négatif. La démarche est de poursuivre le projet de manière logique pour parvenir à établir la pertinence des podosomes en termes de physiopathologie. Les aspects techniques sont surmontés (cf notre publication dans J Cell Sci 2009), et la démonstration des podosomes *in vivo* repose sur l'application de cette technique à des souris génétiquement modifiées. Sur les quatre modèles proposés dans le document écrit, un seul a été présenté à l'oral en raison des contraintes de temps: modèle du syndrome de Marfan. Il fait l'objet d'une collaboration avec le Pr Harry Dietz (Baltimore, USA), spécialiste de renommée mondiale dans le domaine (il nous fournit les animaux KO). Un laboratoire vient d'obtenir des résultats préliminaires (Quintavalle et al., J Cell Biol Mars 2010, sous presse, doi: 10.1083/jcb.200912096). Les risques sont donc mesurés. La production scientifique et la dynamique de ce projet « en vitesse de croisière » ne justifient pas l'abandon de ce thème, jugé en outre original par le comité de visite, et potentiellement porteur d'avancées originales en apportant des éléments de physiopathologie dans un domaine qui n'en a pas encore.



*Dr. Jean-Jacques Toulmé*  
*Directeur*

Bordeaux, le 22 Mars 2010

Monsieur,

J'ai pris connaissance du rapport établi par l'AERES sur le projet de l'Unité 889 de l'Inserm dont fait partie l'équipe du Dr Elisabeth Génot, Chef de Projet à l'Institut Européen de Chimie et Biologie (IECB). En tant que directeur de cet Institut je souhaite commenter certains des points soulevés, en particulier ceux concernant la localisation géographique, la gouvernance et l'isolement scientifique de cette équipe.

L'IECB est un institut ayant vocation à accueillir de jeunes chefs de projets sélectionnés, au terme d'un processus compétitif sous l'autorité d'un Conseil Scientifique International indépendant, pour y développer des projets de recherche ambitieux dans un environnement pluridisciplinaire. Les équipes hébergées (incubées) pendant une période limitée -généralement dix ans- sont administrativement rattachées à des Unités labellisées Université/Inserm ou CNRS situées en partie hors IECB. Cette organisation, atypique j'en conviens dans le système français, est suivie et soutenue depuis onze ans par les quatre tutelles de l'IECB (Inserm, CNRS, Université Bordeaux 1 et 2).

E. Génot dirige depuis huit ans l'une des équipes (seize aujourd'hui) de l'IECB rattachées à sept entités différentes (Unités Inserm ou CNRS, Université). Elle n'est donc en rien une exception pour l'Université de Bordeaux et sa localisation sur un site différent du reste de l'U889 est en accord avec le concept "incubateur d'équipes". Du fait de son implantation à l'IECB cette équipe bénéficie des infrastructures, plateformes et ressources humaines mutualisées au financement desquelles elle contribue comme les autres équipes, via une gestion et un budget individualisés, en pleine connaissance du directeur de l'U889 et des tutelles.

S'il est vrai que, sans doute, la localisation excentrée du groupe d'E. Génot se traduit par un affaiblissement des interactions avec le reste de l'Unité, ceci est à mon sens largement compensé par le développement de collaborations transdisciplinaires, l'une des raisons d'être de l'IECB et qui enrichit d'une autre façon la contribution de cette équipe à son unité de rattachement. Un projet d'E. Génot avec une équipe de chimie de l'Institut dont je crois savoir qu'il est productif, a d'ailleurs été financé, après évaluation par le Conseil Scientifique de l'IECB, dans le cadre d'un appel d'offres interne. J'ajouterai que le suivi périodique de l'activité de l'équipe d'E. Génot par le Conseil Scientifique de l'IECB a donné lieu à des rapports favorables que je tiens à disposition de l'AERES.

A la lumière de ces précisions, je demande que soit reconsidérée la recommandation formulée par l'AERES (page 12) de "*relocalisation physique de l'équipe sur le site de l'Unité au plus tard en Janvier 2011*". D'autres comités AERES ayant eu à évaluer des Unités également concernées par des équipes IECB, notamment l'UMR 5144 CNRS et l'U 869 Inserm, n'ont pas formulé le même type d'avis et ont même conclu à l'opposé quant au rôle de l'IECB sur la dynamique des Unités. Enfin, l'IECB en tant que structure fédérative fait lui même l'objet d'une évaluation par l'AERES. Je souhaite que le rapport concernant l'IECB soit également pris en compte lorsqu'il sera disponible avant qu'un avis sur le positionnement de l'équipe d'E. Génot ne soit arrêté.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de ma profonde considération.



Jean-Jacques Toulmé

## Elisabeth Génot

E. Génot is director of Research 2<sup>nd</sup> class INSERM. She presented a report on her research during the last four years. The group totalling 8 people comprises PhD students, post-doctoral fellows, masters, INSERM permanent staff scientists and a professor affiliated to the Bordeaux I university. The title of the team is: “**Signal transduction in health and diseases**”.

Her research is focused on morphogenesis and signal transduction of endothelial cells that are unique in their capacity to maintain the structure of the vascular system. These cells play a central role in a number of severe pathologies. The main themes of this group comprise:

- 1) Organization of **podosomes**: a specialized plasma membrane micro-domain supported by the actin cytoskeleton that is a unique structure feature at the surface of endothelial cells. Podosomes are highly dynamic and controlled by various signalling pathways. Dynamic changes in the organization of podosome may occur during normal morphogenesis and pathological states.
- 2) The second theme focused on a series of observations on the role of GTPases in the formation and dynamics of podosome. In particular she would like to pursue the analysis of podosome formation so far carried out *in vitro* by an analysis *in vivo* with appropriate imaging system. Biochemical analysis of the signalling pathways will be studied from the mechanistic point of view in order to unravel the molecular determinants involved in podosome formation.

We particularly and clearly encourage E. Génot to pursue her programme on the dynamic of podosome formation using biochemical approaches and molecular analysis of the signalling pathways associated with the formation of podosomes in normal and pathological conditions. Such an approach, aiming to analyse molecular mechanisms, will nicely complement the aspects of her research dedicated to the description of the formation of podosomes using appropriate imaging technology.

At the end of her presentation, E. Génot also showed the results of her research that she carried out with Stephane Quideau on the ability of natural products *C-glycosidic ekagitannins* to bind to G-actin. Such a project was presented last year to the SAB. We are pleased that E. Génot and her colleagues have followed our advice and performed, during the year, an *in vitro* analysis using appropriate conventional assays on actin polymerization to show the effects of these natural compounds on G-actin polymerization. The results presented at the SAB illustrated clearly that *glycosidic ellagitannins* do indeed bind to actin and affect profoundly its polymerization.

Now that the basic research is in place we believe further study of the potential role of these natural products as drugs able to modify reversibly the actin cytoskeleton in cells is feasible and congratulate them and we hope that future studies will demonstrate their potential.

Altogether during the last four years E. Génot has been able to construct a very active and diverse group of research. She has obtained a number of resources from various grant agencies to support her research. She has been invited to a number of national and international conferences and she has also been involved in the organization of some of them. She participated in the training of students, to teaching and she illustrates - last but not the least - her capacity to interact with other teams at IECB. Her contribution to the steering

committee of IECB during for the last year is also well appreciated. Altogether, we strongly recommend to the Board of Directors to renew the contract of E. Génot for another term.