



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

Section des Unités de recherche

Évaluation de l'AERES sur l'unité :
Laboratoire de Biologie et de Pharmacologie
Appliquée

LBPA

sous tutelle des
établissements et organismes :

École Normale Supérieure de Cachan

Centre National de la Recherche Scientifique - CNRS



Novembre 2013



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

Section des Unités de recherche

*Pour l'AERES, en vertu du décret du 3
novembre 2006¹,*

- M. Didier HOUSSIN, président
- M. Pierre GLAUDES, directeur de la section
des unités de recherche

Au nom du comité d'experts,

- M^{me} Cécile SYKES, présidente du
comité

¹ Le président de l'AERES « signe [...], les rapports d'évaluation, [...] contresignés pour chaque section par le directeur concerné » (Article 9, alinea 3 du décret n°2006-1334 du 3 novembre 2006, modifié).



Rapport d'évaluation

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous.

Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité.

Nom de l'unité :	Laboratoire de Biologie et de Pharmacologie Appliquée
Acronyme de l'unité :	LBPA
Label demandé :	UMR
N° actuel :	UMR 8113
Nom du directeur (2013-2014) :	M. Malcolm BUCKLE
Nom du porteur de projet (2015-2019) :	M. Malcolm BUCKLE

Membres du comité d'experts

Président : M^{me} Cécile SYKES, Institut Curie, Paris

Experts :

- M. Marc BOUVILLAIN, Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans
- M. Alexandre DE BREVERN, Université Paris Diderot (représentant du CoNRS)
- M. Philippe DUMAS, IBMC-CNRS, Strasbourg
- M. Thierry LIVACHE, CEA, Grenoble
- M. Horst VOGEL, Université de Lausanne, Suisse

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. Pierre VIERLING

Représentants des établissements et organismes tutelles de l'unité :

M^{me} Sylvie POMMIER, ENS Cachan

M. Jean-Claude MICHALSKI, CNRS INSB

M^{me} Isabelle LERAY (directrice de l'ED n°285 Sciences Pratiques)



1 • Introduction

Historique et localisation géographique de l'unité

Le LBPA UMR 8113 CNRS est implanté au sein du campus de l'ENS Cachan. Il est intégré dans l'Institut d'Alembert (IdA) qui fédère les unités de recherche en physique (2 unités), en chimie (une unité) et en sciences de la vie (le LBPA) de l'ENS Cachan. Il a été créé en 2002 et a été dirigé successivement par M. Christian AUCLAIR, puis, à partir de 2008, par M. Jean-François MOUSCADET. Il a subi une réorganisation suite notamment au départ en juillet 2011 de M. Jean-François MOUSCADET et à l'arrivée d'autres équipes de recherche.

Équipe de direction

Depuis juillet 2011, la direction de l'unité est assurée par M. Malcolm BUCKLE, directeur de recherche au CNRS. Il en sera également le directeur pour le prochain contrat quinquennal. Il est assisté dans ses fonctions par l'assemblée des chefs d'équipe et par un conseil de laboratoire.

Nomenclature AERES

SVE1_LS1 Biologie moléculaire et structurale, biochimie

Effectifs de l'unité

Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	9	7
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	16	14
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	15	14
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	13	2
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	
TOTAL N1 à N6	56	37



Effectifs de l'unité	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	20	
Thèses soutenues	23	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité *	11	
Nombre d'HDR soutenues	6	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	22	16

2 • Appréciation sur l'unité

Avis global sur l'unité

Le LBPA est une unité de biologie fondamentale qui aborde ses thèmes de recherche avec comme objectifs de trouver des solutions à des problèmes de santé publique. Deux thèmes sont étudiés en particulier, l'un est l'oncologie, qui est explorée au niveau des interactions moléculaires par des approches de biologie cellulaire et moléculaire et avec une orientation pharmacologique, l'autre est la virologie, avec entre autres le VIH, agent causal du SIDA. La motivation scientifique de l'unité est la compréhension des mécanismes qui sous-tendent des événements biologiques clés, par des techniques pluridisciplinaires à la fois expérimentales et théoriques (modélisation). Les thèmes de l'unité couvrent la physico-chimie de surface (biocapteurs), la biophysique moléculaire (biomolécules - protéines, ARNs, ADN- et leurs interactions) et la biologie cellulaire, confirmant ainsi ce caractère très pluridisciplinaire qui fait l'originalité du LBPA.

L'unité s'est structurée autour de 6 équipes, chacune ayant ses thématiques propres mais en interactions entre elles, et de trois plateformes. Ces équipes sont de taille très variable et comprennent de deux à une vingtaine de personnels permanents. L'unité a su faire face à des mouvements de personnels importants (départs et arrivées) en se réorganisant et se reconstruisant au fur et à mesure des opportunités. Elle devra encore faire face à des changements dus à des départs à la retraite ou en mobilité de personnalités scientifiques. Néanmoins, chacune de ces équipes a réalisé d'importantes et originales contributions qui seront précisées plus loin.

Points forts et possibilités liées au contexte

Le développement dans l'unité d'une recherche appliquée dans le contexte local de l'ENS Cachan, est en parfaite adéquation avec les missions prioritaires de l'ENS qui concernent la formation par la recherche en sciences fondamentales avec une motivation de faire émerger des applications. Ceci est en particulier le cas de la thématique oncologie qui bénéficie d'un fort soutien de la part de l'ENS. L'unité est par ailleurs l'unique unité de biologie sur le campus de l'ENS, ce qui en fait aussi le fer de lance ou la vitrine de l'ENS.

L'aspect pluridisciplinaire de l'unité, en miroir de celui de l'ENS Cachan, constitue un autre point fort et un atout supplémentaire pour le LBPA dans le contexte local. Cet aspect pluridisciplinaire bénéficie aussi largement d'un soutien de l'Institut des Sciences Biologiques et de l'Institut de Chimie du CNRS, l'unité émergeant dans les sections 20 et 16 du CoNRS, qui sont toutes les deux des sections pluridisciplinaires. La pluridisciplinarité de l'unité s'appuie, pour le financement et le suivi des projets, largement sur l'Institut d'Alembert de l'ENS Cachan qui est lui-aussi un excellent facilitateur de projets pluridisciplinaires.

Enfin, l'engagement de l'ENS Cachan dans le projet de l'Université Paris-Saclay est une opportunité extrêmement intéressante pour le LBPA qui s'insérera naturellement dans le contexte pluridisciplinaire de cette future université.



Points faibles et risques liés au contexte

Malgré le nombre relativement élevé de brevets déposés et le potentiel important d'applications pratiques qui peuvent découler des différents projets de recherche menés par l'unité, le transfert de technologies ne s'est pas matérialisé par la réalisation d'un produit ou l'octroi d'une licence de brevet.

Concernant la cancérologie et les approches pluridisciplinaires développées par l'unité autour de cette thématique qui constitue un de ses principaux atouts, le départ de certaines personnalités scientifiques pourrait diminuer le rayonnement de cette activité et résulter en un certain isolement au sein de la communauté scientifique d'oncologie.

Lors de la visite sur site, il est apparu que les chercheurs étaient handicapés par la lourdeur de certaines démarches administratives liées au contexte très particulier de l'ENS Cachan qui couvre des champs disciplinaires extrêmement variés. La réponse à des appels d'offre compétitifs semble notamment revêtir une certaine lourdeur non seulement au moment du dépôt des dossiers mais également pour leur gestion financière lorsque les demandes ont abouti.

Les sources de financement au niveau international sont relativement limitées et pourraient être plus conséquentes compte-tenu des nombreuses collaborations académiques dont l'unité fait état avec des laboratoires étrangers.

Recommandations

Le comité d'experts encourage le laboratoire à développer une politique plus active dans la recherche de financements dans les appels d'offre à finalité appliquée, tout en maintenant une recherche portant sur la compréhension des phénomènes fondamentaux en biologie. La recherche de financements de thèse auprès d'agences comme par exemple l'ARC, la FRM, la Ligue, AXA, etc devrait aussi être encouragée car ils permettraient de mieux faire connaître, au travers des comités d'évaluation mis en place par ces agences, les thématiques de recherche de l'unité au-delà du cercle de l'ENS, notamment pour leurs applications médicales et en particulier pour la cancérologie. Enfin, en accord avec l'orientation de l'ENS vers les « sciences pratiques », l'ENS et l'unité devraient travailler davantage de concert afin d'augmenter les prises de licence sur certaines applications, par exemple en cancérologie.

La recherche en oncologie, très soutenue par l'ENS Cachan, devrait s'appuyer sur un conseil extérieur de spécialistes en oncologie afin de renforcer les synergies au sein de l'unité, mais surtout au sein de l'équipe « Oncologie moléculaire et Pharmacologie », qui devraient pouvoir améliorer la visibilité des travaux développés au sein de l'unité.

Les réponses de l'unité à des appels d'offre internationaux devraient être plus nombreuses au vu de la qualité de ses recherches, de ses nombreuses collaborations avec des laboratoires étrangers et de sa participation à des réseaux. Par ailleurs, l'unité devrait envisager l'accueil de professeurs de renommée internationale afin d'accroître sa visibilité et son attractivité.



3 • Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'originalité de cette unité est son caractère pluridisciplinaire et la finalité appliquée des recherches. La contribution de l'unité, avec ses trois plateformes, est de développer diverses méthodologies très innovantes en biophysique (imagerie biphotonique ou par résonance plasmonique de surface, microscopie de fluorescence multiphotonique ou par force atomique, modélisation moléculaire, etc.) pour l'étude, aussi bien au niveau moléculaire que cellulaire, de la dynamique des interactions macromoléculaires (acide nucléique-protéine, protéine-protéine) impliquées dans des phénomènes biologiques majeurs (initiation, propagation et réversion tumorales, maladies autoimmunes, etc.) et l'élucidation de mécanismes qui sous-tendent ces phénomènes, et d'aider à la mise en place de dispositifs type biosenseurs ou biocapteurs, et de développer des recherches en vue de thérapie en oncologie et en virologie.

La production de l'unité, bien qu'inégalement répartie sur les 6 équipes, est excellente en quantité (167 articles à comité de lecture publiés sur la période auxquels l'on peut rajouter 43 publications des chercheurs et enseignants-chercheurs qui ont rejoint l'unité en cours de la période, soit environ 1,6 publications/an/ETP chercheur, 7 brevets internationaux) et en qualité (plus de la moitié de ces publications sont parues dans des revues à facteur d'impact supérieur à 4). Le taux de citation moyen par article est de 11. Ces publications paraissent dans des revues couvrant les domaines de la biologie moléculaire, la biologie cellulaire, la biochimie, la biophysique, la microbiologie, l'oncologie, la virologie, la pharmacologie, la chimie, et les sciences techniques témoignant du caractère pluridisciplinaire des recherches menées dans l'unité. Parmi les publications les plus remarquables signées en premier/dernier auteur par un membre de l'unité, l'on peut citer 1 Nat Rev Cancer (IF = 35), 1 Nat Med (IF=24), 1 Trends Cell Biol (IF=11.7), 1 EMBO J (IF=9.8), 1 PNAS (IF=9.7), 9 Nuc Acids Res (IF=8), 2 Cell Death Diff (IF=8.4).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

Les travaux de l'unité sont très reconnus dans le monde académique, en témoigne leur succès en réponse à des appels d'offres très compétitifs en tant que partenaire ou coordinateur. Les financements de l'unité reposent ainsi sur un ensemble de sources très diverses. L'on dénombre ainsi 1 financement UE (Programme Eurotrans-Bio; partenaire), 1 Human Frontier Science Program, 13 ANR (dont 1 en tant que coordinateur), 7 ANRS, 3 OSEO, 2 Fondation de France, 1 Sidaction, 1 PEPS, 1 ARC, 1 CNRS "prise de risque" ainsi que des financements plus locaux par les Labex (4) (dont certaines équipes sont membres fondateurs) ou par l'Institut d'Alembert de l'ENS Cachan. Dans l'état actuel, le nombre de projets internationaux (2) est jugé trop faible par rapport au nombre de projets financés par des organisations françaises.

La recherche de financements sur projet se fait actuellement majoritairement à l'ANR. Pourtant, les applications potentielles d'un certain nombre de projets sont évidentes et semblent pouvoir être financées dans le cadre d'appels d'offre plus appliqués ou plus ouverts sur des débouchés en santé publique comme l'ARC, la Ligue contre le Cancer, la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), qui sont très minoritairement référencés dans les contrats. D'autre part, la réponse à ce type d'appels d'offre pourrait contribuer à mieux positionner l'unité dans le tissu scientifique impliqué dans les problèmes de santé publique.

Le rayonnement de l'unité est aussi très bon puisqu'une majorité des chercheurs est régulièrement invitée à des conférences internationales. L'unité a également été organisatrice de quelques colloques/workshops internationaux.

L'implication d'un certain nombre de chercheurs dans l'École Doctorale (ED) Cancérologie-Biologie-Médecine-Santé (ED n°418 Paris 11 et ENS Cachan) montre aussi une excellente intégration dans le tissu académique des sujets phares de l'unité. L'unité sait attirer les meilleurs étudiants en thèse, se reposant sur le gage de qualité que procurent l'ED n°418 de Cancérologie et l'ED n°285 Sciences Pratiques pluridisciplinaire de l'ENS Cachan. On peut cependant regretter que les financements de thèse proviennent très majoritairement du ministère.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

En Ile-de-France, la participation de l'unité aux Labex NanoSaclay et LERMIT est scientifiquement et stratégiquement très pertinente et notamment vis-à-vis de la future localisation de l'ENS Cachan sur le plateau de Saclay. Les collaborations avec une start-up locale pour le développement de l'imagerie SPR, l'implication dans le



consortium FRISBI, et le partenariat industriel national et international très diversifié attestent de la présence de l'unité sur la scène socio-économique.

Alors que cette présence a un impact positif sur le développement de subventions orientées (3 contrats OSEO), que les applications en santé publique développées au sein de l'unité la positionnent très bien dans le contexte économique et social, que l'unité est active pour le dépôt de brevets (7 brevets internationaux), la valorisation reste toutefois limitée car aucun brevet n'est licencié et le nombre de contrats de recherche avec le secteur privé est très faible.

L'unité grâce à son expertise et sa maîtrise de diverses techniques de pointe est aussi très présente dans des comités scientifiques (Ligue Contre le Cancer de la Région Grand-Est, Fondation Gilles de Gennes, Médecin) et dans des réseaux de collaborations au niveau national et international et en lien avec ses principaux sujets de recherche. Ses chercheurs sont aussi actifs dans l'organisation de conférences internationales, ont été ou sont membres de sections du CoNRS.

L'implication de certains chercheurs dans des actions de vulgarisation et de diffusion du savoir place l'unité également de manière active dans l'environnement culturel.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'unité

L'ensemble des personnels (chercheurs, enseignants-chercheurs, ITA, étudiants et post-docs) s'est montré globalement satisfait du fonctionnement de l'unité. Le directeur s'appuie sur le conseil de laboratoire et l'assemblée des chefs d'équipe qui se réunissent régulièrement pour piloter l'unité et élaborer la politique scientifique du laboratoire.

Concernant l'animation scientifique, des séminaires internes lors desquels chaque équipe présente à tour de rôle ses travaux scientifiques sont organisés bimensuellement. Ils alternent avec des séminaires de personnalités extérieures.

L'unité comporte trois plateformes (biologie cellulaire et moléculaire, biophotonique et capteurs) qui sont gérées chacune par un ITA qui y consacre environ 50 % de son temps, et qui émargent dans l'une des équipes du laboratoire. Ces plateformes réalisent quelques prestations de service mais sont surtout ouvertes pour le développement de projets de recherche sur l'extérieur et en particulier sur l'Institut d'Alembert qui leur apporte également un soutien financier pour leur fonctionnement. Chaque projet soumis à la plateforme fait l'objet d'une évaluation et d'une étude de faisabilité avant la partie développement. Pour l'instant, il n'y a pas de facturation en interne de l'unité ou de l'Institut d'Alembert, seules les prestations externes sont facturées mais constituent un apport financier mineur. Ce système de fonctionnement semble satisfaisant et les personnels qui travaillent sur ou gèrent ces plateformes ont une relative autonomie.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

L'unité est adossée à l'ED 285 Sciences Pratiques de l'ENS Cachan et à l'ED n°418 Cancérologie-Biologie-Médecine-Santé (CBMS) de l'Université de Paris-Sud. L'implication de l'unité dans la formation par la recherche est très importante, dans l'ED n°418 CBMS dont l'actuel et précédent directeurs sont membres de l'équipe 2 du LBPA, et dans différents enseignements au niveau Licence et Master ainsi que l'accueil d'un grand nombre de stagiaires (51), de doctorants (21 thèses en cours et 23 soutenues) et post-doctorants (6 actuellement).

Il est à noter que les doctorants de l'ED n°418 CBMS sont entourés par des comités de thèse avec un tuteur extérieur (ce qui participe au rayonnement de l'unité et est une aide dans la consolidation des sujets de recherche), alors que ceux de l'ED 285 n'ont pas l'obligation d'un comité de thèse, comme il est courant pourtant d'en avoir dans les ED des sciences de la vie. Par ailleurs, des conditions de soutenance (1 publication acceptée) ont été mises en place par les 2 ED.

L'entretien avec les doctorants et les directeurs des 2 ED a confirmé leur très bon encadrement et suivi par les EC et C de l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les orientations scientifiques proposées pour le prochain quinquennal, en continuité du présent contrat, sont cohérentes et particulièrement bien intégrées dans le contexte de l'ENS Cachan avec une recherche fondamentale motivée par des applications ultimes. Si la coloration "oncologie" de plusieurs projets est très stimulante et



prometteuse, l'activité et la restructuration de l'équipe « oncologie moléculaire et pharmacologie », suite au départ de certaines personnalités scientifiques, devront cependant être accompagnées avec beaucoup d'attention. Il faudrait aussi veiller à davantage de synergie entre les projets au sein de cette équipe, mais aussi entre les équipes en général, afin d'augmenter substantiellement le nombre de publications inter-équipes par rapport au présent contrat pour lequel l'on dénombre seulement 5 publications communes.

Par ailleurs, le projet de l'unité, avec sa spécificité pluridisciplinaire, s'intègre bien dans le projet « Paris-Saclay » auquel elle participe avec l'ENS-Cachan et qui commencera tout juste à être concrétisé au moment de la prochaine évaluation. Ce projet présente pour l'unité de multiples avantages et opportunités, à savoir une intégration dans un tissu scientifique nettement plus large (en particulier dans le secteur des sciences du vivant), une ouverture sur une population plus grande et diversifiée d'étudiants, entre autres.

4 • Analyse équipe par équipe

Équipe 1 : Dynamique des complexes macromoléculaires

Nom du responsable : M. Malcolm BUCKLE

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	2	2
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	2	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	2
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	4	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	10	7

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	
Thèses soutenues	4	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	4

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe est dirigée par le directeur actuel de l'unité. Elle mène une activité visant à caractériser finement la nature et la dynamique des interactions entre macromolécules biologiques (essentiellement ADN-protéine et protéine-protéine). Avec comme point de départ la biophysique de l'ADN, l'équipe construit des projets de recherche à l'interface entre biologie/physique (sensing) et chimie de surface. L'équipe a une forte activité axée sur la technologie et offre des méthodes de pointe pour l'analyse des interactions ADN-protéine et protéine-protéine, ce



qui lui permet d'attirer une grande diversité de partenaires et de participer à de nombreux projets et lui confère un rôle très structurant au sein du LBPA et de l'Institut d'Alembert.

L'équipe est à l'origine de nombreux développements technologiques dans des domaines maintenant bien établis (imagerie par résonance plasmonique de surface (SPR), micro-fluidique, photo-irradiation laser) ou plus innovants comme les approches d'optique guidée en anneau développées en partenariat avec d'autres groupes de l'Institut d'Alembert. On peut noter qu'une partie de ces approches est mise à disposition de la communauté scientifique au travers de la mise en place d'une plateforme « biosensor ». Ces méthodologies innovantes sont utilisées dans le cadre des différentes études orientées vers la biologie portées par l'équipe. La première de ces études porte sur la dynamique de la structure de la chromatine ou du nucléoïde bactérien. C'est une thématique très intéressante et structurante pour le LBPA (équipes 4 & 5; potentiellement équipe 6). Elle a mobilisé significativement les ressources de l'équipe mais son impact scientifique est difficile à juger en l'absence de publications pour l'instant. Le second volet applicatif majeur repose sur l'utilisation de l'imagerie SPR pour la mesure des interactions macromoléculaires impliquées dans la reconnaissance immunitaire. Ce projet a un fort potentiel de valeur ajoutée mais une attention devrait tout de même être portée à la protection des résultats. Le troisième volet découle des activités de l'ancienne équipe de virologie qui a été, pour partie, intégrée (avec succès) dans cette équipe suite au départ de son responsable. Ce volet vise essentiellement à analyser l'impact de l'organisation de l'ADN sur l'expression de gènes viraux. Notons des efforts pertinents pour intégrer cette nouvelle thématique et pour compenser les mouvements de personnels (ayant conduit notamment à la création de l'équipe 6).

Sur la période, la production scientifique est très bonne (17 articles soit 1 publication/ETP/an). Parmi ces publications, 7 impliquent un seul membre de l'équipe, 9 concernent au moins deux membres de l'équipe, et au moins 2 impliquent d'autres membres du LBPA. Il faut noter que 4 publications, dont 2 revues, sont parues dans des journaux à facteur d'impact compris entre 8 et 9. La plupart des articles dont le "corresponding author" est dans l'équipe a été publié dans des journaux à plus faible facteur d'impact ($2 < IF < 3.7$). L'équipe est encouragée à publier dans des revues à facteur d'impact plus élevé et à améliorer le nombre de publications par ETP et par an.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe jouit d'une très bonne visibilité et attractivité nationale et internationale, en témoignent ses participations comme coordinateur à un projet ANR et comme partenaire à 4 projets ANR (dont une chaire d'excellence) et à un consortium européen (Eurotrans-bio), ainsi que ses collaborations internationales (United Kingdom, Australie, Italie) et nationales bien que celles-ci soient non formalisées. Des membres de l'équipe ont participé à l'organisation de workshops internationaux (le responsable d'équipe a été 3 fois conférencier invité). L'équipe est également partenaire de projets collaboratif/infrastructures locaux tels que le C'Nano Île-de-France, le Labex NanoSaclay, le GDR "Architecture et Dynamique Nucléaires" et FRISBI à laquelle est rattachée la plateforme « biosensor ». Le responsable d'équipe est vice-président de la Société Française de Biophysique et directeur-adjoint de l'Institut d'Alembert de l'ENS Cachan. Des membres de l'équipe ont participé ou participent à des comités de pilotage (C'Nano, ANR), réalisent de nombreuses expertises (ANR, AERES) et/ou ont des activités éditoriales.

L'équipe a accueilli deux professeurs invités pendant la période dont un avec le support de l'ANR 'chaire d'excellence'. Le nombre de doctorants et post-doctorants accueillis par l'équipe - ainsi que le nombre de thèses soutenues - semble faible au regard des éléments mentionnés ci-dessus. Cependant, 3 doctorants travaillent actuellement dans l'équipe, montrant une dynamique intéressante. L'attractivité de l'équipe se traduit également par l'accueil de 11 étudiants L3, M1 ou M2 au cours des 5 dernières années (6 d'entre eux ont participé à un programme d'échange international).

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

En Île-de-France, l'équipe est impliquée dans le Labex local NanoSaclay, ce qui stratégiquement est intéressant vis-à-vis de la future localisation de l'ENS Cachan sur le plateau de Saclay. Il faut également souligner sa collaboration avec une start-up locale pour le développement de l'imagerie SPR. Cette collaboration s'est confirmée par la participation de l'équipe au consortium européen EUROTRANS-BIO qui comprend des partenaires industriels en Allemagne et en France.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche



NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

L'équipe propose de poursuivre ses activités autour de trois projets principaux. Le projet 1, consacré à l'étude de la dynamique de l'organisation de la chromatine, représente un développement logique et ambitieux des recherches menées par l'équipe au cours de ces dernières années. Il s'appuie sur les points forts de l'équipe (expertise et méthodes) et implique une collaboration étroite avec l'équipe 4, l'utilisation du modèle viral Merkel développé en interne, et l'analyse des interactions macromoléculaires par des méthodes d'imagerie SPR à haut débit. Une approche complémentaire très intéressante d'analyse au niveau de la molécule unique sera menée en collaboration avec un groupe expert de l'ENS Paris. A un niveau fondamental, l'étude de la dynamique de la chromatine à différents niveaux d'échelle et par des diverses approches analytiques est très intéressante. Ce projet est très certainement un bon moyen pour aider à la structuration du LBPA. Néanmoins, le nombre important de sous-projets et le patchwork complexe de collaborations nécessiteront un management attentif et très suivi. Les projets 2 (biocapteurs basés sur des nanoparticules d'or) et 3 (motifs ADN immobilisés à haute densité sur surface) sont à la frontière avec la science des matériaux et visent à développer de nouveaux outils pour la bio-détection et la caractérisation de l'activité enzymatique avec des applications potentiellement intéressantes dans la recherche et le diagnostic. Ils sont parfaitement en ligne avec les objectifs de l'Institut d'Alembert.

Le financement de ces projets n'est cependant pas encore totalement acquis et peu de propositions de valorisation sont proposées.

Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

L'équipe peut indéniablement s'appuyer sur le dynamisme de ses membres et de son responsable, sur ses capacités à gérer efficacement l'interface physique/chimie de surface pour les études de fondement biologique, sur son rôle très structurant et fédérateur pour le LBPA au travers des méthodologies développées et des thématiques abordées, sur l'excellence de son réseau de collaborations nationales et internationales, y compris avec des partenaires industriels, et sur son expertise originale/unique pour l'analyse des interactions ADN-protéine et protéine-protéine par des méthodes de pointe.

- *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

Compte tenu du nombre relativement restreint de membres permanents dans cette équipe qui couvre un large champ thématique et un grand nombre de projets différents, il y a un risque important de dispersion et de masses sous-critiques sur des projets individuels, d'autant plus que les possibilités de management par le responsable d'équipe sont limitées par ses fonctions de directeur d'unité et par ses multiples autres responsabilités à l'ENS Cachan, SFB, etc. Par ailleurs, il est à regretter une absence de stratégie de valorisation des innovations réalisées par l'équipe (brevets, start-up).

- *Recommandations :*

Les multiples projets et responsabilités diverses du responsable de l'équipe devront être abordés avec une gestion plus attentive et plus sélective pour en limiter les effets négatifs d'une dispersion et de masses sous-critiques trop importantes. Le fort potentiel de valeur ajoutée associé à l'activité technologique de l'équipe devra être mieux pris en compte dans une démarche de protection et de valorisation des découvertes et savoir-faire.



Équipe 2 : Oncologie Moléculaire et Pharmacologie

Nom du responsable : M. François DAUTRY puis M. Michel AROCK

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	6	4
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	4	2
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	6	1
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	
TOTAL N1 à N6	22	10

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	7	
Thèses soutenues	9	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	4	
Nombre d'HDR soutenues	2	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	7	2

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe est divisée en 5 groupes sur la période évaluée. Elle a connu une restructuration assez importante (cf. historique unité) et depuis 2012, l'équipe comprend 6,5 ETP chercheurs et 3 ITA. Les principaux thèmes de recherche fondamentaux sont liés aux mécanismes moléculaires de la réversion du phénotype tumoral et les mécanismes de la progression tumorale.

Un domaine plus appliqué, y compris le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, est également développé. Parmi les réalisations majeures de l'équipe, il est à souligner l'obtention d'une lignée de mastocytes dépendante du SCF et la création de lignées dérivées porteuses de mutations du gène KIT présentes dans les



mastocytoses, l'analyse fonctionnelle de la protéine kinase D1 dans la progression tumorale et la mise en évidence de son association avec un mauvais pronostic chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, le développement d'un modèle de dormance cellulaire et la caractérisation de la régulation de la dormance, le développement d'outils pour la modélisation des effets allostériques dans les protéines, et l'analyse du rôle central de TCTP (pour Translationally Controlled Tumor Protein) dans le programme de réversion tumorale et mise en évidence de la régulation réciproque de TCTP et p53.

La production des membres qui composent actuellement cette équipe est excellente aussi bien en qualité qu'en quantité. Au cours des 5,5 dernières années, l'équipe dans sa configuration actuelle a publié 85 publications (dont 15 articles de synthèse) y compris des documents impressionnants en premier/dernier auteur ayant un IF > 20 (Nat Med, Nat Rev Cancer) ou > 8 (Trends Cell Biol, Cancer Res), soit 2,4 publications/ETP/an. Parmi les publications de l'équipe, il faut noter que 24 d'entre elles impliquent seulement un chercheur de l'équipe (ou LBPA), ce qui tend à montrer une activité de l'équipe très indépendante pour chacun des 5 groupes, et qui correspond à la présence d'individualités fortes. 4 brevets ont également été déposés.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe est impliquée dans plusieurs collaborations internationales via le réseau européen d'excellence Conticanet et un projet Cofecub (collaboration France / Brésil). Elle mentionne 19 conférences invitées dans des colloques internationaux et nationaux. L'équipe est un partenaire fondateur du LABEX LERMIT et y coordonne un projet. Quelques financements plus classiques (ANR, Fondation de France, OSEO) ont été obtenus. Par contre, on peut noter un déficit de financements orientés vers les applications en santé publique par des organismes comme l'ARC, la Ligue, la FRM.

Un membre de l'équipe est le représentant français dans le cadre du réseau européen sur la mastocytose et président la section Biologie à l'Académie Française de Pharmacie. Un autre membre de l'équipe a organisé 3 workshops sur le campus de l'ENS Cachan.

L'équipe fait preuve, par son expertise en oncologie, d'une attractivité académique relativement importante puisqu'elle accueille actuellement 8 doctorants et a accueilli 6 autres qui ont soutenu leur thèse, 5 post-doctorants (dont un qui est toujours présent) et 4 étudiants stagiaires M2 au cours de la même période.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

La capacité de l'équipe à travailler en étroite collaboration avec des partenaires industriels a un impact positif sur le nombre de fonds privés collectés et sur le développement de subventions orientées (OSEO). Ses collaborations industrielles ont pu conduire vers l'identification de traitements potentiels du cancer, encore en cours d'étude, mais peu d'indicateurs de ces développements sont présentés. L'équipe a également des liens très efficaces avec d'autres groupes de recherche locaux, elle est un des initiateurs du Labex LERMIT.

Les chercheurs de l'équipe sont également impliqués dans des actions permettant la diffusion du savoir scientifique, comme le film « Aidez-nous à vaincre le Sida » ou un chapitre dans "Biofutur".

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

L'équipe vit actuellement une transition importante, avec le départ de personnalités scientifiques fortes du domaine et notamment celui de son responsable actuel en septembre 2015. C'est donc l'occasion de rediscuter et de renouveler son mode de fonctionnement, avec une organisation plus collégiale et dans l'échange de savoir-faire. Les méthodologies dans les trois différents projets présentés sont proches. Il s'agit dans tous les cas de comprendre les mécanismes moléculaires menant à certaines maladies, en particulier le cancer, et de trouver des médicaments permettant de les enrayer. La vie de l'équipe pourrait, par exemple, être animée par des réunions régulières sur des analyses des dernières publications du domaine, la consultation d'oncologues éminents externes au laboratoire, et davantage d'échanges scientifiques informels.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

NA. Voir commentaire sur l'unité. Il est à souligner l'implication de deux membres de cette équipe qui ont successivement dirigé l'ED n°418 Cancérologie-Biologie-Médecine-Santé (CBMS) de l'Université de Paris-Sud.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les projets de cette équipe sont principalement articulés autour de trois groupes (au lieu de cinq dans la période écoulée) dans une volonté de promouvoir les collaborations avec les autres équipes du LBPA. Ces projets sont rédigés en continuité des différents projets développés dans le cadre de l'actuel contrat. Ces projets sont, dans leur construction, très similaires, cohérents et complémentaires et pourraient ouvrir à de nouveaux traitements de différents cancers et de nouvelles voies pour comprendre ces phénomènes très complexes. Le premier groupe se concentrera sur une meilleure compréhension des voies de signalisation à l'origine de maladies hématologiques malignes et la recherche de nouveaux traitements pour ces cancers. Ce travail repose également sur de nouvelles collaborations, au sein du LBPA en utilisant les capteurs développés dans l'équipe 1, et aussi à l'extérieur avec, par exemple, le CEA à Saclay. Anticiper ainsi la localisation future du laboratoire dans Paris-Saclay est une initiative très pertinente. Le groupe 2 se concentrera sur la compréhension du rôle de PKD1 utilisant de nouvelles approches d'imagerie. Ceci pourrait aussi conduire à la mise au point d'inhibiteurs et de nouveaux traitements. Le groupe 3 étudiera le mécanisme de dormance cellulaire et tentera également de trouver de nouveaux modulateurs. En marge de ces trois projets, un 4^{ème} projet portant sur l'étude de petits ARN impliqués dans la progression tumorale sera probablement plus difficile à intégrer puisque le scientifique majeur impliqué prendra sa retraite en 2015.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Pour cette équipe, il est à souligner un développement d'une recherche fondamentale forte dans le domaine du cancer, une très bonne articulation entre recherche fondamentale et recherche appliquée, une très bonne cohérence des projets proposés et une forte implication dans la formation des étudiants avec une responsabilité de l'école doctorale de cancérologie.

▪ *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

Les départs en retraite ou en mobilité imminents ou à venir prochainement de certaines personnalités scientifiques vont fragiliser l'équipe et distendront sans doute les liens avec les industriels. Par ailleurs, il manque une réelle politique de valorisation qui accompagne les recherches menées en cancérologie et qui repose actuellement sur des liens forts entre personnes amenés à disparaître avec le départ de certains personnels. Enfin, l'intégration de cette équipe au sein du LBPA n'est pas optimale, il est recommandé de développer davantage de collaborations au sein de l'unité.

▪ *Recommandations :*

L'équipe doit absolument repenser son fonctionnement qui doit être plus collégial et moins découpé en projets distincts car les méthodologies sont très proches et mériteraient d'être mises en synergie. Des intersections entre les projets devraient s'opérer, ceci sans enlever aux chefs de projet leurs prérogatives et l'originalité des approches qu'ils mettent en œuvre.

L'équipe devrait également s'appuyer sur les conseils de spécialistes extérieurs en cancérologie afin d'effectuer avec plus d'efficacité le lien entre recherche fondamentale et recherche appliquée. Plusieurs suggestions non exclusives devraient être envisagées à cet égard : ce conseil pourrait être (I) un groupe informel d'experts, ou (II) plus formellement, un « scientific advisory board » ou encore (III) des experts extérieurs qui participeraient à et renforceraient des comités de suivi de thèse. Cette dernière solution est largement adoptée dans les unités de biologie, et se répand de manière très générale car l'implication des experts extérieurs profite non seulement au doctorant mais aussi aux directeurs de thèse ainsi qu'au laboratoire, contribuant à une meilleure reconnaissance et visibilité des travaux menés au sein du laboratoire.



Équipe 3 : Biophotonique des interactions moléculaires

Nom du responsable : M. Eric DEPRez

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	3	3
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	3	3
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	2	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	8	6

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	4	
Thèses soutenues	2	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	3	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	4	3

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

L'équipe a une solide expertise pour l'étude dynamique des molécules/systèmes biologiques par des techniques, principalement de spectroscopies et d'imagerie de fluorescence très pointues, qui ont nécessité/nécessitent le développement d'approches quantitatives. Suite au départ du précédent directeur de l'unité en 2011, elle a accueilli un chercheur qui émergeait dans son groupe.

Les recherches effectuées par l'équipe actuelle concernent un large éventail de sujets interdisciplinaires ayant trait à la biophysique et à la biochimie et revêtant une grande importance tant pour leurs aspects fondamentaux que pour leurs applications médicales potentielles. Ces recherches s'inscrivent dans deux axes, à savoir :



1) l'élucidation de mécanismes fondamentaux intervenant dans les interactions ADN-protéine, protéine-protéine et médicament-protéine pour des applications majeures dans le domaine médical ;

2) l'étude du potentiel de composés organiques photo-activables par excitation bi-photonique et pour notamment des applications théranostiques, comme la photo-thérapie du cancer.

Il faut noter que tous ces projets, qui visent la caractérisation d'interactions intermoléculaires, sont également développés dans un contexte cellulaire.

Parmi les réalisations significatives de l'équipe, il est à souligner :

1) les études fonctionnelles et mécanistiques de l'inhibition par des composés thérapeutiques actuels ou potentiels de l'intégrase du VIH-1, une enzyme qui joue un rôle central dans l'intégration de l'ADN rétroviral dans l'ADN chromosomique du mammifère hôte ;

2) l'étude de la structure et la fonction d'hélicases provenant de la famille humaine RecQ qui catalysent le dépliement de l'ADN (et ARN) et qui jouent un rôle important dans la prédisposition au cancer et le vieillissement prématuré ;

3) la mise en évidence d'un effet pro-apoptotique rapide photo-déclenché par une excitation bi-photonique, grâce à l'utilisation de composés photo-activables basés sur des dérivés de triphénylamine qui pourront trouver des applications dans des thérapies photo-dynamiques afin de traiter le cancer, ou encore ;

4) l'inhibition de l'activité enzymatique de la NO-synthase, enzyme associée à de nombreuses pathologies, par des analogues de NADPH qui peuvent être activés dans des organismes complets démontrant ainsi leur potentiel d'applications en thérapie.

La production scientifique de l'équipe dans sa configuration actuelle en quantité (32 articles de recherche, 2 revues 2 chapitres de livre - soit environ 1,5 publications/ETP/an - et 3 brevets internationaux) et en qualité (toutes les publications ont IF > 2, 9 ont un IF compris entre 5 et 13,8 dont 1 PNAS, 2 Nucl Acids Res, et 1 Retrovirology en premier/dernier auteur) est très bonne. Les publications du groupe sont d'excellents exemples de biologie quantitative moderne basés sur des techniques de biophysique actuelles (techniques de spectroscopie et d'imagerie). Il est aussi à souligner la production des deux plateformes (20 publications) qui sont associées à l'équipe.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe jouit d'une bonne visibilité dans les conférences internationales. Elle a aussi un très bon rayonnement comme l'atteste le nombre de contrats institutionnels obtenus sur la période (3 ANR, 3 ANRS) ainsi qu'un contrat dans le cadre d'une collaboration avec la Russie, la participation à des comités ANR et ANRS, à des sections du CoNRS. Elle fait également preuve d'une bonne attractivité puisqu'elle a accueilli 1 post-doctorant chinois, 6 étudiants en thèse (4 en cours et 2 ont soutenu leur thèse) et une vingtaine d'étudiants de M2, M1, L3 ou BTS.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

L'équipe est très bien représentée dans les comités scientifiques et dans les réseaux en lien avec les principaux sujets de recherche de l'équipe. Ses chercheurs sont actifs dans divers comités d'évaluation, de rédaction, et dans l'organisation de conférences internationales. L'équipe possède un excellent réseau de collaborations au niveau national et international basé sur leur expertise et maîtrise de diverses techniques de spectroscopie et d'imagerie de fluorescence de pointe et intervient dans divers projets interdisciplinaires. Elle est engagée dans la collaboration avec un partenaire industriel mais ce partenariat n'est pas contractualisé. Par ailleurs, il est à noter que ses activités ont conduit au dépôt de 3 brevets internationaux. Cependant ces brevets n'ont pas encore conduit à l'octroi de licences.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Il est néanmoins à relever plus particulièrement pour cette équipe l'implication des personnels chercheurs dans l'enseignement en biochimie et en biophysique à l'ENS Cachan et au niveau national à différents niveaux.



Remarquablement, certains chercheurs dispensent ces enseignements également à l'international (université de Shanghai).

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les différents projets en cours, utilisant des techniques expérimentales de biophysique ainsi que des approches de modélisation moléculaire, sont mûrs pour être menés vers des applications directes. C'est le cas, par exemple, du développement des composés chimio-thérapeutiques photo-activables ciblant les NO-synthases, et des composés TPA pour des études de thérapie photo-dynamique employant l'excitation à 2-photons sur diverses lignées cellulaires.

Des approches de modélisation moléculaires devraient être plus largement développées pour mieux comprendre les bases moléculaires de la résistance contre certains inhibiteurs de l'intégrase du VIH-1, déchiffrer les mécanismes sous-jacents au dépliement d'ADN (non-)conventionnel par les hélicases RecQ, ainsi que pour l'étude des propriétés thermodynamiques et cinétiques des réactions enzymatiques de diverses protéines mutantes et de leur structure tridimensionnelle.

Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Il s'agit d'une équipe très dynamique qui participe activement à l'animation de deux des trois plateformes de l'unité. Cette équipe a réussi, dans la période évaluée, à mettre en œuvre un nombre impressionnant de techniques de pointe en spectroscopie de fluorescence et en imagerie profitant ainsi, grâce à l'importance de ces techniques pour de nombreux projets de recherche, aux autres groupes du LBPA.

- *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

Les projets ont un potentiel d'applications médicales qui est insuffisamment exploré et valorisé notamment en partenariat avec le secteur hospitalier. Par ailleurs, l'équipe ne dispose pas à ce jour des financements adaptés aux tests nécessaires au développement de ces applications.

- *Recommandations :*

L'équipe doit déployer des efforts pour valoriser les applications de ses découvertes et améliorer le transfert de ses technologies. Cela pourrait être obtenu par la recherche de licences sur les technologies brevetées, la création de start-ups, l'obtention de financements pour développer les applications vers le médical. Elle doit aussi renforcer ses collaborations en particulier avec le secteur hospitalier pour les applications qui ont très directement un intérêt médical.



Équipe 4 : Structures et interactions des acides nucléiques

Nom du responsable : M. Olivier MAUFFRET

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés	1	1
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	5	5
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	2	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	8	7

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	1	
Thèses soutenues	7	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	1	
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	5	5

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

La spécialité de cette équipe est la biologie structurale des acides nucléiques et de leurs interactions avec des protéines. Sa thématique historique est l'étude du rôle de la protéine de nucléocapside (NCp) du virus du SIDA (VIH) lors du processus dit de 'transfert de brin' (entre ARN viral et ADN néosynthétisé) au début de la transcription inverse du génome viral. Un autre thème exploré a concerné l'interaction ADN/intégrase du VIH. Récemment, l'équipe a connu une restructuration importante par l'intégration de deux sous-groupes issus l'un de l'UMR INSERM S-665 (2011) et l'autre de l'UMR 3348 (2012). Ces arrivées correspondent à l'émergence de deux nouvelles thématiques qui portent sur (1) la dynamique moléculaire de l'ADN, la formation du nucléosome et sa dépendance vis-à-vis de la séquence de



l'ADN, et (2) les propriétés des hélicases RecQ qui sont des enzymes ubiquitaires des bactéries aux eucaryotes supérieurs jouant un rôle clé dans la stabilité du génome. Il faut mentionner qu'une collaboration existait déjà entre l'équipe ou l'unité et ces différents partenaires. L'équipe s'intéresse plus particulièrement aux aspects structuraux et dynamiques des édifices nucléoprotéiques et utilise à cet égard des méthodologies expérimentales (principalement la résonance magnétique nucléaire via des marquages ^{13}C et ^{15}N) et théoriques (dynamique moléculaire, modes normaux). Le développement de ces nouvelles thématiques s'appuie aussi sur des méthodes expérimentales nouvelles en particulier celles qui reposent sur la spectroscopie de fluorescence en collaboration avec l'équipe 3, et la manipulation de molécules individuelles en collaboration avec l'ENS-Paris. Suite à cette restructuration, l'équipe a décidé d'arrêter le travail sur l'intégrase, ce qui semble judicieux pour éviter une trop grande dispersion thématique.

Il est à noter que les travaux portant sur l'interaction entre l'ARN-TAR et l'ADN cTAR et l'influence de la protéine virale NCp sur cette interaction présentent des difficultés réelles car trois partenaires moléculaires (1 ARN, 1 ADN et une protéine notoirement difficile à manipuler) sont concernés. Malgré ces difficultés, des résultats originaux et intéressants concernant (1) un équilibre entre deux conformations de l'extrémité 5' du cADN, et (2) le fait que la protéine virale NCp reconnaisse préférentiellement deux orientations opposées de l'ADN et de l'ARN, ont été obtenus. Il faut également signaler des avancées méthodologiques majeures qui permettent d'accélérer l'obtention de structures d'ADN par RMN et d'annoter structurellement les ADN sans limitation de longueur à partir d'une échelle de flexibilité dérivée de données RMN en solution. Enfin, l'équipe a montré que la forme monomérique de l'hélicase RecQ est suffisante pour le déroulement des doubles hélices d'ADN et a identifié le mécanisme moléculaire des hélicases RecQ qui est du type "strained-inchworm" dans lequel un changement conformationnel qui contraint l'ADN simple-brin est nécessaire pour activer le dimère.

La production de l'équipe dans son actuelle configuration, est d'un très bon niveau aussi bien en qualité qu'en quantité comme en témoignent :

I) les 20 publications auxquelles il faut rajouter 10 et 16 publications des 2 chercheurs seniors qui ont rejoint l'équipe l'un en 2011 l'autre en 2012 (soit environ 1,2 publications/ETP/an dans la configuration précédente et 1,5 publications/ETP/an dans la configuration actuelle) ;

II) les nombreuses publications en premier et/ou dernier auteur dans des revues majeures liées aux domaines de recherche explorés et ayant un facteur d'impact compris entre 5 et 11 (1 J Am Chem Soc, 1 EMBO J, 10 Nucleic Acids Res, 1 Chem-Eur J).

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe a un très bon rayonnement académique au niveau national comme l'attestent le nombre de contrats avec des organismes publics ou associatifs obtenus sur la période (3 ANRS et 1 SIDACTION), sa participation à un GDR, ses multiples collaborations avec des laboratoires nationaux, et l'organisation du colloque national SIFRARN. Elle co-organisera aussi le congrès FEBS-EMBO qui aura lieu à Paris en 2014. Les membres de l'équipe sont également sollicités régulièrement comme experts pour des demandes de financements (ANR, DGA, CNRS). L'équipe fait également preuve d'une bonne attractivité puisqu'elle a accueilli une douzaine de doctorants et une trentaine d'étudiants de tout niveau jusqu'au M2. En revanche, on ne note qu'une seule invitation à une conférence internationale.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

Certains membres se sont investis ou s'investissent dans le CoNRS (2), dans le conseil scientifique de la Ligue Contre le Cancer de la Région Grand-Est (2), de la "Fondation Gilles de Gennes" ou de Médecin ou comme chargé de mission à l'INSB du CNRS (1). L'équipe n'interagit pas avec le secteur pharmaceutique ou industriel et la valorisation n'est pas envisagée.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

NA. Voir commentaire sur l'unité.



Il est néanmoins à relever plus particulièrement pour cette équipe des activités d'enseignement ayant un ancrage international avec trois personnes participant à des enseignements dans deux universités différentes en Chine.



Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet proposé par l'équipe est une continuation logique des travaux réalisés dans la période écoulée et porte sur :

- 1) l'interaction TAR-cTAR et l'influence de la protéine virale NCp ;
- 2) la formation du nucléosome et les propriétés intrinsèques de l'ADN ;
- 3) les hélicases RecQ. Il s'appuie sur les savoir-faire reconnus et des expertises acquises de l'équipe dans ces trois domaines.

Concernant les interactions de la triade TAR-cTAR-NCp, la suite du travail va, entre autres, mettre en œuvre des analyses cinétiques par des méthodes RMN nouvelles. Cette stratégie expérimentale est tout à fait pertinente et justifiée au vu des résultats inédits obtenus récemment par d'autres groupes et de la grande maîtrise de la technique RMN par cette équipe. Néanmoins, on ne peut manquer de s'inquiéter d'une évolution trop lente de cette thématique.

Le projet 'nucléosome' présente des connexions réelles avec l'environnement au sein de l'unité. C'est particulièrement évident pour le travail en cours avec l'équipe 1 sur l'utilisation de signatures dites 'TRX' pour la prédiction de séquences d'ADN permettant l'initiation de la formation de nucléosomes. Il n'est pas aussi clair que les analyses de dynamique moléculaire envisagées pour découvrir des 'dynamiques multi-échelle' et des 'mouvements collectifs' de l'ADN soient aussi novatrices qu'il est indiqué dans le projet. De même, la question de la méthylation de l'ADN, essentielle par rapport à l'expression des gènes, est considérée uniquement sous l'angle des conséquences structurales qui seraient à découvrir sur l'ADN seul. Cette approche pourrait se révéler trop réductrice car l'effet de la méthylation, par exemple d'un promoteur, réside certainement autant au niveau de l'interaction de ce promoteur avec un facteur de transcription qu'au niveau de l'ADN seul.

Concernant les hélicases de type RecQ, le projet porte sur leur spécificité à 'résoudre' des tétrades de G qui sont, en particulier, présentes dans les télomères, mais aussi dans des promoteurs d'oncogènes. De ce fait, il s'agit d'un sujet touchant aussi bien au vieillissement accéléré qu'au cancer. Le sujet est bien délimité. Toutefois les techniques nécessaires à la réalisation de ce projet sont d'une grande diversité, ce qui nécessite un réseau important de collaborations et notamment avec l'équipe 3. Cette dernière sera impliquée dans une stratégie davantage fondée sur la panoplie importante des techniques accessibles par les méthodes de fluorescence qu'elle maîtrise. Cette proximité avec l'équipe 3 est indéniablement un atout pour l'avancée du projet.

Conclusion

▪ *Points forts et possibilités liées au contexte :*

La restructuration de cette équipe ainsi que la définition de nouveaux sujets parallèlement à l'arrêt d'autres sujets constituent une évolution très positive et prometteuse. Par ailleurs, cette équipe a de réels points d'accroche avec d'autres équipes de l'unité. Au niveau méthodologique, l'utilisation importante des méthodes de fluorescence par les nouveaux membres de l'équipe travaillant sur les hélicases RecQ pourra être très profitable pour la thématique VIH.

▪ *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

L'analyse cristallographique du complexe RecQ/ADN est développée dans un contexte trop réduit et devrait s'appuyer sur des collaborations plus larges. En ce qui concerne la thématique 'historique' de cette équipe sur le VIH (transfert de brin et protéine de nucléocapside), elle est trop axée sur les résultats obtenus par RMN, et donc une information mécanistique trop partielle, alors que des analyses complémentaires (par exemple par fluorescence) pourraient mener à des objectifs plus ambitieux de comprendre les mécanismes in vivo.

▪ *Recommandations :*

Pour l'étude cristallographique du complexe RecQ/ADN, l'équipe devrait envisager de mettre sur pied une collaboration directe avec le synchrotron SOLEIL qui offre ce qui se fait de mieux en terme d'équipements et de compétences à cet égard.

Pour la thématique 'transfert de brin et NCp', il pourrait être opportun de diversifier l'angle d'attaque depuis une stratégie RMN majoritaire vers une stratégie impliquant aussi des méthodes de fluorescence en profitant de



l'environnement exceptionnellement pluridisciplinaire du laboratoire, ainsi que des nouvelles compétences dans l'équipe. En outre, à long terme, les méthodes de fluorescence seraient particulièrement adaptées pour des études ex vivo beaucoup plus proches de la réalité.



Équipe 5 : Chromatine et pathogénie microbienne

Nom du responsable : M^{me} Sylvie RIMSKY

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)	1	
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	2	1

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	1	
Thèses soutenues	1	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité	2	
Nombre d'HDR soutenues		
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe a été créée lors du précédent quadriennal avec un unique chercheur permanent. L'équipe travaille sur l'organisation de la chromatine bactérienne et, en particulier sur le rôle de la protéine H-NS qui permet la modification et la compaction de l'ADN. C'est aussi un régulateur majeur de la transcription sur les gènes de virulence des bactéries pathogènes. L'étude de mécanismes moléculaires de régulation H-NS dans la pathogénicité a été effectuée. Des souches d'*E. Coli* modifiées, nécessaires aux manipulations, ont été réalisées au sein du laboratoire. Des anticorps dirigés contre H-NS et un paralogue ont aussi été obtenus par phage display. L'interaction de H-NS avec ses promoteurs *in vitro* et *in vivo* a pu être étudiée dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe 1 et avec l'utilisation de la technique de footprinting.



L'équipe a une excellente réputation dans le domaine des protéines H-NS, et a publié deux revues de très bon niveau sur le sujet en 2008 et 2011. Un article correspondant à une ancienne collaboration a été publié sur un sujet annexe qui n'est pas le projet principal de l'équipe. L'ensemble de la production sur la période évaluée est donc globalement assez faible.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'équipe est relativement attractive et a une certaine renommée puisqu'elle accueille ou a accueilli deux professeurs invités étrangers (Italie, Allemagne) pendant 2 mois, deux doctorants, deux post-doctorants, et 3 stages de masters ainsi que des lycéens et des stagiaires en licence et BTS. Une activité comme éditeur à FEMS Microbiology Letters est aussi à noter. Enfin, l'équipe est membre du LaBex NanoSaclay.

Une activité plus importante de financement est à noter avec :

- I) une participation à une ANR internationale très compétitive avec l'Inde, le collaborateur indien étant un chercheur renommé ;
- II) un financement de la Région Île-de-France pour de l'équipement.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

En Ile-de-France, l'équipe est impliquée dans le Labex local Nanosaclay, ce qui est stratégiquement intéressant vis-à-vis de la future localisation de l'ENS Cachan sur le plateau de Saclay. Elle est aussi associée au consortium FRISBI. La valorisation est toutefois un peu limitée.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Le projet est une continuation des travaux en cours. Les activités, en particulier en génétique, seront renforcées par un nouveau chercheur permanent dans l'équipe provenant de l'équipe 1. Des projets communs avec l'équipe 6 sont à noter, avec des demandes de financement en cours. Il convient de continuer dans la démarche de collaborations à l'intérieur du LBPA et le rapprochement avec les travaux d'autres équipes afin de développer les projets avec davantage d'efficacité.

Conclusion

- **Points forts et possibilités liées au contexte :**

L'équipe peut s'appuyer sur son expertise reconnue à un niveau international dans le domaine des protéines H-NS, sur la grande cohérence de ses sujets de recherche, sur sa réflexion pertinente sur le quinquennat pour pallier au problème de valorisation. Elle peut aussi compter sur l'arrivée d'un nouveau permanent au sein de l'équipe qui pourra booster l'activité en génétique, et ses collaborations émergentes au niveau local et international. Par ailleurs, la bonne adéquation avec le consortium FRISBI est à souligner.

- **Points à améliorer et risques liés au contexte :**

La valorisation et surtout le nombre de publications sont d'un niveau bien trop faible.

- **Recommandations :**

Les problèmes expérimentaux majeurs ayant été levés et des collaborations solides étant maintenant soutenues par des financements, il faudra particulièrement veiller à améliorer la production scientifique. Il conviendra également de poursuivre les projets en bonne adéquation avec le consortium FRISBI, et les démarches



pour obtenir les financements à leur réalisation. L'arrivée d'un autre permanent au sein de l'équipe devra être mise à profit pour :

- I) finaliser les projets en cours et les valoriser sous forme de publications ;
- II) dynamiser l'ensemble. Le rapprochement avec les autres équipes de l'unité est aussi à privilégier.

Si une activité de formation de qualité a été notée sur la dernière période, il conviendra de la poursuivre tout en assurant cependant aux étudiants et post-doctorants des publications de bonne qualité.



Équipe 6 : Réseaux transcriptionnels et stabilité du génome

Nom du responsable : M^{me} Bianca SCLAVI

Effectifs

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
N1 : Enseignants-chercheurs titulaires et assimilés		
N2 : Chercheurs des EPST ou EPIC titulaires et assimilés	1	1
N3 : Autres personnels titulaires (n'ayant pas d'obligation de recherche)	1	1
N4 : Autres enseignants-chercheurs (PREM, ECC, etc.)		
N5 : Autres chercheurs des EPST ou EPIC (DREM, Post-doctorants, visiteurs etc.)		
N6 : Autres personnels contractuels (n'ayant pas d'obligation de recherche)		
TOTAL N1 à N6	2	2

Effectifs de l'équipe	Nombre au 30/06/2013	Nombre au 01/01/2015
Doctorants	2	
Thèses soutenues	1	
Post-doctorants ayant passé au moins 12 mois dans l'unité		
Nombre d'HDR soutenues	1	
Personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

• Appréciations détaillées

Appréciation sur la production et la qualité scientifiques

Cette équipe a été créée en 2011 à partir de l'équipe 1. Elle développe une approche intégrée pour modéliser la dynamique de l'expression de gènes bactériens associés à la réplication du génome en fonction des conditions de croissance, notamment celles pouvant induire des mutations dans l'ADN. L'accent est mis sur le gène DnaA (acteur clé de l'initiation de la réplication du génome) et certains gènes qu'il contrôle (comme *nrdA*, gène de la ribonucléotide réductase qui produit tous les dNTPs nécessaires à la réplication) ainsi que sur le rôle de la structure du nucléoïde et de ses protéines associées (protéines NAPs). L'approche intègre l'analyse fine des interactions protéine-ADN in vitro, sujet pour lequel la responsable d'équipe a une solide expertise, et la mesure de l'expression des gènes in vivo (outils de base en place).



L'équipe entretient des collaborations étroites avec des physiciens/mathématiciens pour développer des méthodes expérimentales ainsi que les outils nécessaires à l'analyse des données expérimentales et au développement de modèles globaux de régulation.

Amorcée grâce à une subvention ANR-JCJC 2006, l'étude du réseau de transcription DnaA-dépendant a permis d'en déchiffrer et modéliser des aspects clés (mécanismes de double activation/répression en fonction de [DnaA] ou température et oscillations entre états actif/inactif de DnaA en fonction du cofacteur ATP/ADP). Ce travail solide a été publié dans 4 articles. Un volet d'activité complémentaire est issu d'une collaboration financée par le 'Human Science Frontier Program' (HSFP) (2009-2012) avec 3 autres équipes (1 F, 1 UK, 1 US) visant à caractériser les changements du nucléoïde associés à l'adaptation des bactéries à leurs conditions environnementales. Il s'agit d'un effort multidisciplinaire ayant conduit à des développements technologiques/méthodologiques (par exemple, l'analyse de l'expression génique à l'échelle de la cellule unique) et à des résultats sur la relation entre l'expression et la position chromosomique des gènes d'intérêt (3 articles). L'équipe est également impliquée dans deux collaborations additionnelles axées sur la technologie. L'une vise à améliorer l'efficacité et le débit des expériences d'empreintes ADN-protéines (expertise notoire de la responsable d'équipe) en utilisant 2 faisceaux dédiés du synchrotron Soleil et l'analyse par spectrométrie de masse. L'autre est une collaboration interne à l'ENS visant à utiliser de nouvelles nanoparticules fluorescentes pour l'étude de la physiologie bactérienne.

Etant donné l'effectif réduit de l'équipe, la production scientifique est excellente avec 9 articles originaux (cinq ont un IF > 4.5) dont deux pour lesquels la responsable de l'équipe est 'corresponding author'. La maîtrise du 'sujet maison' (DnaA) est bien illustrée par un article dans Mol. Microbiol. datant de 2010.

Appréciation sur le rayonnement et l'attractivité académiques

L'activité a été correctement soutenue par divers financements extérieurs (ARC, HSFP, etc.) dont certains attestent du dynamisme de la responsable d'équipe et de sa capacité à intégrer des réseaux collaboratifs. C'est par exemple le cas d'un 'Young Investigator award' du HSFP obtenu en partenariat avec un autre groupe français (porteur du projet) et deux groupes étrangers. L'équipe s'appuie ainsi sur un solide réseau de collaborations au niveau local, national et international. Une demande de renouvellement du projet HSFP (2009-2012) est en cours et l'équipe est impliquée dans des candidatures à l'UE pour des réseaux COST et Marie Curie (résultats non connus à ce jour).

La responsable d'équipe a organisé un workshop international à Cachan et a participé à 4 congrès internationaux, l'un comme conférencier invité (UK). Une thèse soutenue, 2 thèses en cours et en cotutelle (dont une avec un groupe allemand) et un long post-doc (57 mois) attestent de l'attractivité de l'équipe.

Appréciation sur l'interaction avec l'environnement social, économique et culturel

La responsable d'équipe a développé un site internet à destination du grand public (en anglais) sur les « secrets intimes des bactéries ». Chose rare, on y apprend que l'équipe a accueilli un étudiant en philosophie s'intéressant aux implications sociales de la recherche en biologie.

Appréciation sur l'organisation et la vie de l'équipe

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur l'implication dans la formation par la recherche

NA. Voir commentaire sur l'unité.

Appréciation sur la stratégie et le projet à cinq ans

Les deux projets principaux (sur DnaA et le nucléoïde) sont très solides et justifiés dans l'environnement de l'équipe. Leur synergie est évidente mais leur périmètre exact est un peu flou et implique de nombreuses initiatives/collaborations qui, certes, augmentent les chances/sources de financements (qui font défaut à très court terme), mais pourraient aussi conduire à une certaine dispersion. A contrario, les expertises présentes dans d'autres équipes du LBPA et qui pourraient profiter au projet ne semblent pas suffisamment mobilisées. Néanmoins, la diversité des approches et des outils techniques envisagés ainsi que la diversité des collaborations en assurant l'accès sont remarquables. L'équipe a soumis des demandes de financement sur les différents sujets dans le cadre de l'ANR et de réseaux à HSFP, EU-COST et programmes Marie Curie.



Conclusion

- *Points forts et possibilités liées au contexte :*

Il s'agit d'une équipe jeune et prometteuse qui peut s'appuyer sur le dynamisme de sa responsable, sur un réseau de collaborations nationales et internationales bien établi, et sur un projet séduisant, offrant de réelles possibilités de collaborations internes au LBPA (interactions ADN-protéines, NAPs, etc).

- *Points à améliorer et risques liés au contexte :*

Au regard de la taille réduite de l'équipe, celle-ci propose une quantité d'initiatives et de projets scientifiques possiblement trop élevée. L'équipe a développé peu de collaborations internes au LBPA dans le dernier quadriennal. Toutefois, lors de la visite sur site, le comité d'experts a été informé qu'un projet était en cours de rédaction avec l'équipe 5.

- *Recommandations :*

L'équipe devrait pouvoir collectionner de très beaux résultats si elle arrive à maîtriser la 'surface' couverte par sa thématique et la diversité des techniques. La volonté de développer une approche holistique pour décrire les réseaux transcriptionnels associés à la réplication du génome est opportune, attractive, et au regard des forces de l'équipe, compétitive. L'impact et la productivité pourraient être optimisés en focalisant les efforts sur le cœur du projet (transcription DnaA-dépendante et effet des NAPs sur celle-ci) et en appréciant mieux les possibilités de concertation, de développement et de synergie internes au LBPA.



5 • Déroulement de la visite

Date de la visite

Début : Mardi 5 novembre 2013 à 08h00

Fin : Mardi 5 novembre 2013 à 18h00

Lieu de la visite

Institution : ENS Cachan

Adresse : 61 avenue du Président Wilson, 94235 Cachan

Déroulement ou programme de visite

08h00-08h15	Présentation de l'AERES par le Délégué Scientifique de l'agence (DS) au comité d'experts (huis clos)
08h15-08h30	Présentation du comité d'experts et de l'AERES par le DS devant l'unité
08h30-09h30	Présentation générale de l'unité (bilan/projet) par le directeur puis discussion
09h30-10h00	Audition Équipe Dynamique des complexes macromoléculaires
10h00-10h35	Audition Équipe Oncologie moléculaire et pharmacologie
10h50-11h15	Audition Équipe Biophotonique des interactions moléculaires
11h15-11h40	Audition Équipe Structures et interactions des AN
11h40-12h00	Audition Équipe Chromatine et pathogénie microbienne
12h00-12h20	Audition Équipe Réseaux transcriptionnels et stabilité du génome
12h20-13h00	Rencontre avec les représentants des tutelles (CNRS+ ENS) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
13h00-14h00	Déjeuner de travail (autour de posters)
14h00-14h20	Rencontre avec les ITA titulaires et CDD <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h20-14h40	Rencontre avec les doctorants, post-doctorants et/ou CDD chercheurs <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
14h40-15h00	Rencontre avec les enseignants-chercheurs et chercheurs titulaires (sans le directeur et les chefs d'équipe) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
15h00-15h15	Rencontre avec les chefs d'équipe (sans le directeur) <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
15h15-15h25	Rencontre avec le directeur de l'école doctorale <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
15h25-15h40	Débriefing <i>Présence : membres du comité d'experts et DS</i>
15h40-16h00	Rencontre avec le directeur de l'unité <i>Auditoire : membres du comité d'experts et DS</i>
16h00-18h00	Réunion du comité d'experts à huis clos <i>Présence : membres du comité d'experts et DS</i>



Points particuliers à mentionner

M. Marius REGLIER, chargé de mission à l'INC CNRS, a assisté à l'ensemble des présentations et à la rencontre avec les tutelles.



6 • Observations générales des tutelles