



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur
l'unité :

Centre de Biophysique Moléculaire (CBM)

sous tutelle des

établissements et organismes :

CNRS

Université d'Orléans (UPR conventionnée)

Novembre 2010



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

Section des Unités de recherche

Rapport de l'AERES sur l'unité :
Centre de Biophysique Moléculaire (CBM)
sous tutelle des
établissements et organismes :
CNRS
Université d'Orléans (UPR conventionnée)

Le Président de l'AERES

Didier Houssin

Section des unités
de recherche

Le Directeur

Pierre Glorieux

Novembre 2010



Unité :

Nom de l'unité : Centre de Biophysique Moléculaire (CBM)

Label demandé : UPR CNRS

N° si renouvellement : UPR 4301

Nom du directeur : M. Jean-Claude BELOEIL (bilan), Mme Eva JaKab TOTH (Directrice pressentie ; projet)

Membres du comité d'experts

Président :

M. AMATORE Christian (CNRS, ENS-Paris, Académie des Sciences, Paris)

Experts:

M. BLACKLEDGE Martin (IBS/FDP Grenoble)

M. BOIZOT Bruno (Ecole Polytechnique, Palaiseau)

M. CALDARELLI Stefano (CNRS & Université Paul Cézanne, Marseille)

M. DI RENZO Francesco (CNRS & Université de Montpellier 1, Montpellier)

M. FEHRENTZ Jean Alain (Université de Montpellier 1, Montpellier)

M. HAZOTTE Alain (CNRS & Université Paul Verlaine, Metz), représentant CoNRS

Mme HENNION Marie-Claire (CNRS, ESPCI & UPMC, Paris)

Mme IMBERTY Anne (CERMAV, CNRS, Grenoble), représentant CoNRS

Mme LASNE Marie Claire CNRS, Université de Caen)

M. LEROUX Hugues (Université de Lille 1, Villeneuve d'Ascq)

Mme. LI Yanling (CNRS & UPMC, Paris), représentant CoNRS, ITA

M. LHOMMET Gérard (CNRS & UPMC, Paris)

Mme ROMBY Pascale (INCM, CNRS, Strasbourg), représentant CoNRS

M. SOLLOGOUB Matthieu (CNRS & UPMC, Paris), représentant CNU

Mme VALOT Carole (CEA Cadarache)

M. VASELLA Andrea (ETH, Zurich, Suisse)



Représentants présents lors de la visite

Délégué scientifique représentant de l'AERES :

M. MALACRIA Max

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

M. MASSIOT Georges (DAS, INC CNRS)

M. DELEAGE Gilbert, Chargé de mission auprès de l'INSB CNRS

M. SOULLIE Patrice, Délégué régional CNRS

M. TOURÉ Youssoufi, Président de l'Université d'Orléans

Mme LAVIGNE Anne, Vice-Présidente du Conseil scientifique de l'Université d'Orléans



Rapport

1 • Introduction

- Date et déroulement de la visite :

La visite s'est déroulée le 18 novembre 2010 dans les locaux de l'unité. Elle a consisté pour les expertises scientifiques en une présentation à huis-clos de l'unité, de son bilan et de ses enjeux par le Directeur, suivie d'une audition à huis-clos de l'unité du futur directeur pressenti, suivie d'une rencontre avec les représentants du Conseil du Laboratoire, suivie d'une série de présentations réalisées par les responsables des différentes équipes en présence des personnels de chaque équipe et suivies de discussions avec les experts. En parallèle, Mme Yanling LI s'est entretenue avec les personnels ITA de l'unité, a expertisé les aspects hygiène et sécurité et visité certaines plateformes. A la fin de ce processus le Comité s'est réuni à huis-clos pour dresser les grandes lignes de ce rapport.

Cette mission d'expertise sur place avait été préparée par les experts à partir des excellents documents écrits fournis par la direction de l'unité, le Président du Comité ayant attribué après discussion avec le Directeur de l'unité deux à trois experts à chaque équipe de l'unité pour un examen plus approfondi. Cela avait permis de réaliser des pré-rapports dont le contenu a été discuté tout d'abord lors de la réunion à huis-clos tenue avant d'écouter le Directeur de l'unité, puis rediscuté et affiné lors de la réunion à huis-clos tenue à la fin de la visite dans le but de modifier et d'harmoniser les différentes contributions des sous-groupes d'experts compte tenu des présentations et des discussions qui ont suivies.

En conclusion, le comité tient à souligner la très bonne organisation de la journée et l'excellente qualité ainsi que le caractère très informatif des documents écrits ou celles des présentations et des discussions qui ont suivi. Le comité salue le Directeur, son Bureau et l'ensemble des personnels pour l'accueil réservé au comité et la franchise des réponses apportées à ses questions.

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

Le Centre de Biophysique Moléculaire (CBM), créé en 1967 sur le campus de l'Université d'Orléans avec laquelle il est conventionné, est une unité propre du CNRS dépendant en premier sceaue de l'Institut de Chimie et en second sceaue de celui des Sciences Biologiques. Malgré son statut de laboratoire propre du CNRS, il participe activement aux activités d'enseignement locales avec 15 enseignants chercheurs et la création d'un Master de biophysique et d'imagerie du vivant porté par le CBM en grande partie. Il regroupe aussi des personnels INSERM (5 chercheurs).

Il s'agit de l'un des laboratoires de recherche les plus importants de la région Centre, si ce n'est le plus important, dont la mission est de rassembler des chimistes, des biologistes et des physiciens afin de jouer un rôle essentiel dans le développement de la biophysique et de la bio-physicochimie tant au niveau national qu'international. Avec les deux autres unités CNRS (UMR 6005, ICOA ; UPR 3079, CEMHTI) relevant de l'INC du campus orléanais, le CBM complète le dispositif régional focalisé sur les thématiques chimiques au sens le plus large. Il faut souligner dans ce contexte le fort soutien de l'Université d'Orléans aux trois unités, y compris les deux UPR.

Situés à la triple interface physique-chimie-biologie, la plupart des chercheurs du CBM participent par leurs recherches à la compréhension de la structure, de la dynamique et des interactions des macromolécules biologiques *in vitro* et *in vivo*, mais aussi *in silico*. Cette démarche les amène naturellement à tenter de comprendre les origines moléculaires de dysfonctionnements qui constituent l'étape initiale du développement de certaines maladies.

Il joue aussi, de part son statut interfacial spécifique, le rôle d'incubateur de petites équipes dont certaines essaient ailleurs une fois leur notoriété faite. Il connaît ainsi des variations thématiques spontanées liées au départ et à l'arrivée d'équipes. Il regroupe aujourd'hui 19 équipes (pour un total de 47 chercheurs et enseignants chercheurs) réparties en quatre départements :



Synthèse, structure et dynamique de molécules d'intérêt biologique (S2DM ; 4 équipes) ;

Nouvelles cibles thérapeutiques et vectorologie (NCTV ; 4 équipes) ;

Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI ; 6 équipes) ;

Imagerie du vivant (ICV ; 4 équipes).

et une équipe transversale (Biophysique théorique). Dans chaque département les chercheurs développent leurs propres thématiques avec leurs sensibilités propres mais souvent avec des collaborations inter-équipes ou inter-département, de sorte que l'ensemble constitue un véritable tissu vivant et dynamique très éloigné de la crainte d'une certaine parcellisation que pourrait suggérer le grand nombre d'équipes.

Les plateformes techniques :

Le CBM s'est doté à titre propre ou dans le cadre de ses relations avec la FR 2708 (commune avec l'ICOA) de 6 plateformes techniques qui jouent un rôle extrêmement important dans le support technique aux recherches des départements et équipes. Celles-ci fonctionnent de façon complètement indépendantes les unes et les autres. Les plateformes « Cellule et Biologie cellulaire », « RMN », « Spectrométrie de masse » et « Spectrométrie optique » sont gérées chacune par une équipe de recherche. Par contre, la plateforme « Cytométrie » n'est pas rattachée à une équipe de recherche. Le service de modélisation est commun avec le laboratoire ICOA dans le cadre de la FR 2708.

Un IT (AI, IE ou IR) est affecté à chaque plateforme comme responsable technique, et partage son temps entre les demandes liées aux activités de recherche de son équipe et les prestations internes et externes. Chaque plateforme reçoit du laboratoire un petit budget de fonctionnement, et se finance aussi par une contribution financière de leurs utilisateurs internes et externes. Trois catégories de tarifs sont appliquées : le tarif interne, le tarif externe pour les établissements de recherche publics, et le tarif externe pour les utilisateurs industriels. Certains responsables techniques cherchent activement à accroître les activités de prestations externes, pour le rayonnement de leurs plateformes d'une part, et pour l'amélioration de leurs conditions de travail d'autre part. Ces tarifs officialisés sont utiles pour la rédaction des demandes de financements des chercheurs qui font appel aux services de ces plateformes pour leurs recherches. Sur les plateformes « Spectroscopie optique », « Cytométrie », les utilisateurs peuvent faire eux-mêmes leurs mesures après avoir reçu une formation technique validée.

Ce régime de fonctionnement semble rencontrer l'adhésion de l'ensemble des personnels du CBM (chercheurs et ITA).

- **Equipe de Direction :**

Jean-Claude BELOEIL a assuré les fonctions de Directeur lors des deux derniers contrats quadriennaux. Eva JAKAB TOTH (coordinatrice du département ICV) dont la nomination a été pressentie par l'unité devrait lui succéder à cette responsabilité.

Actuellement, le Directeur est assisté par une équipe de direction composée d'un Directeur-adjoint / Directeur scientifique (Patrick MIDOUX) et d'un sous-Directeur / Directeur administratif (Thierry ARTUSO).



- Effectifs de l'unité : (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	15	18
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	29	29
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaire 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	22	4
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	33,9	34,7
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	13	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	24	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	31	30

2 • Appréciation sur l'unité

- Avis global sur l'unité:

L'une des forces du CBM est de réunir dans un lieu unique des chimistes, physiciens et biologistes autour de thèmes fédérateurs. Même si toutes les équipes ne sont pas égales dans leur production et leur visibilité, cet environnement peu courant dans la communauté française permet à plusieurs d'entre elles de l'utiliser ainsi que les plateformes communes afin d'acquérir une très forte visibilité nationale et internationale.

L'unité a vu récemment le départ en retraite d'un certain nombre de ses cadres ce qui, associé à une conjoncture de recrutements plus difficile, rend compte de la baisse de ses effectifs dans toutes les catégories de personnels. Cela se ressent en particulier au niveau des ITA dont les tâches essentielles doivent être assurées dans le cadre de CDD.

Néanmoins, le nombre total de publications et leur niveau a globalement crû de manière visible, même si encore une fois, ce n'est pas valable pour toutes les équipes dont certaines semblent peiner à acquérir une visibilité forte à la hauteur des moyens mis à leur disposition. Cette dichotomie est en partie expliquée par la capacité qu'ont les équipes les plus dynamiques à concourir avec succès aux appels d'offre nationaux (par exemple 15 contrats ANR sont en cours impliquant 9 membres du CBM comme porteurs de projet) ou européens ce qui leur permet de recruter des doctorants et des post-doctorants de qualité. Cela est un atout essentiel vu la faible taille de la plupart des équipes en termes de chercheurs et enseignants chercheurs permanents.

Une politique clairvoyante de restructuration a été entreprise afin de renforcer certaines équipes en réaffectant judicieusement certains personnels « en perte de vitesse » ou faisant partie d'équipes dont les cadres dirigeants étaient atteints par l'âge de la retraite.

Ce rapport ne détaillera pas ici les conséquences les plus positives de ces politiques puisqu'on les retrouvera lors de l'examen des équipes. Néanmoins, il faut mentionner des contributions très visibles en biologie moléculaire et cellulaire, en vectorologie, en imagerie fonctionnelle et en modélisation théorique, chacune étant sous tendue par une forte compréhension et une utilisation impressionnante des ressources de la chimie moléculaire.



- **Points forts et opportunités :**

Le point fort le plus visible du CBM est sa structure exceptionnelle au triple interface entre chimie, physique et biologie. Cela joint à un parc d'instruments mi-lourds propres ou acquis dans le cadre de la Fédération 2708 (voir § plateformes ci-dessus) constitue un outil exceptionnel qui leur permet de faire évoluer leurs thématiques en phase avec les grands enjeux scientifiques liés aux approches moléculaires de la biologie et de la médecine.

Dans ce cadre, la transition effectuée au cours du quadriennal précédent en terme d'imagerie constitue un atout important en intégrant non plus les seules données structurales comme initialement mais toute la richesse liée à la dynamique et à la fonctionnalité avec des méthodes (RMN du petit animal, biophotonique) et des sondes actives spécifiques. Les collaborations avec l'ICOA initiées dans le domaine de la synthèse vont se poursuivre dans celui de l'imagerie, ce qui constitue une opportunité pour les deux unités.

Enfin, si les contraintes liées aux départs en retraite d'une partie de ses cadres présentent une difficulté évidente, elle a permis de ne pas figer des thématiques, et au contraire de les faire évoluer favorablement ou d'en créer de nouvelles grâce aux recrutements réalisés dont certains venant de l'étranger. Dans ce cadre, la visibilité internationale acquise par certaines des équipes et leur capacité à concourir favorablement sur des contrats nationaux ou européens permet un enrichissement par les séjours de doctorants et de post-doctorants de qualité.

L'implication scientifique des ITA est importante (et d'ailleurs bien reconnue par les chercheurs ; beaucoup sont co-auteurs des publications auxquelles ils ont contribué) aussi bien pour la formation des stagiaires ou même lors des demandes de financement.

- **Points à améliorer et risques :**

La faiblesse de l'encadrement permanent de la plupart des équipes permet une souplesse et une rapidité d'évolution à l'image de beaucoup de départements académiques étrangers, mais elle peut tout aussi bien condamner certaines équipes dynamiques qui ne pourraient pas trouver une force de frappe compatible avec leurs capacités et leurs ambitions compte tenu des lourdeurs et des viscosités du système français.

Parmi les 15 enseignants chercheurs de l'unité seuls 5 sont HDR, ce qui dans un contexte de faible nombre de permanents par équipe constitue une gêne importante pour le recrutement de doctorants (moins d'un doctorant par HDR actuellement).

Bien que plusieurs des recherches abouties au CBM puissent formellement faire l'objet de valorisation, on note que cette dynamique est peu répandue parmi les équipes au contraire de ce que l'on observe dans des champs identiques à l'étranger.

Finalement, il apparaît que, de par sa taille en région Centre, le CBM est souvent l'objet d'expériences pilote de gestion de la part de sa Délégation régionale. Or cela crée une surcharge mal ressentie par les personnels ITA. Même si les entretiens avec les personnels ont témoigné d'une situation saine quant aux promotions, il est apparu une certaine démobilité en ce qui concerne les tâches collectives (en particulier la nomination d'un(e) future ACOMO semble poser des problèmes malgré le rôle important de cette fonction dans une unité de la taille du CBM).

- **Recommandations:**

Essentiellement, il faudra veiller à ce que la transition de la Direction se fasse dans les meilleures conditions afin que ni le CBM, ni la future Directrice et son équipe n'aient à souffrir.

Poursuivre l'investissement sur l'imagerie telle qu'elle est perçue aujourd'hui au CBM.

Veiller à ce que les personnels ITA se sentent mieux reconnus pour leur fort investissement au service de la communauté. La gestion des équipes de recherche dans le sens d'une reconnaissance individuelle est bonne sur le plan de la recherche mais il ne faut pas que cela ait lieu au détriment d'un sentiment de désappartenance vis-à-vis des fonctions communautaires.

L'essentiel des autres recommandations est donné au titre de l'analyse des équipes vu les différences d'objectifs et de réalisations entre elles et entre départements.



- Données de production :

A1 : Nombre de producteurs parmi les chercheurs et enseignants chercheurs référencés en N1 et N2 dans la colonne projet	41
A2 : Nombre de producteurs parmi les autres personnels référencés en N3, N4 et N5 dans la colonne projet	21
A3 : Taux de producteurs de l'unité $[A1/(N1+N2)]$	87 %
A4 : Nombre d'HDR soutenues (cf. Formulaire 2.10 du dossier de l'unité)	1
A5 : Nombre de thèses soutenues (cf. Formulaire 2.9 du dossier de l'unité)	27

3 • Appréciations détaillées :

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Voir ci-dessus et analyses des équipes

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

Voir ci-dessus et analyses des équipes

De manière générale, le CBM pourrait dans son ensemble développer une politique plus agressive en termes de protection industrielle et de valorisation de ses résultats. Les études développées (imagerie, mécanismes moléculaires des dysfonctionnements) le mériteraient sans aucun doute.

- Appréciation sur la gouvernance et la vie de l'unité:

Si l'on se réfère à la situation assez périlleuse connue par le CBM au début de la mandature de son Directeur actuel, beaucoup de chemin a été parcouru dans un sens très positif dont bénéficient aujourd'hui toutes les équipes de haute valeur. Le Directeur et son équipe de Direction doivent en être remerciés tant dans l'intérêt du CBM lui-même que de celui de la communauté française et européenne dont cette unité est un atout important pour le futur de l'interface triple chimie-physique-biologie.

Cette politique mise en place avec succès a aussi resserré les liens avec les deux autres unités de chimie implantées sur le campus orléanais, en particulier en ce qui concerne les besoins en synthèse et caractérisation pour l'imagerie au sens large qui seront amenés à jouer un rôle fédérateur tant au niveau local qu'au sein de l'unité.

Continuer à renforcer les liens entre chimistes et biologistes autour de thèmes fédérateurs et forts.

Il faudra cependant prendre garde à ce que les personnels ITA ne se sentent pas dissociés de cette dynamique excellente car celle-ci ne pourra s'amplifier que si elle dispose d'un consensus et d'un fort investissement de la part de ces personnels, peut-être moins visibles au niveau des critères actuels de mesure de la production scientifique mais dont les contributions sont tout aussi importantes. Les entretiens avec ces personnels montrent que les visions actuelles sont saines, même si celles-ci sont teintées d'une certaine crainte liée à l'importance nécessaire des postes sur CDD.

- Appréciation sur la stratégie et le projet :

Voir ci-dessus et analyses des équipes



La stratégie mise en place semble excellente comme en témoigne l'accroissement de la visibilité de plusieurs équipes, y compris des plus jeunes ou des plus récemment implantées, et l'amélioration de la quantité et de la qualité des productions scientifiques. Il est cependant nécessaire de veiller à ce que, poussée à l'excès par certains, elle ne conduise à une parcellisation du CBM. En ce sens, si la présentation équipe-par-équipe plutôt que par département a été enrichissante pour les membres du comité, le comité a constaté que les modifications de l'assistance des membres du laboratoire à ces présentations étaient assez fortes, changeant assez drastiquement d'un département à l'autre, ce qui peut constituer un témoignage d'un tel danger à terme. En effet, encore une fois, la très grande force du CBM et sa très forte originalité dans le panorama français et même européen réside en grande partie dans les synergies que cette structure unique permet plutôt qu'uniquement dans l'extrême notoriété de quelques unes de ses équipes.

4 • Analyse équipe par équipe

Intitulé de l'équipe : Département Synthèse, structure et dynamique de molécules d'intérêt biologique (S2DM)-Equipe : Oligonucléotides modifiés

Nom du responsable : Ulysse ASSELINE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1: Number of researchers with teaching duties (Form 2.1 of the application file)		
N2: Number of full time researchers from research organizations (Form 2.3 of the application file)	1	
N3: Number of other researchers including postdoctoral fellows (Forms 2.2, 2.4 and 2.7 of the application file)	1	
N4: Number of engineers, technicians and administrative staff with a tenured position (Form 2.5 of the application file)	0.5	
N5: Number engineers, technicians and administrative staff without a tenured position (Form 2.6 of the application file)	0	
N6: Number of Ph.D. students (Form 2.8 of the application file)	0	
N7: Number of staff members with a HDR or a similar grade	1	

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Les oligonucléotides représentent toujours à l'heure actuelle des outils intéressants pour le diagnostic mais aussi comme agents thérapeutiques potentiels. Cette petite équipe possède une expertise précieuse et reconnue dans leur synthèse. Elle a contribué à la synthèse (i) d'oligonucléotides modifiés comme les oligonucléotides modifiés par des fluorophores (détection de triple hélice *in vitro*, détection de mésappariements) ; (ii) de sondes paramagnétiques pour l'étude des interactions entre la protéine chaperone MC1 et l'ADN ; (iii) d'oligonucléotides réactifs ciblant les ADNdb ; des oligonucléotides conjugués à des molécules hydrophobes pour inhiber l'intégrase du VIH-1.



En collaboration avec NucleoSyn, de nouveaux précurseurs ont été générés pour la synthèse d'oligonucléotides à visée thérapeutique. Tous ces projets incluent des collaborations avec des équipes de biologistes.

Ce travail a conduit à 7 publications dans des journaux spécialisés et a été financé par un contrat ANRS et un contrat provenant du département du Loiret. Une thèse a été soutenue.

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

Cette petite équipe ayant peu de visibilité internationale, rejoindra l'équipe « senseurs optiques et sondes oligonucléotidiques pour bioanalyse et imagerie ». Cette intégration paraît raisonnable pour maintenir ce savoir-faire au CBM. Son apport est potentiellement intéressant puisque les projets auront pour objectifs de développer des oligonucléotides combinés aux nouveaux agents d'imagerie développés dans l'équipe d'accueil. De nouvelles modifications au niveau des oligonucléotides seront aussi développées pour échapper aux endosomes et permettre un meilleur ciblage des ARNm dans les cellules.

- **Conclusion :**

Cette équipe possède un savoir-faire important pour le CBM, mais présente peu de perspectives à long-terme. L'intégrer au sein d'une autre équipe apparaît donc judicieux.

Intitulé de l'équipe : Département Synthèse, structure et dynamique de molécules d'intérêt biologique (S2DM) Equipe : Peptides, glycopeptides et protéines de synthèse

Nom du responsable : Agnès DELMAS

- **Effectifs de l'équipe ou affectés au projet :**

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité) Bilan : stagiaires M1, M2, L, Ingé. Total 45 mois	1	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2
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 2.8 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

L'équipe est constituée de deux chercheurs CNRS (1 DR et 1 CR), de deux ITA, d'un post-doc et d'un doctorant.



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

- La pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats,

L'équipe mène une recherche ambitieuse tant au niveau méthodologique qu'au niveau appliqué. Elle a développé une expertise dans le domaine de la synthèse de protéines et de longs peptides modifiés ou non. Cette expertise est quasi-unique en France et allie la chimie peptidique et glycosidique.

De nouvelles techniques de ligation ont été développées (oxime ou triazole) et appliquées. Un chimiste organicien a été recruté pour développer cette chimie de ligation. Depuis 2006, l'équipe a orienté ses activités de recherche vers la synthèse totale et l'hémisynthèse de protéines et de glycoprotéines, un sujet ambitieux soutenu en partie par une ANRJC.

Une élégante et efficace synthèse d'un glycopeptide mimant la glycoprotéine MUC1 a été réalisée. L'administration de ce composé à la souris résulte dans la production d'anticorps capables de reconnaître la protéine MUC1 associée à une tumeur native (ChemMedChem). Plusieurs études visant à améliorer certaines étapes de la synthèse peptidique (J. Pept. Sc. ; 3 Tetrahedron Lett.) ou à utiliser la « click chemistry » pour réaliser des ligations en phase solide (Tetrahedron) ont été décrites.

La synthèse totale de miniprotéines (environ 40 aminoacides) riches en cystéine a été réalisée dans le but de déchiffrer leur mode d'action et de trouver de nouvelles cibles pour des bioinsecticides ou des antibiotiques : PA1b (insecticide puissant, Biopolymers, J. Biol. Chem.), peptides antimicrobiens (Antimicrob Agents Chem), la mitogaligin qui est une protéine riche en soufre (Tetrahedron Lett).

- La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

- 16 publications d'impact facteur moyen 3,90 ;
- 1,78 article par an et par chercheur (1,19 si l'IR est compté) sur la base de 54 mois ;
- 2 chapitres d'ouvrage.
- 1 communication avec acte dans un congrès international ;
- 7 communications avec actes dans congrès nationaux ;
- 19 communications par affiches congrès nationaux et internationaux ;
- 1 brevet sur la purification de peptides synthétisés en phase solide ;
- 2 thèses soutenues et une en cours.

- La qualité et pérennité des relations contractuelles

Une collaboration avec GreenPharma (Start-up d'Orléans) a été entreprise sur les lipopeptides à activité analgésique topique mais aucun résultat n'est signalé.

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

L'équipe a été invitée à deux reprises dans des colloques nationaux ;

Un article (ChemMedChem) a été choisi comme couverture du périodique et un autre a fait l'objet d'une lettre sur l'innovation de Novabiochem ;

Un chercheur a été recruté un an sur financement ANR ;

9 financements ont été obtenus par l'équipe (ANR, ARC, Ligue, Région Centre) ;

Une collaboration productive avec une équipe écossaise a permis de réaliser la synthèse et d'étudier les propriétés d'un rotaxane dans lequel un macrocycle protège un pentapeptide de la dégradation enzymatique ;

Un brevet (EP 2009) sur la purification des peptides produits par synthèse en phase solide ;

L'équipe apporte au CBM un savoir-faire qui lui permet de collaborer avec plusieurs équipes de biologistes.



- **Appréciation sur le projet :**

- L'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme,

En continuité avec l'expertise acquise par l'équipe lors de la période écoulée, la procédure de ligation par formation de triazole sera exploitée pour la synthèse de protéines d'intérêt biologique et ce avec des équipes internes ou extérieures au CBM.

De nouveaux outils moléculaires sophistiqués (peptides fluorogéniques, peptides modifiés par des liaisons non-hydrolysables...) seront conçus et synthétisés pour étudier des protéases et des enzymes. De nouvelles approches originales de ligation sont incluses dans le projet.

Enfin, un effort sera porté sur la synthèse de peptides ou protéines riches en résidus cystéines. L'oxydation des ponts disulfures sera tentée sur support solide en se servant des différents « linkers » développés par l'équipe. La détermination de la position des ponts a été possible grâce à la cristallisation du mélange racémique de la protéine. Une nouvelle méthode de « marquage » de ces protéines sera développée.

- L'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens,

Les projets sont bien identifiés ainsi que les moyens qui leur sont affectés.

- L'originalité et la prise de risques

Les projets et les cibles sont originaux et donc la prise de risque est importante. Ceci est dû à la complexité des molécules visées (grands peptides, glycopeptides, protéines modifiées ou non). Pour aboutir à ces objectifs, l'équipe n'hésite pas à développer de nouvelles voies de synthèse.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette équipe est très dynamique et est bien placée au niveau national. Elle développe des sujets originaux à risque (grands peptides, protéines...) et collabore activement avec plusieurs équipes du CBM ainsi qu'avec des équipes externes.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe a acquis une forte expertise dans la synthèse de grandes molécules peptidiques et glycopeptidiques ainsi que dans le développement de nouvelles voies de ligation. Le niveau d'autofinancement est tout à fait satisfaisant.

- **Points à améliorer et risques :**

Une plus forte exposition dans des congrès internationaux est souhaitée. L'encadrement et le recrutement d'un nombre plus important de doctorants et stagiaires post-doctorants est à prévoir.

- **Recommandations :**

Communiquer les résultats dans des congrès internationaux (communications orales, invitations) ;

Augmenter le nombre d'HDR ;

Se donner les moyens d'accueillir plus de doctorants et de stagiaires post-doctorants.



Intitulé de l'équipe : Département Synthèse, structure et dynamique de molécules d'intérêt biologique (S2DM) - Equipe : Simulation numérique, modélisation et dynamique moléculaires

Nom du responsable : Monique GENEST

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	1
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	1	0
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)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	0	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

L'équipe modélisation moléculaire était formée jusqu'en 2009 de deux DR2 CNRS un MCF et un technicien. Avec le départ à la retraite d'un directeur de recherche, l'équipe s'est réduite à deux chercheurs, un ITA et un post-doc.

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

- Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats,

Cette équipe développe une approche classique de modélisation de protéines à partir de logiciels et champ de force bien reconnus par la communauté. Plusieurs projets sont menés en collaboration avec d'autres équipes du CBM, tels que l'analyse des dommages d'irradiation sur l'opéron lactose (3 publications) ou la dynamique de protéines en interaction avec des acides nucléiques. Les thématiques propres à l'équipe portent sur la modélisation de formation de dimères d'un fragment d'ARN génomique du HIV (« kissing complex ») (2 publications) ou de dimérisation d'hélices transmembranaires (2 publications). Une collaboration avec l'ICOA porte sur le développement d'une méthode de « docking » flexible fondée sur des dynamiques moléculaires sous contraintes (2 publications).

Ces trois projets sont originaux et relativement ambitieux et l'équipe a apporté des contributions claires dans chacun des projets.

- La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

L'ensemble de ces travaux a donné lieu à 10 publications dans des journaux spécialisés ou des journaux plus généralistes (Eur J. Biophys et Biopolymers) mais d'impact facteur moyen compte tenu des thématiques abordées (2.5 à 2.6).

Deux thèses ont été soutenues avec publications.



- La qualité et pérennité des relations contractuelles

Des collaborations fortes sont établies avec d'autres équipes du CBM.

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

Les chercheurs du groupe et les étudiants participent à des congrès en France et à l'étranger mais le nombre de communications orales et d'invitations sont faibles : 2 communications orales en France et une invitation à un congrès international.

Deux thèses ont été soutenues en 2007 et 2008 (financement par allocations du ministère) et aucune autre n'est en cours actuellement.

L'équipe a obtenu principalement des financements régionaux.

L'équipe vient d'être associée à un projet ANR. Une collaboration non contractuelle est également en place avec les USA (Université du Vermont)

Un projet de modélisation de reconnaissance antigène-anticorps est mené avec une société d'Evry.

- **Appréciation sur le projet :**

- l'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme,

Les projets s'appuient sur le savoir faire de l'équipe et portent sur la modélisation de l'ADN polymérase, le « docking » flexible et les interactions protéine-protéine. Ce dernier axe inclut la reconnaissance antigène-anticorps et l'interaction entre hélices trans-membranaires qui sont des sujets prometteurs.

- l'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens,

La diminution d'effectif va se poursuivre à l'automne 2012 avec le départ de la responsable de l'équipe. L'équipe sera ensuite réduite à un seul enseignant chercheur et son existence autonome sera donc mise en question.

- l'originalité et la prise de risques

Les approches utilisées étant classiques, l'originalité et la prise de risque sont limitées.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'équipe a une bonne activité de modélisation moléculaire avec des collaborations fructueuses en interne et un projet intéressant de « docking » flexible avec l'ICOA.

- **Points forts et opportunités :**

La collaboration avec les autres équipes du CBM apporte des sujets solides avec une bonne complémentarité entre expérimentalistes et modélisateurs.

- **Points à améliorer et risques :**

L'activité de l'équipe n'est pas assez ouverte sur l'extérieur et manque de rayonnement national et international. Il est nécessaire d'avoir une politique contractuelle plus forte en recherchant des financements au niveau national. Dans l'état actuel, l'équipe ne paraît plus en mesure d'être suffisamment compétitive à l'avenir et ses projets après l'automne 2012 n'ont pas été clairement énoncés.

- **Recommandations :**

La modélisation moléculaire dessert une place importante au CBM pour apporter aux chimistes, biochimistes et biologistes une vision dynamique de leurs molécules mais le futur de cette équipe apparaît compromis. Une réflexion sur le maintien de la modélisation moléculaire dans l'Institut est donc fortement recommandée.



Intitulé de l'équipe : Département Synthèse, structure et dynamique de molécules d'intérêt biologique (S2DM) - Equipe : RMN Biomoléculaire: Structure, Dynamique et Interactions

Nom du responsable : Céline LANDON

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	2
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	1	
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)		
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	1	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

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

L'équipe actuelle a été créée en 2009 à la suite de la fusion des deux groupes RMN « Structure et dynamique des acides nucléiques et de leurs complexes par RMN » et « Structure et modélisation moléculaire des protéines et des peptides ». Les responsables de ces deux équipes ont pris leur retraite ou sont partis au cours de la période considérée. Par nature, le bilan est donc nécessairement hétérogène en termes de sujets de recherche. Les conséquences de cette hétérogénéité, et le processus de fusion de deux groupes indépendants, sont pris en compte par le comité lors de l'évaluation.

- La pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats,

Les études de peptides antimicrobiens est une spécialité de longue date du responsable de l'équipe actuelle. Les applications sont évidentes et importantes pour la compréhension de la base structurale de leur activité antibiotique (antibactérienne et antifongique) et le sujet a un potentiel important.

L'impact international de ce travail est néanmoins resté limité jusqu'à aujourd'hui.

- La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

Les groupes ont publié correctement au cours de la période considérée, avec 25 publications, dont 7 avec IF>5. Ces statistiques sont nettement moins favorables si l'on considère les thèmes de recherche réellement spécifiques aux deux équipes (9 articles ont été publiés avec l' « auteur pour correspondance » appartenant au groupe 1 avec IF> 5). Cela peut témoigner de la volonté des groupes de collaborer avec les groupes plus orientés vers les problématiques biologiques bien définies, ou qui ont des questions spécifiques qu'ils veulent résoudre grâce aux savoir-faire de l'équipe. Il révèle cependant un manque de thématiques propres de haut impact.

Seulement 2 thèses ont été soutenues pendant la période considérée.



- La qualité et pérennité des relations contractuelles

Le groupe a démontré une volonté de rechercher des financements extérieurs. Cette démarche a donné suite à 8 différentes sources de financement, même si la plupart des contributions individuelles sont relativement faibles.

Le groupe est impliqué dans deux contrats ANR, mais pas en tant que coordinateur ce qui pose de nouveau la question précédente sur l'absence apparente de thématiques propres de haut niveau.

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

- le nombre et la renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales

En général: L'impact international n'est pas élevé, avec seulement 1 présentation orale internationale au cours de la période considérée.

- la capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers

Très clairement un point faible qui va de pair avec le manque de visibilité.

- La capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité

La capacité à obtenir des financements externes n'a pas encore été pleinement exploitée. La participation à un projet ANR dédié à l'étude structurale des protéines anti-microbienne (Ovo-Mines) est un début prometteur, mais le groupe a besoin de développer des projets de recherche coordonnés par les membres du groupe.

- la participation à des programmes internationaux ou nationaux, l'existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers

Le groupe collabore largement en France.

- **Appréciation sur le projet :**

- l'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou

Le groupe s'appuie sur son expérience dans le domaine des petites protéines antimicrobiennes, et a établi des collaborations actives avec d'autres groupes académiques en France à la recherche des molécules d'intérêt thérapeutique. Ils étendent maintenant leur travail à l'étude de certaines de ces protéines dans un environnement membranaire.

- l'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens

Le groupe est impliqué dans le projet d'un nouveau spectromètre 700 MHz. Les plans sont assez avancés et sont liés à la Fédération de Recherche auquel appartient le CBM.

- l'originalité et la prise de risques

L'étude des interactions des défensines et d'autres protéines dans un environnement membranaire est un nouveau projet. Le groupe a peu d'expérience dans ce domaine ; c'est une nouvelle direction encourageante pour le futur, mais présentant donc un risque potentiel.

- **Conclusion :**

– **Avis global sur l'équipe :**

Le groupe a récemment été entièrement restructuré, héritant des projets interactions protéine/ADN et peptides antimicrobiens. Le groupe actuel va plutôt favoriser ce dernier projet.



La liste actuelle de publications pourrait être plus importante et le groupe manque de visibilité internationale, s'appuyant fortement sur les collaborations nationales pour publier.

L'avenir de l'équipe semble être plus ambitieux et la présentation du projet est convaincante.

– Points forts et opportunités :

Les travaux sur de nouveaux peptides antimicrobiens pourraient fournir l'occasion de collaborer avec l'industrie.

– Points à améliorer et risques :

La manière dont le groupe pourrait aller au-delà de la détermination de la structure tridimensionnelle des protéines n'apparaît pas clairement.

La portée des projets est souvent limitée par cet aspect, et on pourrait suggérer que l'extension des activités vers des aspects physiologiques pourrait être une évolution logique.

Intitulé de l'équipe : Département Nouvelles cibles thérapeutique et vectorologie : approches moléculaires et cellulaires (NCTV) - Equipe : Signalisation cellulaire et neurofibromatose

Nom du responsable : Hélène BENEDETTI

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)		
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	3	3
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)		
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	2	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

L'équipe actuelle est composée de trois chercheurs CR dont l'un a rejoint l'équipe en 2008. L'équipe est relativement jeune et apparaît stable pour la mise en place du projet.



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

Cette petite équipe dynamique développe deux projets, le premier portant sur la caractérisation moléculaire et fonctionnelle de Nf1, protéine responsable de la neurofibromatose de type I, pathologie qui provoque des tumeurs du système nerveux, et le deuxième a des implications thérapeutiques qui découlent directement des résultats obtenus.

Le résultat le plus marquant est la caractérisation de nouvelles protéines interagissant à un domaine spécifique de Nf1 humaine. L'équipe a récemment montré qu'en se fixant à LIMK2, Nf1 inhibe la voie Rho/ROCK/LIMK2 qui régule négativement la dépolymérisation des filaments d'actine, apportant une explication moléculaire du rôle de Nf1 sur le cytosquelette. Nf1 interagit aussi avec Lingo-1, une protéine impliquée dans le système nerveux central. L'autre activité de l'équipe concerne la création d'un plateau de criblage pour la réalisation de tests d'activité kinases telles que PI3k et mTor qui sont suractivées dans les tumeurs associées à NF1. Enfin, l'équipe a mis au point une méthode innovante BRET « Bioluminescence Resonance Energy Transfer » pour identifier de nouveaux inhibiteurs de la protéine trans-membranaire Lingo-1, méthode qui a fait l'objet d'un brevet.

La force de cette équipe réside dans sa capacité à développer des méthodologies diverses en biochimie, imagerie cellulaire, et biophysique.

Cette équipe n'a cependant publié que trois papiers dont deux découlent du travail effectué sur l'homologue Nf1 de *Saccharomyces cerevisiae*. Une thèse a été soutenue et deux sont en cours dans l'équipe.

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

La renommée internationale du porteur de projet est relativement récente puisque celle-ci a donné une conférence lors d'un congrès international en 2010, et un séminaire à l'EMBL en 2009. Les chercheurs de cette équipe participent régulièrement à des congrès francophones et internationaux.

L'équipe reçoit un soutien régulier de la Région Centre et du Cancéropôle qui a permis de financer du personnel technique. Une collaboration avec une équipe Suédoise reconnue pour le développement de tests phénotypiques de la levure a été initiée. L'équipe ne fait pas partie de réseaux européens.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet est très bien construit, il consiste en un juste équilibre entre un aspect de recherche fondamentale et un aspect de recherche appliquée.

Au niveau fondamental, les interactions entre différentes protéines (Limk2, Lingo-1, 5HT6...) et Nf1 seront étudiées par une combinaison d'approches incluant la technique BRET, l'imagerie cellulaire pour définir la localisation des complexes, et la cristallographie des rayons X pour caractériser la structure des complexes à haute résolution, ce dernier aspect sera mené en collaboration avec une des équipes leaders du domaine (EMBL, Allemagne).

Le deuxième volet de recherche concerne la caractérisation de nouveaux inhibiteurs agissant sur différentes cibles thérapeutiques comme PI3k/Akt/mTor (impliquée dans des cancers) et de ligo-1 (impliquée dans les maladies neurodégénératives). Ces études impliqueront des collaborations avec des équipes de chimistes en France et des équipes biomédicales (CHRU Tours).

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette petite équipe développe deux aspects de la recherche (fondamentale et appliquée) sur des pathologies neurodégénératives. Elle s'est investie de manière considérable dans la mise en place d'outils et d'une plateforme, ce qui se traduit malheureusement encore par un manque de concrétisation des publications.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe a acquis un savoir faire sur l'étude des interactions protéine-protéine et a mis au point une nouvelle approche pour l'étude de ces interactions in vivo, se traduisant par un brevet. Le porteur du projet a acquis une reconnaissance internationale récente sur l'étude réalisée sur Nf1 humaine et de la levure.



– Points à améliorer et risques :

Le projet est très bien construit mais il sera important de veiller à un juste équilibre entre la recherche fondamentale et le développement d'une méthode de criblage.

– Recommandations :

Les financements sont essentiellement locaux. Il est important de postuler à d'autres types de contrats nationaux comme l'ANR ou européens pour recruter suffisamment de personnel non-permanent et technique pour conduire à bien l'aspect valorisation et la recherche d'inhibiteurs. Ceci est important pour maintenir cet équilibre entre recherche fondamentale et recherche appliquée mais aussi pour augmenter la production scientifique de l'équipe de manière significative.

Intitulé de l'équipe : Département Nouvelles cibles thérapeutique et vectorologie : approches moléculaires et cellulaires (NCTV) - Equipe : Lectines membranaires : reconnaissance cellulaire (bilan), Reconnaissance cellulaire et glycobiologie (projet)

Nom du responsable : Claudine KIEDA

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	4
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	1	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1,5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	3	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

L'équipe actuelle est composée de 2 chercheurs CNRS (1 DR2 et 1 CR1), un ITA, un post-doc et trois doctorants. La nouvelle équipe comportera deux chercheurs supplémentaires (1 CR INSERM et 1 CR CNRS) ainsi qu'un ITA (50%).



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

L'équipe a acquis une forte expertise dans la caractérisation de cellules endothéliales et leur utilisation pour le ciblage des tumeurs. Elle a pu démontrer que les cellules endothéliales impliquées dans l'angiogenèse présentent des caractéristiques particulières qui peuvent servir de cible pour une immunothérapie. De plus, l'utilisation des précurseurs de cellules endothéliales de la moelle comme vecteur est apparue comme une voie prometteuse pour diriger spécifiquement des composés dans les tumeurs. Des lignées cellulaires particulières ont été développées et ont donné lieu à plusieurs brevets. Les axes de recherche sont novateurs et les résultats sont tout à fait prometteurs.

Ces travaux ont mené à 21 publications, dont 1 PNAS et un bon nombre dans de très bons journaux d'immunologie (IF>5).

Deux thèses ont été soutenues et trois sont en cours dans l'équipe.

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

- le nombre et la renommée des prix et distinctions, octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales,

Le responsable de l'équipe a une excellente renommée internationale tant dans le domaine de la glycobiochimie que de l'immunologie. On compte plus de 21 conférences invitées dans des congrès internationaux.

- la capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers,

Une collaboration très solide a été mise en place avec la Pologne, avec un soutien officiel du Ministère et du CNRS et la création d'un GDR européen. Cette collaboration profite pleinement à l'équipe (thèse en cotutelle, visites) mais aussi à d'autres groupes du CBM qui bénéficient ainsi d'invitations en Pologne.

- la capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité,

Les financements sont obtenus au niveau régional (Ligue, Cancéropôle), nationale (INCA, ANR) et international (Pologne et FEDER).

- la participation à des programmes internationaux ou nationaux, l'existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers,

L'équipe appartient à un Réseau franco-polonais de recherche contre le cancer et collabore fortement avec l'Université Jagiellonienne de Cracovie.

- la valorisation des recherches, et les relations socio-économiques ou culturelles

Trois brevets ont été déposés sur la période par le CNRS et l'équipe est en relation avec la structure de transfert de technopôle de la Génopôle d'Evry

- **Appréciation sur le projet :**

- l'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme,

Une partie du projet se situe dans la continuité des résultats obtenus sur le microenvironnement des cellules tumorales. Il s'agira d'une part d'utiliser ce microenvironnement pour cibler des cellules précurseurs portant des gènes thérapeutiques et d'autre part de compenser ce microenvironnement. L'hypoxie étant le facteur le mieux caractérisé par le groupe, les efforts porteront principalement sur cet axe. En effet, un nouveau projet aura trait à l'identification des miRNA (ARN régulateur) impliqué dans la régulation de l'hypoxie.



D'autre part, l'équipe va fusionner avec une équipe de deux chercheurs centrée sur la O-glycosylation et présentant actuellement une activité scientifique moins soutenue. Afin d'incorporer positivement cette thématique, il est proposé de cibler les O-glycoprotéines qui devraient être spécifiquement produites par les cellules endothéliales des tumeurs, et d'incorporer des monosaccharides modifiés dans ces cellules afin d'éliciter des réponses immunitaires spécifiques. Ce projet semble risqué mais il tient compte de la spécificité des deux chercheurs.

- L'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens,

La responsable de l'équipe a démontré sa capacité à obtenir des financements pour soutenir les projets de l'équipe.

- L'originalité et la prise de risques

Les thèmes de recherche portent sur un sujet très étudié, l'angiogénèse, mais selon une approche originale par l'analyse du microenvironnement.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Le dynamisme scientifique de la responsable d'équipe et sa forte activité internationale lui a permis de monter une très bonne équipe à l'interface immunothérapie et thérapie cellulaire.

- Points forts et opportunités :

L'équipe a développé une panoplie de modèles cellulaires et de savoir-faire qui devrait permettre de poursuivre favorablement vers les approches thérapeutiques.

Les collaborations internationales sont fructueuses en termes de formation d'étudiants et de publications.

- Points à améliorer et risques :

L'approche est originale mais risque de rester un peu confidentielle ; il faut donc veiller à une forte dissémination des résultats.

Les projets sur la modification de la glycosylation des cellules cancéreuses apparaissent plus risqués et semblent avoir peu de chance de succès dans un domaine très compétitif.

- Recommandations :

La nouvelle architecture de l'équipe va demander une rééquilibrage des projets et des activités. Le dynamisme de la responsable doit être partagé par tous les chercheurs du groupe pour que cette équipe maintienne sa compétitivité et sa reconnaissance internationale.



Intitulé de l'équipe : Département Nouvelles cibles thérapeutique et vectorologie : approches moléculaires et cellulaires (NCTV) - Equipe : Transfert de gènes par des vecteurs synthétiques

Nom du responsable : Patrick MIDOUX

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	2	3
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	4	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	5	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	3	3

L'équipe actuelle est composée de deux chercheurs CNRS INSERM, (1 DR2 et un CR1), deux enseignants chercheurs (1 PR1 et un MCF) et d'un ingénieur d'étude. Un nouveau MCF vient de rejoindre le groupe et un ITA est en cours de recrutement.

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

L'équipe a une expertise disposant d'une visibilité internationale dans la vectorisation d'acides nucléiques par des systèmes non-viraux tels que des polymères ou des lipides cationiques.

Les résultats les plus marquants incluent la mise au point de vecteurs hystidinilés efficaces et non toxiques, l'étude du trafic intracellulaire par imagerie, la mise au point de vaccin anti-tumeur à l'aide d'ARNm codant le(s) antigène(s) de tumeur, la régénération tissulaire (tendon d'Achille) par injection de lipoplexes contenant le gène codant PDGF et plus récemment l'utilisation de microbulles et d'ultrason pour accroître le transfert et l'expression d'un gène. Un sujet un peu séparé porté par un chercheur ayant rejoint le groupe en 2007 étudie la réparation des lésions de l'ADN par le cisplatine.

- 24 publications avec un IF moyen 3.61
- 9 conférences invitées dont 6 internationales
- 9 communications orales dont congrès nationaux et internationaux
- 12 communications par affiche
- 2 brevets en extension internationale
- 2 thèses soutenues, 5 en cours
- 2 contrats avec des entreprises privées ont été signés (de 6 mois et 36 mois) mais aucun détail supplémentaire n'est donné.



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

Les deux chercheurs seniors ont une très bonne reconnaissance internationale avec de nombreuses conférences invitées. La participation à deux réseaux COST atteste de l'implication dans des réseaux européens.

Des post-docs et des techniciens ont été et sont recrutés pour augmenter les forces vives de l'équipe.

Les financements sont obtenus au niveau régional (Ligue, Cancéropole), et national (AFM et Vaincre la Mucoviscidose).

Deux partenariats européens (COST CHIMIE) ont été obtenus en 2008 et 2009.

Une start-up est en création (financement via le succès au concours de création d'entreprise du ministère) pour le développement commercial des vecteurs des polymères cationiques à histidine. Deux brevets ont été internationalisés.

- **Appréciation sur le projet :**

Les projets sont clairement posés et sont en continuité avec les axes de recherche précédents. L'expertise de l'équipe en thérapie génique a permis des résultats encourageants et prometteurs pour l'avenir.

Les projets sont bien identifiés ainsi que les moyens qui leur sont affectés. L'équipe recrute des chercheurs quand elle le juge nécessaire, y compris sur des fonds propres qu'elle sait mobiliser et sait développer des collaborations efficaces.

Le groupe a une expertise internationalement reconnue dans le développement d'outils pour la thérapie génique et plus particulièrement dans le domaine de la vectorisation de matériel génétique par voie non-virale. Les approches sont originales et donc risquées.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'équipe a obtenu d'excellents résultats et cela d'autant plus méritoires si l'on prend en compte la difficulté du domaine de la thérapie génique. Les avancées dans le domaine de la réparation des tendons sont prometteuses. Les nouveaux modes de vectorisation permettent de développer une recherche appliquée de haute qualité.

Bonne équipe qui sera renforcée par le recrutement d'un MCF.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe a une très bonne expertise dans le développement d'outils pour la thérapie génique ainsi que dans le trafic intracellulaire et l'imagerie cellulaire.

- **Points à améliorer et risques :**

La participation de l'équipe à des initiatives de financement ANR pourrait et devrait être augmentée.

- **Recommandations :**

Au vu de l'originalité de ses travaux et de la réussite de ses stratégies, l'équipe devrait être encouragée à avoir une politique plus agressive quant aux journaux choisis pour ses publications.

Une participation plus active des jeunes chercheurs à sa visibilité devrait aussi être encouragée.



Intitulé de l'équipe : Département Nouvelles cibles thérapeutique et vectorologie : approches moléculaires et cellulaires (NCTV) - Equipe : Biologie cellulaire et moléculaire de la glycosylation

Nom du responsable : Véronique PILLER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	2	
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	0	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0.5	
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 2.8 du dossier de l'unité)	1	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	

L'équipe est constituée de 2 chercheurs (1 CR1 CNRS et 1 CR1 INSERM), 1 ITA à mi-temps et 1 doctorant. Un enseignant chercheur a quitté l'équipe en 2009.

- **Appréciation sur la qualité scientifique et la production :** Le rédacteur devra apprécier plus particulièrement les points suivants :

- Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats,

L'équipe s'intéresse aux premières étapes de la O-glycosylation des protéines, l'ajout d'une N-acétylgalactosamine (GalNAc) sur un peptide, et aux propriétés de marqueurs de cancer de l'épitope résultant (Tn antigen).

La mise au point d'une méthode enzymatique de l'UDP-GalNAc avec recyclage de l'UDP a permis une synthèse aisée de O-glycopeptides. Ce travail a été publié dans ChemBioChem et a mené à deux autres publications en collaboration.

Le groupe s'est également intéressé à la modification de la voie de synthèse des O-glycoprotéines dans la levure afin d'obtenir des O-glycans proches de ceux des mammifères. Cette étude n'a pas abouti. L'analyse de la glycosylation d'un récepteur de fragment Fc d'anticorps thérapeutiques n'a pas non plus apporté les résultats escomptés.

- Quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

La production scientifique est donc faible avec quatre publications, dont une seulement (ChemBioChem) portée par les chercheurs de l'équipe.



La dynamique actuelle n'est pas favorable avec cette seule publication en propre au cours des trois dernières années.

Une thèse a été soutenue pendant la période concernée et une autre est en cours.

- La qualité et pérennité des relations contractuelles

Les collaborations en cours incluent d'autres équipes du CBM et une équipe de l'Université de Tours.

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

- le nombre et la renommée des prix et distinctions octroyés aux membres de l'unité, y compris les invitations à des manifestations internationales

Les chercheurs du groupe et les étudiants participent à des congrès en France et à l'étranger mais une seule invitation à un congrès (national) est citée.

- la capacité à recruter des chercheurs, post-doctorants ou étudiants de haut niveau, en particulier étrangers

L'équipe a accueilli deux étudiants en thèse, dont une en cours, sur des financements privés ou régionaux.

- la capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité,

L'équipe a obtenu plusieurs financements à la suite de réponses favorables à des appels d'offre régionaux (Cancéropôle, La Ligue et Région Centre).

- la participation à des programmes internationaux ou nationaux, l'existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers,

Aucune participation n'est citée dans le cadre de programmes nationaux ou européens.

- **Appréciation sur le projet :**

Cette équipe va disparaître, ses deux chercheurs rejoignant l'équipe « Lectines membranaires : reconnaissance cellulaire » pour participer à la création d'une nouvelle équipe intitulée « Reconnaissance cellulaire et glycobiologie ». Ce regroupement est une initiative tout à fait positive.

Leur projet au sein de la nouvelle équipe portera sur l'identification de protéines présentant des changements de O-glycosylation au cours de l'angiogénèse et leur utilisation pour des applications thérapeutiques.

- **Conclusion :**

L'équipe a un très bon savoir faire concernant la glycosyltransférase impliquée dans la O-glycosylation ainsi que dans la production de son substrat l'UDP-GalNAc. Cependant, en raison de la taille sous-critique de l'équipe associée à des choix scientifiques malheureux en se fixant des sujets peut-être trop ambitieux, les résultats n'ont pas été à la hauteur attendue.

Le regroupement avec les autres glycobiologistes du CBM dans une nouvelle équipe « Reconnaissance cellulaire et glycobiologie » constitue certainement une bonne opportunité pour recentrer l'activité sur l'activité des pGalNAc transférases de mammifères dans un environnement dynamique et plus favorable. Cependant il sera important de maintenir la cohésion thématique avec l'équipe d'accueil et de focaliser les projets si ceux-ci apparaissent trop risqués.



Intitulé de l'équipe : Département Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI) - Equipe : Spectrométrie de masse : structure et interactions des biomolécules

Nom du responsable : Martine CADENE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	1
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	0	0
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)	1	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	2	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

L'équipe de spectrométrie de masse est constituée d'un chercheur CR CNRS, d'une MCF, de deux ITA et d'un doctorant.

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

Cette équipe est responsable de la plateforme protéomique-spectrométrie de masse. Ses activités de recherche se divisent en un projet interne et des collaborations extérieures associées à des développements méthodologiques. Le projet interne porte sur PEPB (phosphatidyl ethanolamine binding protein) une protéine inhibitrice de kinase et suppresseur de métastase.

L'équipe a utilisé différentes stratégies (ESI-IT MS, MALDI-TOF MS) pour caractériser les interactions entre des petits ligands (GTP et FMN ou locastatin) et la protéine (stoechiométrie, constante d'affinité, constance d'association). Les travaux en collaborations avec deux autres équipes du CBM portent sur la caractérisation des protéines partenaires de Tfs1, une PEBP de *Saccharomyces cerevisiae*, et la détermination des sites d'oxydation de la protéine chaperonne MC1 de bactérie. Enfin l'équipe a utilisé une approche MALDI en couche ultra-fine pour l'étude des protéines membranaires, ce qui a fait l'objet d'une publication dans EMBO J.

- **La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,**

L'ensemble de ces travaux a donné lieu à 16 publications dont 9 sont associées à une activité de service de la plateforme de spectrométrie de masse pour le CBM ou l'extérieur. Sur les 7 publications correspondant à des recherches du groupe, 2 présentent des développements méthodologiques et 5 des travaux en collaboration. Deux thèses sont en cours dans l'équipe.



Il est à noter que l'axe de recherche propre au laboratoire (protéine PEBP et analogue dans la levure) a apporté des résultats qui ont été présentés depuis 2007 dans des congrès mais n'ont encore donné lieu à aucune publication. Il en résulte une absence de publications (hors service MS) pour les années 2009-2010.

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

L'activité de la responsable du groupe commence à être visible internationalement comme l'attestent deux invitations dans des congrès en Inde et au Brésil, et son implication dans un réseau européen.

L'équipe a recruté un doctorant. Plusieurs CDD ont également été obtenus pour des postes plus techniques.

La responsable de l'équipe est coordinatrice d'un réseau ANR réunissant 4 laboratoires. L'équipe a participé à un pôle de compétitivité, et est partenaire d'un réseau européen en spectrométrie de masse. Enfin, un contrat avec une entreprise pharmaceutique nationale a été obtenu.

- **Appréciation sur le projet :**

- l'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme,

L'équipe propose trois axes de recherche

l'étude de protéines impliquées dans les métastases en cours sera étendue à deux autres protéines (canal sk3 et metalloprotéinase) pour la recherche de ligands et d'inhibiteurs en collaboration avec l'INSERM Tours ;

Une étude classique de protéomique sur les embryons de saule et de pin sera mise en place avec l'INRA ;

Les développements méthodologiques seront poursuivis avec l'implantation d'un nouvel appareil avec séparation IMS au niveau de la FR 2708.

- l'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens

Le projet principal est financé par un programme ANR.

- l'originalité et la prise de risques

Les projets de l'équipe incluent des développements méthodologiques qui apparaissent innovants pour la détermination de constante de dissociation protéine-ligand par spectrométrie de masse.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'équipe de spectrométrie de masse a un bon équilibre entre ses axes de recherche propres et les collaborations internes.

- **Points forts et opportunités :**

Les premiers résultats obtenus en protéomique ou en screening de ligands sur la protéine PEBP sont prometteurs. Le projet ANR en cours permet de fédérer plusieurs équipes sur ce projet et donne une bonne visibilité à l'équipe.

- **Points à améliorer et risques :**

Les résultats PEBP obtenus doivent être publiés rapidement, surtout en prenant en compte que les résultats ont été présentés sous forme de posters dans plusieurs congrès.

- **Recommandations :**

La production scientifique doit être maintenue en mettant une priorité sur le sujet porté par l'équipe et financé par un contrat ANR. La dispersion sur de nouveaux sujets doit être évitée.



Intitulé de l'équipe : Département Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI) - Equipe : Interactions nucléoprotéiques : approches structurales et fonctionnelles de la réparation de l'ADN

Nom du responsable : Bertrand CASTAING

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	1
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 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	2
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	3	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	1	2
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	2

L'équipe, constituée en janvier 2007, comprend deux chercheurs CNRS (1 DR et un CR), d'une MCF arrivée en 2008 et d'un ingénieur de recherche. Une technicienne de retour de congé maternité et un ingénieur d'étude compléteront l'équipe pour le projet. Trois assistants ingénieurs ont rejoint l'équipe début 2010 suite à la mutation des cadres de l'équipe de cristallographie.

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

Depuis 2007, cette équipe s'intéresse à l'élucidation des bases moléculaires de la reconnaissance d'ADN endommagé par des ADN glycosylases (Fpg bactérienne, hOgg1) et au mécanisme d'élimination des bases oxydées (comme la 8-oxoguanine et la formamidopyrimidine (Fapy)) de l'ADN par ces enzymes. La détermination de la structure par cristallographie de divers complexes Fpg/ADN-endommagé a révélé plusieurs modes de reconnaissance de différentes lésions dont l'une des modifications s'est avérée être un inhibiteur suicide potentiellement utilisable en thérapie cancéreuse.

Un deuxième aspect abordé dans l'équipe est le rôle de protéines associées au nucléoïde (HU de bactérie, MC1 d'archéobactérie et Abf2 de mitochondrie de *S. cerevisiae*) dans la réparation et la dynamique structurale de l'ADN.

De ce travail, l'équipe a produit 6 publications dont une principale dans *Chemistry Biology* (IF 6.5), deux chapitres d'ouvrages et une revue. Une thèse a été soutenue en 2008 et une est actuellement en cours. De nombreuses communications par affiches ont été présentées lors de congrès internationaux et nationaux. L'équipe a donc une bonne activité en chimie biologique et devrait monter en puissance.



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

Grâce au travail réalisé sur les ADN glycosylases et les complexes enzyme-ADN lésés, le directeur de l'équipe a acquis une reconnaissance au niveau national où peu d'équipes françaises se sont investies dans ce domaine. Ce travail a aussi acquis une visibilité internationale attestée par l'invitation du directeur de l'équipe à plusieurs congrès internationaux.

L'équipe est très active dans la recherche de contrats nationaux (associations, ANR) mais n'est impliquée dans aucun réseau européen. En ce qui concerne la valorisation, deux contrats avec EDF ont été obtenus.

Une collaboration existe avec une équipe de chimistes allemands pour la synthèse d'oligonucléotides modifiés.

- **Appréciation sur le projet :**

Les projets de l'équipe apporteront une vue mécanistique de la réparation BER, mais ouvrira aussi sur des applications à visée thérapeutique.

Au niveau recherche fondamentale, des aspects liés à la régulation de l'activité des ADN glycosylases seront abordés par la recherche de partenaires du système de réparation BER dont des protéines chaperonnes de l'ADN.

Au niveau recherche appliquée, l'équipe exploitera la structure des complexes ADN glycosylase/ADN pour rationaliser la recherche de nouveaux inhibiteurs suicides des ADN glycosylases procaryote et eucaryote. Ce dernier point a reçu le soutien d'un PEPS et devrait à plus long terme conduire à de nouvelles drogues anti-cancéreuse et anti-microbienne.

Une combinaison d'approches structurales et fonctionnelles caractérise ce projet. Dans le cadre d'un projet ANR Blanc, une étude cristallographique similaire à Fgp sera réalisée sur la protéine humaine Ogg1 en interaction avec divers ADN endommagés pour élucider les éléments structuraux qui conduisent à la formation d'un complexe actif ou abortif. Des collaborations intra-muros permettront d'étudier la structure de deux protéines chaperonnes (HU et MC1) par RMN et spectrométrie de masse. D'autres projets en collaboration avec des équipes de Tours feront appel à l'expertise de l'équipe dans l'étude des complexes ADN-protéine par cristallographie des rayons X.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette équipe émergente est reconnue pour son étude mécanistique et structurale des mécanismes d'action des ADN glycosylases procaryote et eucaryote sur les ADN endommagés.

- **Points forts et opportunités :**

Le point fort de cette équipe est la combinaison de la cristallographie des complexes enzyme-ADN impliqués dans la réparation avec la synthèse chimique d'inhibiteurs de ces enzymes. L'approche « chimie » pour la synthèse de nouveaux inhibiteurs des ADN glycosylase est intéressante. Il existe une réelle possibilité de valoriser les résultats structuraux vers des applications à visée thérapeutique.

- **Points à améliorer et risques & Recommandations :**

Ce projet mérite plus d'ouverture vers l'international. Il est aussi important de renforcer la synergie entre les membres de l'équipe pour augmenter la production en nombre et en qualité.



Intitulé de l'équipe : Département Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI) - Equipe : Epigénétique, chromatine et neurotoxiques chez les insectes

Nom du responsable : Martine DECOVILLE

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1	
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	1	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0,5	
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	0	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	

L'équipe s'articule sur deux axes indépendants : La directrice de l'équipe et un professeur animent des sujets de recherche fondamentale, et un chargé de recherche CNRS qui développe une activité d'expertise et de vulgarisation. Cette situation ne perdurera pas. La responsable de l'équipe rejoint l'équipe « IRM, signaux, images et expression des gènes » et le chargé de recherche apparaît de facto comme chercheur isolé sans affectation d'équipe.

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

Cette petite équipe (créée en 2006) développe quatre projets très différents autour d'un même modèle animal *Drosophila melanogaster*.

Le premier projet a trait aux fonctions de la protéine DSP1 dans les mécanismes épigénétiques de la drosophile. Cette protéine de type ETPs « activateur de polycomb et trithorax » est impliquée dans les processus de mémoire cellulaire. L'un des résultats marquants est l'implication d'une ARN hélicase dans les processus régulés par DSP1.

Le deuxième projet concerne une famille de protéines appelées « phosphatidylethanolamine binding proteins », étude transversale à de nombreux laboratoires du CBM. L'une de ces protéines serait impliquée dans la spermatogenèse et sa structure par RMN a été déterminée en collaboration avec une équipe du CBM.

L'imagerie IRM de la drosophile a été récemment développée dans l'équipe.

L'ensemble de ces travaux a conduit à 6 publications dans des revues essentiellement de la spécialité dont 1 BMC Biology.



Le quatrième projet mené par un seul chercheur concerne la protection des insectes pollinisateurs où la drosophile a été utilisée comme modèle pour étudier l'effet de divers insecticides. Des méthodes très sensibles de quantification de pyrazoles et des nicotoïdes dans les pollens ont été mises au point. L'ensemble de ces travaux a conduit à 1 publication. Ce chercheur exerce une action importante de veille sanitaire, par la rédaction de rapports transmis au ministère de l'agriculture et de la pêche. Certaines parties sont indiquées comme confidentielles, cependant il est difficile de comprendre pourquoi les méthodes d'analyse, indiquées comme ultrasensibles, n'ont pas encore fait l'objet de publication. Une seule thèse a été soutenue au cours de ce quadriennal. Les deux premiers projets ont été financés par des contrats de la région et d'associations françaises (fin 2008) alors que le projet sur l'analyse des insecticides a reçu le soutien de deux contrats européens. Cette équipe ne fonctionne pas de manière synergique et cette dispersion thématique l'affaiblit considérablement.

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

L'un des membres de l'équipe a une activité de veille auprès des autorités politiques sur l'action des pesticides sur les insectes pollinisateurs dont les abeilles, et a une reconnaissance nationale avérée par ses nombreux séminaires en France, ses interventions dans les médias et ses participations aux congrès internationaux et nationaux. Il est aussi reconnu au niveau européen par sa participation à des contrats européens et par son invitation à la commission européenne. Par son action, il a réussi à recruter 4 ingénieurs. Il a donc une action socio-économique importante.

Le professeur émérite a des actions conséquentes de vulgarisation en France et a donné de nombreuses conférences sur l'épigénétique. En revanche, la directrice de l'équipe a très peu de visibilité internationale puisqu'elle n'a participé qu'à 7 congrès dont un seul international.

- **Appréciation sur le projet : sans objet**

L'équipe n'a pas été reconduite dans le projet de l'unité. La responsable de l'équipe rejoint une autre équipe du CBM pour poursuivre l'imagerie du petit animal.

Le chercheur travaillant sur l'impact des pesticides neurotoxiques sur les pollinisateurs se retrouve maintenant isolé. Ce travail, financé par un contrat régional, sera poursuivi par l'étude des neurotoxiques sur le modèle drosophile en présence d'autres xénobiotiques et de pathogènes qui miment le contexte naturel.

- **Conclusion :**

Cette équipe n'a pas réussi à créer une cohésion thématique puisque le seul lien entre les différents membres de l'équipe est le modèle animal drosophile. Ceci étant clairement néfaste pour une évolution positive, l'équipe n'a pas été renouvelée.

L'affectation du porteur du projet à une équipe du CBM pour y développer l'imagerie de la drosophile apparaît judicieuse.

Le chercheur isolé doit retrouver une affectation pour pouvoir réaliser ses projets de manière optimale.



Intitulé de l'équipe : Département Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI) - Equipe : Mort cellulaire programmée

Nom du responsable : Alain LEGRAND

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	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)		
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 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	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 2.8 du dossier de l'unité)	0	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

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

Cette équipe constituée exclusivement d'enseignants-chercheurs étudie une nouvelle voie de signalisation de la mort cellulaire programmée et, en particulier, le mode d'action de deux protéines cytotoxiques.

Il y a quelques années, l'équipe a été à l'origine de la première caractérisation de deux nouvelles protéines (cytogaligine et la mitogaligine) produite à partir d'un même ARNm (GALIG), lui-même masqué à l'intérieur du gène galectin-1. Ces protéines initient un processus de mort cellulaire où la mitochondrie semble exercer un rôle essentiel. Des évidences expérimentales suggèrent que l'une de ces protéines serait impliquée dans la différenciation des granulocytes. L'étude fonctionnelle de GALIG découvert en 2005 par l'équipe, commence à révéler des aspects intéressants sur la fonction des protéines issues de ce gène.

La production des membres de l'équipe se traduit par 6 publications dont 4 parues dans des journaux spécialisés à faible facteur d'impact sont issues du projet GALIG, ainsi qu'un brevet. Trois thèses ont été soutenues.

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

L'équipe a peu de visibilité internationale. Plusieurs membres de l'équipe ont participé à un petit nombre de congrès principalement nationaux.

L'équipe a bénéficié d'un contrat de la région et de deux contrats de la Ligue contre le cancer.



- **Appréciation sur le projet :**

Le projet principal vise à comprendre comment le gène GALIG s'intègre dans les voies de signalisations de l'apoptose, à analyser le rôle des modifications post-traductionnelles des protéines issues de GALIG, et à définir les mécanismes de régulation de GALIG lors de la différenciation des granulocytes.

Grâce à une collaboration avec différents CHU de Paris et Besançon, l'expression de GALIG sera étudiée dans diverses pathologies sachant que l'expression de GALIG semble perturbée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ou de tumeurs myéloïdes.

Un second projet évaluera l'importance de la structure d'un pri-miRNA sur la maturation des miRNAs produits par le virus Marek lors de l'infection virale. L'objectif est de comprendre pourquoi l'un des miRNA est plus abondant que les trois autres miRNAs présents sur ce précurseur.

Ces deux projets impliqueront la collaboration avec des équipes biomédicales.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

L'étude fonctionnelle de GALIG découverte en 2005 par l'équipe, commence à révéler des aspects intéressants sur la fonction des protéines issues de ce gène. Cependant, l'équipe n'a pas de visibilité internationale et est peu attractive car peu des enseignants-chercheurs se déplacent en congrès.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe a acquis une expérience en biologie cellulaire, a su créer des collaborations avec le milieu hospitalier, et est capable de valoriser son travail (un brevet).

- **Points à améliorer et risques :**

Il y a clairement un risque de dispersion thématique qui pourrait beaucoup affaiblir cette équipe bien que le deuxième projet sur les ARN régulateurs du virus Marek soit intéressant. Etant hautement compétitif, il sera important de mettre toutes les forces nécessaires pour concrétiser ce projet.

- **Recommandations :**

L'équipe doit faire l'effort d'acquérir une meilleure visibilité aussi bien au niveau national qu'international et obtenir des contrats afin de recruter des chercheurs post-doctorants de haut niveau pour que ses projets aboutissent plus rapidement et conduisent à des publications de haut niveau.



Intitulé de l'équipe : Département Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI) - Equipe : Interactions ribonucléoprotéiques et applications thérapeutiques

Nom du responsable : Rachid RAHMOUNI

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

L'équipe est constituée de trois chercheurs CNRS (1DR2 et 2 CR1) et de deux ITA.

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

Cette très bonne équipe, très dynamique, a produit une excellente série de publications avec plusieurs revues généralistes à haut facteur d'impact (Science, Nature Structural Mol. Biol., Mol.Cell Biol.) et trois chapitres de livres.

L'une des grandes originalités de cette équipe est la mise en œuvre, grâce en partie à ses collaborations nationales et internationales, d'un ensemble d'approches originales (enzymologie, étude cinétique en molécule unique, analyse combinatoire de l'ARN, détermination d'empreinte de protéines à l'ARN *in vivo*) pour aborder l'enzymologie et le mécanisme d'action du moteur moléculaire Rho ainsi que la dynamique des interactions ARN-protéine Rho.

L'équipe développe deux projets reliés à la régulation de la biogenèse des ARNm chez les bactéries et la levure. Dans le premier projet, le mécanisme d'action de la protéine Rho, facteur de terminaison de la transcription bactérienne, a été étudié en détail ainsi que son activité hélicase/translocase dépendante. Il a été ainsi montré que Rho progresse le long de l'ARN tous les 7 nucléotides impliquant des contacts moléculaires spécifiques. Le directeur de l'équipe a apporté une preuve expérimentale *in vivo* du couplage transcription-traduction grâce à une collaboration avec une équipe américaine leader du domaine (USA). Il a ainsi montré que la vitesse d'élongation de l'ARN polymérase est directement contrôlée par la vitesse de traduction grâce à une proximité spatiale du ribosome et de l'ARN polymérase. Cette découverte publiée dans Science aura sans aucun doute des retombées importantes sur la compréhension de la régulation de l'expression des gènes.



Dans le deuxième projet, l'équipe a démontré le rôle de la protéine Ndr1 dans le mécanisme de contrôle nucléaire de qualité des ARN de *Saccharomyces cerevisiae* en utilisant le facteur Rho comme perturbateur exogène de la levure.

Tous les chercheurs statutaires ont été invités lors de congrès internationaux (3) et nationaux (3). 11 affiches ont été présentées lors de congrès internationaux (7) et nationaux (4). Une thèse a été soutenue et une est en cours dans l'équipe.

Un soutien financier régulier a été obtenu par l'équipe auprès d'associations françaises et un contrat ANR a été renouvelé récemment.

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

Grâce au travail réalisé sur le facteur de transcription Rho, au moins deux des membres de l'équipe ont acquis une reconnaissance nationale aussi bien qu'internationale comme attesté par leurs invitations aux congrès internationaux et séminaires à l'étranger et en France.

L'équipe est composée de trois chercheurs CNRS et grâce à l'obtention d'un contrat ANR, le recrutement d'un assistant ingénieur a été rendu possible.

L'équipe collabore avec plusieurs laboratoires internationaux, ce qui a conduit à deux publications majeures. Cependant, cette équipe mériterait de connaître une meilleure intégration européenne en développant, par exemple, sa participation à des réseaux européens.

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet se situe dans la continuité des excellents résultats obtenus. Il s'agira d'analyser la dynamique des interactions Rho-ARNm et le mécanisme de translocation par l'utilisation d'approches en molécule unique et de la cartographie de l'ARN en temps résolu par la technique « nucleotide analog interference mapping » mise au point par l'un des membres de l'équipe.

Ces méthodes originales devraient permettre de suivre et de mesurer les paramètres physiques du mouvement du moteur moléculaire et le couplage de l'hydrolyse de l'ATP. Par ailleurs le mécanisme de relargage de l'ARNm de l'ARN polymérase par Rho sera étudié ainsi que le rôle d'autres facteurs de transcription comme NusA/NusG qui régulent la transcription des ARNm dépendant de Rho. Cet aspect est intéressant car la terminaison de la transcription Rho-dépendante et les protéines NusA et NusG sont par exemple requises pour éliminer l'activité toxique de gènes étrangers, exerçant ainsi un rôle de protection de la bactérie.

Un deuxième aspect concerne l'analyse du rôle des protéines qui contrecarrent l'effet perturbateur de l'expression de Rho dans *S. cerevisiae*. Cette expression hétérologue a permis d'identifier trois protéines qui seraient impliquées dans les mécanismes de surveillance des mRNP de la levure. On observe ainsi une évolution des thématiques de l'équipe vers les mécanismes de contrôle de qualité des mRNP de la levure.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Cette petite équipe est performante et dynamique. Elle a acquis sans conteste une forte reconnaissance sur les mécanismes de terminaison de la transcription Rho-dépendante bactérienne. Cette équipe apporte une vue mécanistique du rôle moteur de Rho et est « leader » dans ce domaine.

- **Points forts et opportunités :**

L'équipe développe une panoplie d'outils complémentaires et a initié des collaborations avec des équipes leaders au niveau international qui lui apportent des expertises complémentaires.



– Points à améliorer et risques :

Il faudra veiller à maintenir un équilibre entre les deux thématiques et prévoir une force de frappe adéquate sur chacune.

– Recommandations :

Vu l'originalité des travaux effectués, l'équipe doit être plus active dans la recherche de contrats extérieurs pour recruter des chercheurs post-doctorants et maintenir sa compétitivité internationale.

Il est tout aussi important que l'équipe puisse disséminer son savoir-faire par la formation d'étudiants et de chercheurs post-doctorants.

Intitulé de l'équipe : Département Acides nucléiques et protéines : structure et interactions (ANPSI) - Equipe : Radiobiologie Moléculaire

Nom du responsable : Mélania SPOTHEIM-MAURIZOT

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

Cette équipe s'est intéressée à l'étude des dommages causés par les radiations ionisantes sur la fixation de certaines protéines dans des séquences spécifiques de l'ADN.

L'effet des rayons gamma a été principalement étudié sur un système modèle. L'approche suivie s'appuie sur un couplage entre la modélisation numérique par dynamique moléculaire de l'interaction protéines-ADN et plusieurs méthodes spectroscopiques adaptées à l'étude des effets de l'irradiation dans ces systèmes comme la RMN, la spectroscopie de masse et le dichroïsme magnétique circulaire.



Cette approche pertinente a permis de montrer que l'irradiation ionisante induit une oxydation des protéines limitant les processus de reconnaissance avec l'ADN. La dynamique moléculaire a précisé les conséquences stériques de l'oxydation de la tyrosine.

On peut cependant noter que l'activité de cette équipe reste marginale dans la communauté. Sur la période, la production scientifique dans des journaux spécialisés a été bonne avec 10 articles publiés entre 2006 et 2010 (IFmoyen = 2.2). Un ouvrage et deux chapitres de livres dont l'un a été édité par l'équipe.

Le financement de ces programmes de recherche a été effectué principalement par EDF, l'ARC et la Ligue contre le Cancer et par un programme européen COST P9.

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

Cette équipe et en particulier sa directrice ont une notoriété internationale reconnue, attestée par plusieurs invitations à des congrès internationaux et français, deux séminaires en tant qu'invitée en Israël et en France. Plusieurs autres membres de l'équipe ont participé à divers congrès.

- **Appréciation sur le projet :**

L'activité de cette équipe s'est arrêtée en septembre 2010 suite au départ en retraite du chercheur responsable de cette activité.

- **Conclusion :**

Cette équipe du CBM a apporté une contribution intéressante sur les dommages causés par les radiations ionisantes dans les systèmes protéines-ADN.

L'approche couplant spectroscopie et simulation numérique par dynamique moléculaire a permis des avancées significatives pour la compréhension des processus d'oxydation des protéines et leurs conséquences sur les interactions ADN-protéine.



Intitulé de l'équipe : Département imagerie et chimie du vivant (ICV) - Equipe : IRM et SRM du petit animal (bilan), IRM, signaux, images et expression des gènes (projet)

Nom du responsable : Jean-Claude BELOEIL

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	2
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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	2	3
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	1	1,5
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 2.8 du dossier de l'unité)	1	3
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	2

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

Les travaux d'IRM et de SRM se situent dans le domaine de la recherche exploratoire préclinique, avec le double objectif de la recherche en biologie et celui de créer des méthodologies transférables en milieu hospitalier. Les expériences sont réalisées sur le petit animal (souris, rats, lapins, insectes) et bénéficient d'un équipement exceptionnel en France (9,4 T et accès à un 17,6 T au CEMHTI).

Au cours de la période 2006-2010, les activités de l'équipe ont eu pour but de répondre soit à des questions actuelles de santé publique, soit à la validation de nouveaux outils pour l'IRM. Elles se sont développées autour des trois grands axes suivants :

- 1) développements méthodologiques en IRM impliquant l'adaptation de l'appareil aux expériences chez le lapin ou la souris, pour étudier in vivo et de façon non invasive, la dégénérescence du disque intervertébral (collaboration avec une entreprise étrangère) ;
- 2) utilisation de la SRM pour étudier :
 - a) dans le cerveau de rat, la mort neuronale induite par injection d'acide quinolinique grâce à la mise au point d'une séquence 1H-13C permettant d'étudier simultanément les deux hémisphères du cerveau et d'obtenir des informations dynamiques ;
 - b) et, pour la première fois, de mettre en évidence grâce aux signaux du proton, les altérations cérébrales résultant d'une exposition chronique au glufosinate d'ammonium, principe actif de nombreux pesticides (travaux réalisés dans le cadre de l'ANR HERBITOX) (Toxicol Sc, Neurotoxicol) ;
- 3) évaluation d'agents de contraste (Angew. Chem. Int Ed, Contrast media and Molecular Imaging, Adv Funct Mat , Nano Lett, Methods Mol Biol).



- **La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,**

15 articles, de facteur d'impact moyen 4,65, sont parus au cours du contrat soit 4,25 publications par an et, pour 2,5 ETP, 1,7 publication par an et par chercheur.

La majorité de ces publications ont été réalisées en qualité de collaborateur.

35% des publications ont un facteur d'impact supérieur à 5.

Néanmoins, la production relative aux thématiques déclarées est souvent limitée à une publication.

Les travaux ont été communiqués à plusieurs reprises, avec 6 conférences invitées (dont une internationale), 7 communications dans des congrès internationaux et 5 fois dans des congrès, en complément de 16 affiches et 17 e-posters dans des congrès nationaux ou internationaux

1 thèse a été soutenue. Elle a donné lieu à 2 articles.

- **La qualité et pérennité des relations contractuelles**

L'équipe a une bonne activité de réponse aux appels d'offre et de motivation des collectivités locales avec un bon taux de succès.

9 partenariats en réponse à des appels d'offre ont été dénombrés. Ils sont de trois types : ANR (2 au cours du contrat, l'une en partenariat jusqu'en 2009, l'autre en coordinateur se terminant fin 2010, une autre vient de commencer), soutiens nationaux à la recherche médicale (2 FRM, 2 Ligue contre le Cancer, 0,5 Cancéropole pour des faibles montants), et collectivités territoriales (2 financements et 1 cofinancement pour env. 700 k€).

L'équipe a en outre bénéficié d'un contrat avec une entreprise étrangère.

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

- Rayonnement essentiellement national. Très faible taux de recrutement de non permanents, notamment de post docs.
- Excellente actions de communication et de divulgation.
- Bonne participation à des contrats (10).
- L'équipe participe du réseau régional d'Imagerie et au réseau national GDR IMAGIV (responsable pour la Chimie).

- **Appréciation sur le projet :**

Le projet proposé est construit sous l'impulsion d'une part de l'élargissement de l'équipe (intégration d'un spécialiste en électrophysiologie et d'un autre en génétique) et du parc d'appareillage (imageur 7T) et d'autre part de l'intégration de thématiques (agents de contraste, imagerie bimodale) avec deux autres équipes « Senseurs optiques et sondes oligonucléotidiques pour bioanalyses et imagerie » et « Complexes métalliques pour applications biomédicales » du CBM. Les thématiques proposées sont ambitieuses, mais le document manque de précisions sur l'affectation des moyens humains et financiers.



- **Conclusion :**

L'équipe a une très bonne reconnaissance au niveau régional et national dans le domaine de l'imagerie IRM, et une très bonne intégration sur le site, ce qui pourrait se traduire en une augmentation de l'impact de ses travaux.

- **Points à améliorer et risques :**

- Visibilité internationale peu développée au regard des accès à des instruments exceptionnels
- Faible nombre de permanents associés à un faible recrutement de personnel non-permanent.
- Productivité, collaborations internationales.
- Risques de dispersion thématique.

- **Recommandations :**

Il paraît souhaitable, et certainement envisageable, de sélectionner des priorités parmi les intérêts scientifiques déclarés et de faire un effort vers des publications à forte visibilité.

Intitulé de l'équipe : Département imagerie et chimie du vivant (ICV) - Equipe : Composés de lanthanides luminescents pour applications bioanalytiques et imagerie (bilan), Senseurs optiques et sondes oligonucléotiques pour bioanalyses et imagerie (projet)

Nom du responsable : Stéphane PETOUD

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

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



Le porteur de l'équipe est arrivé en mai 2008 héritant de la petite équipe du Prof Maurizot. Il arrive de l'Université de Pittsburgh où il a initié une partie des travaux de recherche qu'il a décidé de continuer dans le cadre de cette équipe, abandonnant ainsi les travaux de l'équipe précédente.

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

- Pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats,

Depuis son arrivée le responsable de l'équipe a apporté son savoir faire et ses collaborations dans le domaine du développement de composés à lanthanides luminescents émettant dans le proche infrarouge. Les projets en cours portent sur la conception de composés d'imagerie bimodaux à propriétés optiques et magnétiques.

La première molécule de ce type est un complexant du Nd³⁺ (publié dans Chem Comm). Afin d'améliorer les propriétés de luminescence, l'équipe développe des produits polymétalliques, fondés soit sur des dendrimères à cœur poly(amidoamine) (1 publi dans Chem Comm) soit sur des réseaux métalloorganiques qui ont l'avantage de présenter des architectures stables et rigides.

Les applications en bioanalyse et imagerie de cellules ou de petit animal sont faites dans le groupe avec une partie de développement instrumental.

- La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

Le bilan de l'équipe avant l'arrivée du responsable est de 4 articles. Le responsable actuel a publié 14 articles dans le cadre de son activité à l'Université de Pittsburgh et 4 dans le cadre de sa nouvelle activité à Orléans (dont 2 articles dans Chem Com).

C'est un excellent bilan avec plus d'un 1/3 des publications dans des journaux avec des IF>5.

20 conférences invitées dans des conférences internationales depuis 2008 avec une présence forte aux USA.

- La qualité et pérennité des relations contractuelles

Jusqu'en fin 2009, le groupe avait bénéficié d'un financement région Centre/Synchrotron Soleil (étude de dichroïsmes circulaires de systèmes biologiques).

L'équipe est soutenue par la Ligue contre le Cancer sur un programme « Luminescent dendrimer-lanthanide Nanotechnology for multiplex cancer detection ».

Pendant deux ans elle dispose de fonds FEDER ICPA « Pole d'excellence en imagerie biologique et médicale » qui ont été attribués.

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

Le responsable de l'équipe a une excellente expérience internationale visible tant par sa réputation, sa mobilité que par le nombre de conférences invitées qu'il a données ou qu'il a organisées. Il a été notamment organisateur d'une session à la Pittcon 2009 « Molecular and nanoparticles based imaging : new trends ».

La collaboration du responsable avec son ancienne université reste forte sans que cela n'affaiblisse sa détermination et son investissement dans le CBM (5 collaborations avec l'Université de Pittsburgh sont établies : deux avec le « Department of Chemistry » dont une financée par le NIH, une avec le « Hillman Cancer Center », une avec le « Department of Pathology » et une dernière avec le « Department of Surgical Oncology »).

Il a également des collaborations au niveau européen via le projet FEDER.

- **Appréciation sur la stratégie scientifique et le projet :**

Le projet prévoit la fusion avec l'équipe « Oligonucléotides modifiés : chimie et application » qui inclut un DR2 CNRS et un AI à mi-temps. La chimie de synthèse de l'institut (hors chimie des peptides) sera ainsi réunie dans une seule équipe.



Les travaux actuels sur les senseurs luminescents à lanthanide seront poursuivis (sondes bimodales et sondes multimétalliques).

Une action ANR (coordonnée par Eva Jakab Toth) a été obtenue en 2010 pour développer de nouvelles sondes bimodales pour la détection d'activités enzymatiques. Les thématiques seront étendues aux oligonucléotides. Des oligonucléotides modifiés seront synthétisés avec des étiquettes permettant leur détection dans le proche infrarouge, afin de suivre leur trafic intracellulaire.

Les projets sont originaux et ambitieux, tout en restant suffisamment ancrés dans le savoir-faire de l'équipe pour être réalisables.

L'équipe a obtenu de l'Université le recrutement d'un poste de professeur pour une nomination au 1er septembre 2011.

- Conclusion :

- Avis global sur l'équipe :

Equipe très prometteuse pour développer une thématique qui apporte un complément important aux différents aspects de l'imagerie développés dans d'autres équipes du CBM.

L'unité a renforcé de façon significative l'équipe en affectant un DR2 et en recrutant un PR.

- Points forts et opportunités :

La thématique développée répond à une demande actuelle et le responsable de l'équipe a déjà acquis une reconnaissance internationale dans ce domaine.

Les moyens humains mis en œuvre pour développer la thématique, la poursuite des collaborations avec les USA mais aussi le développement de celles avec d'autres équipes du CBM et celles de l'ICOA, la plateforme imagerie d'Orléans sont des atouts pour l'équipe.

- Points à améliorer et risques :

Il faudra veiller au risque potentiel de dispersion thématique du fait de la présence dans la même équipe de 3 rangs A et de multiples collaborations.

- Recommandations :

Bien préciser les objectifs biologiques et finaliser les « traceurs » en fonction de ces objectifs.

Etre attentif aux superpositions de projets avec d'autres équipes du CBM.

En complément des excellentes recherches conceptuelles en cours, bien maintenir le cap sur les applications in vivo.



Intitulé de l'équipe : Département imagerie et chimie du vivant (ICV) -
Equipe : Développement et caractérisation physico-chimique des agents de
contraste dérivés de Gd(III) pour l'imagerie par résonance magnétique

Nom du responsable : Eva Jakab TOTH

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	0
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1 DR2	1 DR2 1CR2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	3 postdocts (3 ans, 18 mois, 20 mois)	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	0,5 AI depuis 05/09	0,5
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	2 CT-A pour un total de 46 mois	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	5	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

L'équipe est composée de deux permanents (1 DR-CNRS, 1 AI, partagé à 50%, avec une autre équipe du CBM, arrivé en mai 2009). Un CR-CNRS recruté en octobre 2010 complète l'équipe pour le futur contrat. En juin 2010, l'équipe comportait 8 personnels non titulaires (1 CDD-IR, 2 CDD-post-doctorants, 5 doctorants (dont 4 en co-tutelle avec 4 pays différents et 1 en co-direction avec un chercheur de l'ICOA).

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

La synthèse et la caractérisation physico-chimique des agents de contraste pour l'imagerie par résonance magnétique est une thématique nouvelle introduite par cette équipe dans l'unité depuis 2005.

La productivité de l'équipe est excellente (37 publications soit plus de 8 articles par chercheur et par an, une quinzaine de communications avec actes dans des congrès internationaux). Une thèse a été soutenue.

Avec plus de 90% des articles publiés dans des revues à facteur d'impact supérieur à 3 (20% dans des revues à IF supérieur à 5), la qualité de la recherche est incontestable.

L'objectif principal des recherches menées au sein du groupe est :



la conception et la synthèse de nouveaux complexes métalliques (Gd Ga, Ln, Mn) ;

la caractérisation complète des sondes en particulier pour leur efficacité en IRM ;

la détermination de leur stabilité et inertie cinétique directement reliée à leur toxicité in vivo.

Une telle richesse thématique incluant en particulier une étude approfondie des propriétés physicochimiques est quasi unique en particulier dans une équipe comportant si peu de permanents. Les études biologiques et l'imagerie des nouvelles sondes sont réalisées en collaboration avec des chercheurs du CBM (projet ANR) mais aussi de l'ICSN (Gif/Yvette), de l'ICOA (thèse en commun), du Max Plank Ins. Tubingen, des universités de Prague, de Coimbra, de Debrecen (Hongrie) et de l'Université A Coruna (Espagne).

L'activité de l'équipe se situe dans un créneau de recherche en plein développement au niveau international. L'un des défis de l'imagerie moléculaire est l'amélioration des sondes permettant de suivre en temps réel une activité in vivo. Ainsi l'équipe a conçu et préparé plusieurs nouveaux agents chélatants dans le but de disposer de sondes présentant des propriétés physicochimiques et spectroscopiques optimisées (échanges d'eau, rotation). Des complexes non classiques du gadolinium se sont révélés particulièrement performants ou très sensibles au pH.

Dans un très beau travail, il a été montré qu'il est possible de détecter en IRM une activité enzymatique (la galactosidase) en utilisant un agent PARACEST (« Paramagnetic chemical exchange saturation Transfer agent »). L'approche s'appuie sur la coupure enzymatique d'un complexe d'ytterbium « Pro-PARACEST » comportant un bras « self-immolative ». Cette méthodologie, publiée dans ACIE en 2008, peut s'appliquer à plusieurs autres enzymes, contrairement au seul exemple d'agent de contraste PARACEST décrit dans la littérature et fondé quant à lui sur une coupure peptidique spécifique.

Dans le but de suivre l'activité neuronale par IRM, des sondes capables de détecter la concentration en calcium extracellulaire ont été synthétisées et caractérisées. Si elles sont très spécifiques du calcium, le changement de relaxivité dans les conditions biologiques reste modeste (environ 10 %). L'originalité réside ici dans le choix de la détection des variations de calcium extracellulaire (et non intracellulaire), mesures plus adaptées à l'IRM.

Le développement de l'imagerie bimodale est en plein essor et l'équipe a développé des complexes du neodymium ou de l'ytterbium adaptés à l'IRM et à la luminescence dans le proche infra rouge (collaboration avec une autre équipe du CBM). Il a ainsi été démontré, pour la première fois, que la présence des molécules d'eau complexées au lanthanide, nécessaires pour les applications IRM avec les complexes analogues du Gd³⁺, n'est pas une limitation majeure au développement des agents luminescents.

L'équipe s'est attaquée à l'étude plus fondamentale des complexes du Ga³⁺, le ⁶⁸Ga étant un émetteur de positons (période : 67 min), facilement accessible (générateur commercial) dont la chimie est très peu connue mais dont les complexes radiomarqués de type DOTA sont prometteurs pour l'imagerie de tumeurs.

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

La reconnaissance internationale de la responsable d'équipe est attestée par plusieurs invitations dans des conférences internationales (9) incluant les Gordon Research Conferences, l'édition d'un numéro spécial de Future Medicinal Chemistry et la rédaction de deux chapitres d'ouvrages, dont un Handbook.

L'équipe, via sa responsable, a assuré plusieurs coordinations d'actions européennes (COST, « Réseau Formation Recherche » avec la République Tchèque et la Hongrie), la participation à divers réseaux (programme pluridisciplinaire du CNRS « Imagerie du petit animal », INCA Imagerie, réseau européen EMIL). Elle a établi plusieurs partenariats nationaux (INCA, 2 ANR, Ligue contre le Cancer). Le groupe assure de nombreuses activités d'expertises en France et à l'étranger.

Au cours des années 2006-2010, le groupe a accueilli, pour de courtes périodes (2 à 8 semaines), 8 visiteurs étrangers désirant se familiariser à la relaxométrie ou à la potentiométrie.

Sur les 5 doctorants actuellement accueillis au sein de l'équipe 4 sont étrangers et effectuent des thèses en cotutelle (Hongrie, République Tchèque, Max Plank de Tubingen, Portugal) dans le cadre de projets collaboratifs. Une collaboration portant sur les nouveaux agents de contraste a également été établie avec des chercheurs espagnols.



Enfin l'équipe s'investit aussi dans les aspects de vulgarisation et de dissémination. Elle s'est impliquée de façon significative dans les manifestations scientifiques locales (« Science en Sologne », section régionale de la SCF) et est intervenue à plusieurs reprises dans les médias.

- **Appréciation sur le projet :**

Les projets proposés constituent pour la plupart d'entre eux des extensions des excellents travaux réalisés au cours du précédent contrat (plusieurs thèses sont en cours) :

utilisation des agents « self-immolatives » pour détecter des activités enzymatiques et créer des agents bimodaux (imagerie optique et IRM), marquage des plaques amyloïdes, recherche déjà initiée ;

amélioration des sondes bimodales et développement de molécules avec réponse optique ou magnétique à des cations Cu^+ , Cu^{2+} , Zn^{2+} , le rôle de ces cations n'étant pas connu dans les maladies neurodégénératives ;

obtention de complexes stables du manganèse avec des propriétés optimales de relaxation, sujet qui reste un défi.

Un aspect plus fondamental mais particulièrement important est celui consistant à chercher à corréler les structures et les propriétés des complexes et d'avoir une bonne description théorique des phénomènes mis en jeu.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

Incontestablement l'implantation de l'équipe « agents de contraste » au sein du CBM est une réussite. En seulement 5 ans, cette équipe a réussi à être reconnue au niveau international et à s'intégrer dans le milieu scientifique français.

- **Points forts et opportunités :**

Excellente qualité et productivité de la recherche ; reconnaissance internationale de l'équipe ; réseaux et nombreuses collaborations ayant permis d'attirer des étudiants étrangers en thèse ; caractérisations physico-chimiques complètes des complexes synthétisés ; environnement favorable au développement de la thématique.

- **Points à améliorer et risques :**

Le groupe n'a pas de relations industrielles et les travaux devraient pouvoir être valorisés à moyen ou long terme.

Il faudra aussi veiller à ce que le futur investissement lourd de la responsable de cette petite équipe à la tête du CBM (comme souhaité par les membres de l'unité) ne pénalise pas son efficacité et sa créativité en recherche.

- **Recommandations :**

Eviter les recouvrements avec l'équipe "Senseurs optiques et sondes oligonucléotidiques pour bioanalyses et imagerie". Les deux équipes travaillent en collaboration mais il serait nécessaire de clarifier le partage des projets.



Intitulé de l'équipe : Département imagerie et chimie du vivant (ICV) -
Equipe : Exobiologie

Nom du responsable : Frances WESTALL

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	0	
N2 : Nombre de chercheurs des EPST ou EPIC (cf. Formulaire 2.3 du dossier de l'unité)	1 DR2	1 DR2
N3 : Nombre d'autres enseignants-chercheurs et chercheurs y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	1 post doct (48 mois) 1 (M2, 6 mois)	
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)	2 IE	1 IR + 1 IR (arrivée en 12/10)
N5 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs non titulaires (cf. Formulaire 2.6 du dossier de l'unité)	1 IR (24 mois)	
N6 : Nombre de doctorants (cf. Formulaire 2.8 du dossier de l'unité)	1	1
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	1	1

L'équipe a été rattachée au Département « Imagerie » du CBM car elle associe des mesures de Microscopie à Force Atomique (AFM) et de Raman pour la détection-identification d'archéobactéries dans les roches.

Au cours des quatre dernières années, l'équipe « Exobiologie » composée de 3 permanents (1 DR-CNRS et 2 IE-CNRS) a subi plusieurs mouvements de personnels, l'un de ses leaders charismatiques ayant fait valoir ses droits à la retraite et un chargé de recherche CNRS ayant été muté. Cet effectif restera constant (1DR, 2 IR) au cours du prochain contrat (promotion d'un IE-CNRS en IR, recrutement d'un IR-CNRS fin 2010). Actuellement (juin 2010) l'équipe accueille 3 personnels non-permanents (un stagiaire post-doctoral, un doctorant, un CDD IR).

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

La chimie prébiotique, « chimie spatiale » est une tradition au CBM. L'exobiologie a été initiée en France dans les années 1980 et le groupe d'Orléans a contribué de façon importante à la création en 2009 d'une Société Française d'Exobiologie et à l'ouverture en septembre 2010 d'un Master international Sciences Terre Univers Environnement, spécialité "Sciences de l'Atmosphère et de l'Espace".

Trois grandes thématiques ont été développées dans l'équipe au cours du dernier contrat :

La première concerne la chimie des origines de la vie avec les études suivantes :

- l'étude des effets, en collaboration avec la NASA, sur les aminoacides des impacts météoritiques (action d'une forte pression). Pour ce projet, une méthode originale de détection et quantification des amino acides en chromatographie gazeuse a été développée ;



- l'étude des effets des conditions prévalant dans l'espace sur des molécules organiques. Celle-ci a été réalisée soit dans l'espace sur la station spatiale internationale (expérience EXPOSE-Eutef), soit par simulation au CBM, par exposition de molécules avec ou sans poudres météoritiques au rayonnement solaire ;
- en collaboration avec deux équipes du CBM, l'étude de l'origine de l'homochiralité du vivant, avec la synthèse, l'étude conformationnelle et l'analyse de peptides chiraux avant et après irradiation UV.

La deuxième thématique étudie les plus anciennes traces de vie sur Terre (3,5 à 3,3 milliards d'années) avec :

- la recherche de vie primitive par une analyse géochimique et structurale in situ des plus anciennes traces de vie. Il a été montré que ces traces sont déjà évoluées (photosynthèse anaérobie). Ce travail a fait l'objet d'une dizaine de publications dont une à Science ;
- les études des biosignatures et de leur formation. Une approche multidisciplinaire et multi échelle basée sur la connaissance du monde microbien et des processus de fossilisation a été développée. Les plus vieux fossiles microbiens connus dans des roches sédimentaires provenant d'Australie et d'Afrique du Sud ont pu être étudiés en utilisant l'EDX (Energy-dispersive X-ray spectroscopy) pour les analyses de traces, la microscopie optique pour l'observation de la structure et de la minéralogie, la SEM (scanning electron microscopy) pour les images de surfaces des échantillons, la spectrométrie de masse (analyse du ^{13}C), ainsi que l'AFM-Raman (identification des minéraux, composition des roches, composition des cellules, etc.) ;
- une étude de la fossilisation simulée des archées et des bactéries avec le suivi de la dégradation des molécules organiques.

La dernière thématique, plus récente, est centrée sur la recherche de traces de vie sur Mars, le groupe étant très impliqué dans la préparation de la mission européenne ExoMars. Un « close-up imager » destiné à déterminer l'histoire géologique de Mars à des échelles sub-millimétriques est actuellement en construction en collaboration avec un laboratoire d'Orléans et le Space X Institute à Neuchâtel en Suisse. Une lithothèque « Mars lithothèque » est actuellement en création à Orléans. Plusieurs expériences spatiales « STONE » ont été réalisées pour étudier la survie des sédiments fossilifères, analogues de sédiments martiens lors de l'entrée dans l'atmosphère terrestre. L'ensemble de cette thématique met en œuvre une quinzaine de collaborations dont l'ESA et le CNES.

La productivité de l'équipe est très bonne : 37 publications soit plus de 6 articles par chercheur et par an. Le groupe a publié dans d'excellentes revues (1 Science, 1 Nat Geosci, 1 Exp Astron, 1 Chem Eur J, 1 Philos T R Soc B), les deux tiers des articles ayant un facteur d'impact supérieur à 3. Trois thèses ont été soutenues, chacune ayant donné lieu à publications. 13 ouvrages ou chapitres d'ouvrages ont été publiés.

L'impact des recherches s'est traduit par de nombreuses invitations de deux leaders dans des congrès internationaux (36) et nationaux (4), d'où une quarantaine d'actes de congrès publiés, ou des universités en France (84) et à l'étranger (22).

L'équipe participe, par son responsable, à plusieurs instances de programmation de la recherche spatiale au niveau européen et international (CNES, ESA, ESF, NASA/ESA, Mars exploration Advisory Group, Exomars, European-PAFS-net, etc.)

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

Outre son impact international bien attesté (cf. ci-dessus) et sa participation à des programmes nationaux et internationaux (cf. ci-dessus), l'équipe est bien insérée dans son environnement et contribue de façon significative à la diffusion de ses résultats : 2 ouvrages et 2 actions de vulgarisation ont été réalisés. L'équipe a participé à une dizaine de manifestations locales et est intervenue 9 fois dans les médias.

- **La qualité et pérennité des relations contractuelles**

L'équipe est soutenue par le CNES et un doctorant a bénéficié d'un financement CNES/Région Centre. Les partenariats internationaux sont pérennes puisque des missions spatiales sont prévues en 2018 et 2022.



- La capacité à obtenir des financements externes, à répondre ou susciter des appels d'offres, et à participer à l'activité des pôles de compétitivité,

Au cours de la période 2006-2010, l'équipe a obtenu 10 soutiens nationaux (CNES en particulier) dont 1 ANR et un financement pour un projet franco-italien.

- la participation à des programmes internationaux ou nationaux, l'existence de collaborations lourdes avec des laboratoires étrangers,

L'équipe émerge au programme interdisciplinaire du CNRS « Origine des planètes et de la vie », réalise des expériences dans le cadre de la station spatiale internationale et de la NASA (EXPOSE-Eutef, Process-R, ExoMars, etc.).

De nombreuses collaborations nationales (LISA, Créteil ; PG Nancy ; MNHN, Paris ; ENS-Lyon ; ESFR Grenoble ; Univ Brest ; ENS-Paris ; Synchrotron Soleil) et internationales (German Space Agency, Köln, Allemagne ; Nasa Johnson Space Center, US ; Univ Utrecht, Univ London, Univ Ontario-London ; Univ KwaZulu South Africa) sont développées.

- la valorisation des recherches, et les relations socio-économiques ou culturelles

La recherche est très fondamentale et ne fait pas l'objet de brevet. L'équipe a par contre le souci de diffuser ses résultats ainsi qu'en témoignent la participation à des manifestations locales (10), l'intervention dans les media (9) et les actions de vulgarisation (2) comme indiqué précédemment.

- **Appréciation sur le projet :**

- l'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme,

Le projet scientifique s'inscrit dans la continuité des recherches précédentes avec en particulier la participation à des missions spatiales prévues sur le long terme : expérience « EXPOSE-R process » pour l'étude de l'origine extraterrestre des molécules organiques d'intérêt pour le vivant, projet supporté par le CNES ; préparation de la mission ExoMars-Max-C en 2018 avec l'extension de la lithothèque orléanaise et l'encapsulation du détecteur du « close-up imager ».

- l'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens,

Deux projets ont démarré récemment : l'un dans le cadre de l'action ANR ARCHAEMAT et l'autre sur les traces de vie dans les roches (une demande de financement de thèse pour ce projet est en cours ; collaboration avec l'université de Poitiers).

- l'originalité et la prise de risques

Les missions spatiales auxquelles participent l'équipe et les solides collaborations internationales permettent de proposer des projets ambitieux. L'équipe partage les risques associés à ces missions.

- **Conclusion :**

- **Avis global sur l'équipe :**

La qualité et l'originalité des recherches en « Exobiologie » au CBM sont liées au dynamisme de l'équipe n'hésitant pas à utiliser ses compétences multidisciplinaires, à développer les outils nécessaires à ses recherches mais aussi à entretenir de fructueuses collaborations internationales et à participer à la mise en place de programmes de recherche spatiale.

- **Points forts et opportunités :**

Recherche de qualité (1 Science) et productive, quasi-unique en France ; l'équipe sait adapter les moyens analytiques orléanais à ses besoins ; multidisciplinarité grâce à de nombreuses collaborations nationales et internationales (en particulier en paléontologie précoce, géochimie, géologie, géochronologie) avec une forte



insertion dans la communauté anglo-saxonne ; participations importantes à l'organisation de programmes de recherche spatiale, à la création de la Société Française d'Exobiologie , à celle du Master international « Science de l'Atmosphère et de l'Espace » et à celle d'une Lithothèque à Orléans.

– Points à améliorer et risques :

Eviter une trop grande dispersion thématique, probablement liée au caractère un peu opportuniste des recherches engagées (ce qui est une conséquence des programmations des missions spatiales sur lesquelles l'équipe ne peut que s'adapter).

– Recommandations :

Les projets devraient être « priorités » et les moyens affectés ou demandés précisés ; réfléchir au devenir de l'Exobiologie à Orléans, l'équipe ne disposant actuellement que d'un seul rang A ; essayer d'intégrer un peu les travaux de l'équipe au sein de l'unité (chimie peptidique peut-être).

Intitulé de l'équipe : Equipe transversale : Biophysique théorique, Simulation Moléculaire, et Computation Théorique Intensive

Nom du responsable : Gerald KNELLER

- Effectifs de l'équipe ou affectés au projet (sur la base du dossier déposé à l'AERES) :

	Dans le bilan	Dans le projet
N1 : Nombre d'enseignants-chercheurs (cf. Formulaire 2.1 du dossier de l'unité)	1	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 y compris chercheurs post-doctorants (cf. Formulaires 2.2, 2.4 et 2.7 du dossier de l'unité)	42 mois 24 mois	0
N4 : Nombre d'ingénieurs, techniciens et de personnels administratifs titulaires (cf. Formulaire 2.5 du dossier de l'unité)		
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 2.8 du dossier de l'unité)	0	
N7 : Nombre de personnes habilitées à diriger des recherches ou assimilées	2	3

- Appréciation sur la qualité scientifique et la production :

- La pertinence et originalité des recherches, qualité et impact des résultats,

Le groupe développe des approches originales pour étudier la dynamique des systèmes biomoléculaires, fournit de nouvelles analyses théoriques à l'interface avec les différentes méthodes expérimentales (diffusion des neutrons,



spectroscopie RMN, réponse des biomolécules à la pression) et développe des outils pour la détermination et la visualisation de la structure macromoléculaire de systèmes complexes. Le groupe a une solide réputation internationale dans tous ces domaines. L'ampleur et la diversité des projets de recherche auxquels le groupe contribue de façon importante sont remarquables.

- La quantité et qualité des publications, communications, thèses et autres productions,

Le groupe publie régulièrement et abondamment (plus de 4 publications par an et par chercheur) dans les journaux très reconnus dans les domaines de la chimie physique (par exemple 10 articles dans J. Chem. Phys. sur la période du rapport).

- La qualité et pérennité des relations contractuelles

Le responsable du groupe coordonne un contrat ANR dédié à la simulation parallèle et l'analyse de la structure et dynamique des protéines.

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

Le responsable du groupe a présenté son travail au cours de 10 congrès internationaux pendant la période de ce rapport.

Le groupe a su se donner les moyens d'attirer des chercheurs de l'extérieur de la France et va très probablement continuer à le faire.

Le responsable du groupe coordonne un contrat ANR dédié à la simulation parallèle et l'analyse de la structure et dynamique des protéines.

Le groupe entretient des collaborations l'Université de Cracovie, avec l'université P. Safarik de Košice (SK) et avec le Supercomputer Center (Research Center Jülich, Germany).

- la valorisation des recherches, et les relations socio-économiques ou culturelles

Trois logiciels ont été améliorés. Ils sont utilisés par des centaines de chercheurs dans le monde. L'un des membres du groupe a organisé à Orléans le "CASCIMODOT software developer workshop"

- **Appréciation sur le projet :**

- l'existence, la pertinence et la faisabilité d'un projet scientifique à moyen ou long terme

Le projet met en évidence trois thèmes fondés sur le développement :

- des «expériences virtuelles» qui prennent explicitement en compte les paramètres expérimentaux qui sont le plus souvent négligés et peuvent conduire à des artefacts dans la comparaison avec des données simulées ;
- de la simulation des données expérimentales visant à mieux comprendre les résultats de la méthode émergente de spectroscopie TéraHertz. La compréhension théorique de cette nouvelle source d'information dynamique est actuellement peu développée. Le groupe propose également d'appliquer leur méthode appelée "Fractional Brownian Dynamics" à l'interprétation de la relaxation RMN ;
- de la diffusion de biomolécules dans les membranes biologiques, en collaboration avec un groupe Polonais, expert dans cette méthode.

- l'existence et la pertinence d'une politique d'affectation des moyens

Depuis la fin 2010, le groupe est assuré d'un financement de trois ans via « SPUTNIK - ANR Simulating experiments on protein structure and dynamics ».



- l'originalité et la prise de risques

Les sujets sont tous originaux et prometteurs, et appliquent l'expertise du groupe à la résolution de questions importantes pour la compréhension de la dynamique des biomolécules.

Le domaine de la spectroscopie TéraHertz est très nouveau, et actuellement assez controversé en termes d'interprétation des données.

- Conclusion :

Le groupe apporte une contribution significative dans le domaine de la simulation de la dynamique des biomolécules en développant des approches originales. Il publie beaucoup, est très actif et reconnu au niveau international.

Le groupe a fait un effort louable de construire des ponts avec des experts expérimentaux dans différents domaines, et devrait être encouragé à poursuivre cette démarche qui accroîtrait sans doute encore plus sa visibilité nationale et internationale.

Intitulé UR / équipe	C1	C2	C3	C4	Note globale
UPR4301 - Centre de biophysique moléculaire	A	A	A	A	A
départ S2DM	A	B	Non noté	A	A
départ NCTV	A	A	Non noté	A	A
départ ANPSI	A	A	Non noté	A	A
départ ICV	A+	A+	Non noté	A+	A+
départ Biophysique théorique	A+	A+	Non noté	A	A

C1 Qualité scientifique et production

C2 Rayonnement et attractivité, intégration dans l'environnement

C3 Gouvernance et vie du laboratoire

C4 Stratégie et projet scientifique



Statistiques de notes globales par domaines scientifiques
(État au 06/05/2011)

Sciences et Technologies

Note globale	ST1	ST2	ST3	ST4	ST5	ST6	Total
A+	6	9	12	8	12	11	58
A	11	17	7	19	11	20	85
B	5	5	4	10	17	8	49
C	2	1	2				5
Total	24	32	25	37	40	39	197
A+	25,0%	28,1%	48,0%	21,6%	30,0%	28,2%	29,4%
A	45,8%	53,1%	28,0%	51,4%	27,5%	51,3%	43,1%
B	20,8%	15,6%	16,0%	27,0%	42,5%	20,5%	24,9%
C	8,3%	3,1%	8,0%				2,5%
Total	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Intitulés des domaines scientifiques

Sciences et Technologies

ST1 Mathématiques

ST2 Physique

ST3 Sciences de la terre et de l'univers

ST4 Chimie

ST5 Sciences pour l'ingénieur

ST6 Sciences et technologies de l'information et de la communication

Nos Réf : GM/GC/AERES/N° 254 - 286.

AERES
Section 2
Evaluation des unités de recherche



Institut de chimie
La directrice scientifique

www.cnrs.fr

Campus Gérard-Mégie
3, rue Michel-Ange
75794 Paris cedex 16


T. 01 44 96 40 99
F. 01 44 96 53 70

Paris, le 06 AVR. 2010

Objet : pré-rapport de l'AERES concernant l'UPR CNRS 4301 « Centre de biophysique moléculaire » (CBM) - Orléans

L'Institut de Chimie tient à remercier les membres du comité d'évaluation de l'UPR4301 « Centre de biophysique moléculaire » (CBM) dirigée par Monsieur Jean-Claude Beloeil.

Notre avis est totalement conforme à celui de Monsieur Jean-Claude Beloeil, ci-joint.


Gilberte Chambaud

PJ : 1

Observations de portée générale sur le rapport d'évaluation de l'UPR CNRS 4301

(CBM - Centre de Biophysique Moléculaire, Orléans).

Nous avons lu avec beaucoup d'attention le rapport du comité d'experts de l'AERES. Nous avons noté avec satisfaction, les conclusions générales très positives sur les choix d'orientation et de stratégie qui ont été faits. En particulier, nous apprécions les commentaires concernant la structure d'interface très originale de notre unité. Nous constatons que la dynamique du projet portant sur l'émergence d'un pôle d'imagerie est soutenue par le comité d'experts.

Dans ce contexte favorable, nous prenons en compte les remarques pertinentes qui nous permettront d'améliorer encore le fonctionnement de l'unité.

Nous avons toutefois quelques observations ou réponses à des remarques, afin d'améliorer encore l'efficacité de l'analyse et de ses conséquences :

- ▶ Une remarque d'ordre général : notre unité est une UPR CNRS, ceci ne nous empêche pas d'avoir une proportion conséquente d'enseignants-chercheurs (18 enseignants-chercheurs, 29 chercheurs), avec même la responsabilité du Master « Biologie moléculaire et cellulaire » permettant d'attirer des étudiants. Ceci démontre nos excellentes relations avec l'Université d'Orléans. Nous tenons à souligner cette situation très favorable, car dans la partie générale du rapport, les enseignants-chercheurs ne sont pas cités en tant que tels.
- ▶ Un avis partagé par toutes les équipes : les données utilisées pour juger celles-ci (données chiffrées, bibliométrie...) ne sont pas homogènes. Dans certains cas le facteur d'impact moyen est donné sans autres commentaires, dans d'autres cas il n'est pas donné mais seules sont citées les publications avec un fort facteur d'impact.
- ▶ Nous avons noté des remarques qui pourraient paraître contradictoires concernant la relative faiblesse du nombre de permanents et la nécessité d'accroître le recrutement de CDD. Comme tous les autres laboratoires, nous assistons à un effet de compensation entre le recrutement de CDD et la relative stagnation du recrutement des personnels permanents, pour lequel nous avons peu de possibilités d'intervention.
- ▶ Nous sommes d'accord pour constater et regretter le nombre trop faible de recrutement de doctorants, c'est un phénomène qui ne se limite pas à notre Université. Par contre, il nous semble surprenant de lier ce faible recrutement à notre nombre d'HDR. Nous avons de l'ordre de 35 HDR et les écoles doctorales locales ne peuvent, concrètement, nous fournir que quelques doctorants par an. Il est donc impossible d'attribuer régulièrement, comme nous le voudrions, un doctorant à chaque HDR. Cette remarque étant faite, nous sommes d'accord avec le comité sur la nécessité pour tous les HDR potentiels de passer leur habilitation au plus vite, mais cela ne résoudra pas notre déficit de doctorants.
- ▶ Page 9: le comité a été surpris par le changement "drastique" de l'assistance lors de la présentation des équipes et a pensé que ceci était dû à un effet de parcellisation. En fait cette façon de faire avait été préparée à l'avance en raison de l'exiguïté de la salle : il était prévu que tous les membres de chaque équipe ne restent pas pour assister aux présentations des autres départements, ce qui a conduit le comité à une mauvaise interprétation.

- ▶ La dichotomie équipes excellentes/parcellisation qui est abordée dans le rapport, peut surprendre. Nous comprenons les inquiétudes du comité, tout en pensant qu'il faut poursuivre l'évolution vers l'excellence, y compris par le recrutement de responsables d'équipe brillants; dans ce contexte, le rôle de la direction est alors de maintenir la cohérence du tissu scientifique du laboratoire. Le laboratoire doit bénéficier de l'effet d'entraînement de ces équipes tout en évitant le risque de "décrochage" de certaines d'entre-elles.

Commentaires des équipes

Département « Nouvelles cibles thérapeutiques et vectorologie : approches moléculaires et cellulaires (NCTV) »

- ▶ Intitulé de l'équipe : Transfert de gènes par des vecteurs synthétiques.
Nom du responsable : Patrick Midoux.

Appréciation sur la qualité scientifique et la production:

L'impact facteur moyen de nos 23 publications est effectivement de 3,7. Par souci d'homogénéité avec les autres équipes, nous souhaitons souligner que nous sommes en "corresponding authors" pour toutes celles-ci et que 35% de ces publications ont un IF > 5 (J. Control Release, Br. J. Pharmacol., Chem. Comm., Current Gene Therapy, J Cell Physiol) et que 3 ont un IF > 7 (Nucleic Acids Research 7,48, Biomaterials 8,15 et Curr Opin Biotechnol 7,8). Les publications qui ont un faible impact (1,2 et 1,4) correspondent à des études physiques sur des paramètres ultrasonores dans le cadre de la nouvelle méthode de délivrance. Dans ce domaine, le meilleur facteur est aux alentours de 2,2.

Département « Acides nucléiques et protéines: structure et interactions (ANPSI) »

- ▶ Intitulé de l'équipe : Mort cellulaire programmée.
Nom du responsable: Alain Legrand.

Points à améliorer et risques :

Le rapport fait état d'un risque de dispersion thématique du fait de la participation de l'équipe à un projet sur les ARN régulateurs du virus de Marek, projet mené par une équipe de Tours. Nous sommes conscients de ce problème de dispersion et restons vigilants, d'autant plus que l'équipe est composée uniquement d'enseignants-chercheurs qui ont un service complet et des engagements dans la vie universitaire (Conseil UFR, commissions, comités d'experts disciplinaires, organisation de la licence et master, ...). Il n'est pas question de saupoudrer notre activité de recherche mais au contraire d'acquérir une expertise nouvelle sur un aspect qui nous semble essentiel dans l'évolution de notre propre thématique. L'expérience acquise en participant au projet sur le virus de Marek devrait bénéficier à notre projet principal car différents aspects expérimentaux révèlent un rôle potentiel des micro-ARN sur la régulation du gène galig et l'induction de phénomènes de mort cellulaire programmée. Notre implication directe dans le projet est liée à l'expertise d'un des membres de l'équipe et non à une réorientation des activités de l'équipe.