



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

Research Units Department

AERES report on unit:

Stress vasculaire et tissulaire en Transplantation :  
microparticules et environnement cellulaire

Under the supervision of the following  
institutions and research bodies:

Université de Strasbourg



January 2012



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

Research Units Department

President of AERES

**Didier Houssin**

Research Units Department

*Department Head*

**Pierre Glaudes**



## Unit

Name of unit:	Stress vaculaire et tissulaire en transplantation : microparticules et environnement cellulaire
Acronym of unit:	
Label requested:	Equipe d'Accueil
Present no.:	
Name of Director (2009-2012):	
Name of project leader (2013-2017):	Ms Laurence KESSLER

## Members of the committee of experts

Chair:	Mr Diego CANTAROVICH, Nantes
Experts:	Ms Chantal BOULANGER, Paris
	Ms Sophie CHRISTIN-MAITRE, Paris (représentante du CNU)
	Mr Eric THERVET, Paris

## Representatives present during the visit

Scientific Delegate representing AERES:

Mr Jean GIRARD

Representatives of the unit's supervising institutions and bodies:

Mr Eric WESTHOF, Université de Strasbourg

Mr Jean Marie DANION, Faculté de Médecine



# Report

## 1 • Introduction

### Date and conduct of visit:

The visit took place on January 26, 2012 at the Institut d'Immunologie et d'Hématologie, Hôpital Civil in Strasbourg. The program and the schedule were prepared in agreement with the president of the site visit committee and were fully respected in terms of discussion time and specific meetings with the members of the future « Equipe d'accueil ». The experts also met the representative of the different local Institutions who gave all necessary details to answer their questions.

### History and geographical location of the unit, and overall description of its field and activities:

The unit is located in a well-known national university hospital performing regular heart and lung transplantation, with an active clinical islet transplant experience within the GRAGIL islet transplant network. In addition, the unit is located in a leader centre in combined lung-islet transplantation in cystic fibrosis. Members of the unit also have a long history of basic research on microparticles, with an international well-known reputation.

### Management team:

Ms Laurence KESSLER.

### Unit workforce:

Workforce	Number on 06/30/2011	Number on 01/01/2013	2013-2017 Number of producers**
<b>N1:</b> Professors or assistant professors	6	6	
<b>N2:</b> EPST or EPIC researchers			
<b>N3:</b> Other professors and researchers		1	
<b>N4:</b> Engineers, technicians and administrative staff *on a permanent position	3 (0,9)	3 (0,9)	
<b>N5:</b> Engineers, technicians and administrative staff * on a non-permanent position	2 (1,2)		
<b>N6:</b> Postdoctoral students having spent at least 12 months in the unit			
<b>N7:</b> Doctoral students	7		
<b>N8:</b> PhD defended	4		
<b>N9:</b> Number of Habilitations to Direct Research (HDR) defended	1		
<b>N10:</b> People habilitated to direct research or similar	6	6	
<b>TOTAL N1 to N7</b>	<b>18</b>	<b>10</b>	

\* If different, indicate corresponding FTEs in brackets.

\*\* Number of producers in the 2008-2011 period who will be present in 2013-2017.

Definition and downloading of criteria:

<http://www.aeres-evaluation.fr/Evaluation/Evaluation-des-unites-de-recherche/Principes-d-evaluation>.



## 2 • Assessment of the unit

### Overall opinion on the unit:

The project is mainly based on the monitoring of circulating microparticles (MPs) in two important pathological situations following solid organ or cell transplantation namely ischemia reperfusion injury (IRI) and chronic allograft dysfunction (CAD).

The proposing team describes several projects, including basic and animal research studies (i.e. rat, porc) and possible clinical translational applications in heart, lung and islet of Langerhans transplantation. Their common main end-points are the study of non-immune factors impacting or influencing IRI and CAD in lung, heart and islet of Langerhans transplant recipients, with special focus on MPs. MPs is the keyword of this project.

### Strengths and opportunities:

- The members of the future « Equipe d'accueil » have already been working together for several years and numerous publications involve almost all members, testifying an excellent and friendly relationship between them.
- The members of the unit have demonstrated a regular capacity to obtain important national and European grants to perform basic and clinical research studies.
- Globally, the proposed research project explores an original niche, not much explored today, with real local recognized knowledge.
- The translational objectives of the experimental projects appear realistic.

### Weaknesses and risks:

- This project includes experimental models with small and large animals, basic cellular research and translational objectives requiring Research Investigating Centers (CIC). Consequently, the number of full-time senior basic research investigator (n=1) appears unadapted to such ambitious project. Furthermore, this single full-time senior investigator has teaching activities in another University located in Paris.
- The implication of five « PU-PH » as senior investigators in comparison to one single senior basic research investigator (MCU) may represent a handicap in the development of fundamental, basic and molecular activities of the research part of the project. Within this proposal, studies might be restricted to translational and/or descriptive analysis.
- Since ischemia-reperfusion knowledge is one of the two major objectives of the project, a more robust coherence between hypotheses among different organs seems necessary.

### Recommendations:

- The Institutions should allow the full-time senior basic research investigator (MCU) to relocate all her teaching activities in Strasbourg in order to totally devote her time to the research program, and strengthen the technical help to this investigator.
- The non-immune aspects of the project should include all immunological aspects of transplantation, which are majority. Therefore, collaborations with immunology research units already locally present should be developed.
- The unit should focus on the most relevant hypothesis in a single organ or cell transplant, with complementary mechanistic evaluation and real clinical applications, including detailed investigation of the basic and molecular interest of MPs, validation of dosage, small animal models of investigation and feasibility of pharmacological interventions (such as Glucagon-like peptide 1 (GLP1) agonists).
- In case of islet transplantation, one may advice to utilize pancreas transplant recipients as controls in case of translational studies.



### 3 • Detailed assessments

#### Assessment of scientific quality and production:

- The number of publications over the last 5 years denotes steady clinical and basic research activity within future members of the « Equipe d'accueil » on individual respective disciplines.
- A total of 125 papers were published in peer-reviewed journals within the last five years (2007-2011): 63 in journals with IF >3 and 62 <3. Members of the unit have published in highly ranked journals (JACC 2012; JACC Cardiovasc Int 2011) but on topics unrelated to this research proposal.
- Among all 125 references, 17.6% (n=22) are devoted to MPs research, 7/62 (11%) published in journals with IF <3 and 15/63 (24%) in journals with an IF >3, in particular one publication in a top journal (AJRCCM 2008).

#### Assessment of the unit's integration into its environment:

- As far as research on microparticles is concerned, an excellent national leader position is achieved, including many years of research on this topic, one patent (licence), one co-investigator ANR grant (National Agency of Research), and potential future European networks projects.
- The heart and lung clinical transplant activities are well-known and the unit is member of the multicentre GRAGIL islet network (Grenoble, Lyon, Besançon, Strasbourg, Dijon, Marseille and Genève), although the islet isolation is not performed locally.
- The academic attractiveness of the unit is good, with 3 Ph D students and one engineer.

#### Assessment of the research unit's reputation and drawing power:

Invited conferences are not listed in the main document, but the individual activity forms indicate that one member has been invited to major international conferences in his field.

The unit needs to develop its attractiveness for researchers and postdocs to foster the research program.

The members of the unit are involved in one international exchange transplantation program with Russia and in several international collaborations.

#### Assessment of the unit's governance and life:

The governance of the unit is shared by the head of the unit (MD diabetologist) and the senior basic research investigator (MCU) in its day-to-day life, both of them having complementary expertise and sharing the same desire of performing competitive research.

The risk-taking is demonstrated by their participation to an recently funded ANR-emergence program in order to further develop their last patent application on new measurements of microparticles.

In addition, they participate in multicenter national and international clinical projects.

#### Assessment of the strategy and 5-year project:

- The project claims Transplantation as the major objective. Indeed, non-immune hypothesis are presented with few or no link with transplant immunology. Immunosuppression is not taken into its real consideration.
- Although the unit proposes microparticles as the common pathway which can unify heart, lung and islet transplantation, the project is based on separated studies, some of them are not related to transplantation.
- Mechanistic approaches appear insufficiently developed in view of the large number of subprojects and the low number of investigators directly involved with wet-lab research.
- Five from six members of the future unit are surgeons or endocrinologists, with less than 20% of their full-time devoted to research. The head of the future unit admitted 40% of her time devoted to research. It seems hard to undertake experimental studies in animals and basic research within this low percentage of time.
- The full-time senior basic research investigator has also teaching activities in Paris. A full-time activity in Strasbourg is certainly preferable for the project.



### Assessment of the unit's involvement in training:

Five PhD Thesis were published from 2007 to 2011 (all followed by an international publication) and 3 are in progress.

The senior members of the unit are involved on a regular basis in teaching and educational activities such as international exchange programs on transplantation and in developing new therapeutic guidelines.



## 4 • Grading

Once the visits for the 2011-2012 evaluation campaign had been completed, the chairpersons of the expert committees, who met per disciplinary group, proceeded to attribute a score to the research units in their group (and, when necessary, for these units' in-house teams).

This score (A+, A, B, C) concerned each of the four criteria defined by the AERES and was given along with an overall assessment.

With respect to this score, the research unit concerned by this report (and, when necessary, its in-house teams) received the overall assessment and the following grades:

Overall assessment of the unit [Stress vasculaire et tissulaire en transplantation : microparticules et environnement cellulaire]:

Unité dont la production, le rayonnement et le projet sont bons, mais pourraient être améliorés. L'organisation et l'animation sont très bonnes.

Grading table:

<b>C1</b>	<b>C2</b>	<b>C3</b>	<b>C4</b>
Scientific quality and production.	Reputation and drawing power, integration into the environment.	Laboratory life and governance.	Strategy and scientific project.
<b>B</b>	<b>B</b>	<b>A</b>	<b>B</b>





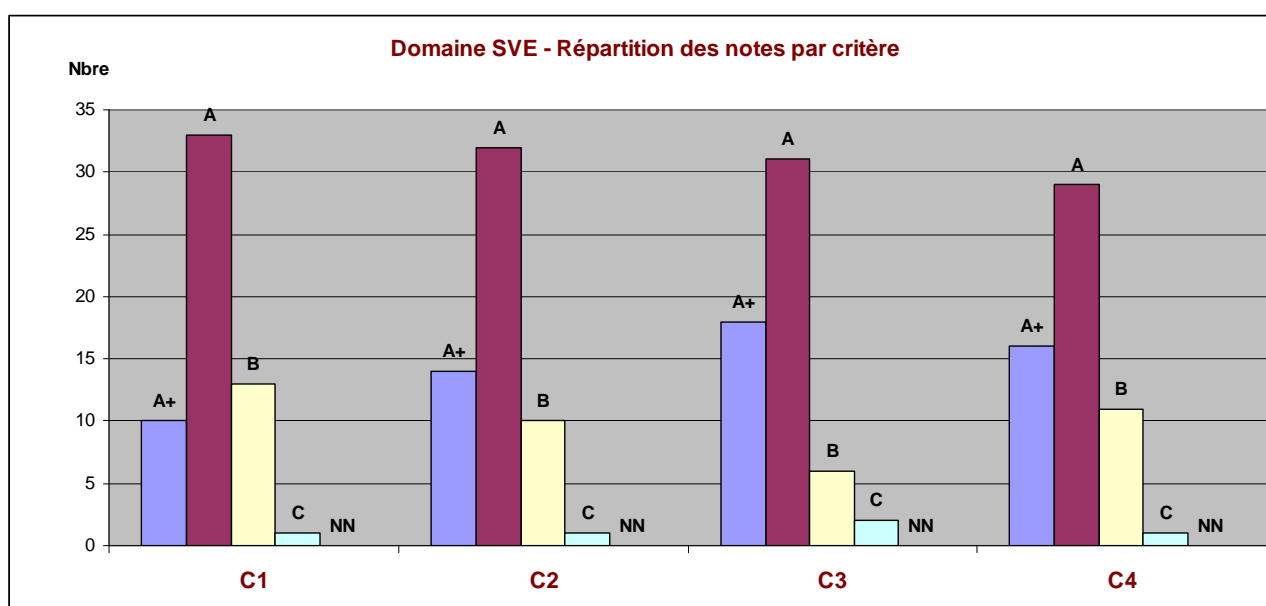
## 5 • Statistics per field : SVE au 10/05/2012

### Notes

Critères	C1	C2	C3	C4
	Scientific quality and production	Reputation and drawing power, integration into the environment	Laboratory life and governance	Strategy and scientific project
A+	10	14	18	16
A	33	32	31	29
B	13	10	6	11
C	1	1	2	1
Non noté	-	-	-	-

### Pourcentages

Critères	C1	C2	C3	C4
	Scientific quality and production	Reputation and drawing power, integration into the environment	Laboratory life and governance	Strategy and scientific project
A+	18%	25%	32%	28%
A	58%	56%	54%	51%
B	23%	18%	11%	19%
C	2%	2%	4%	2%
Non noté	-	-	-	-





## 6 • Supervising bodies' general comments

Monsieur Pierre GLORIEUX  
Directeur de la Section des Unités de recherche  
Agence d'évaluation de la recherche et de  
l'enseignement supérieur (AERES)  
20 rue Vivienne  
75002 PARIS

**Alain BERETZ**  
Président

Strasbourg, le 26 mars 2012

Objet : Rapport d'évaluation du projet d'EA « Stress vasculaire et tissulaire en transplantation :  
microparticules et environnement cellulaire » (réf. S2PUR130004549-RT)  
Réf. : AB/EW/N° 2012-144

**Affaire suivie par**  
Eric WESTHOF  
Vice-président Recherche  
et formation doctorale  
Tél : +33 (0)3 68 85 15 80  
eric.westhof@unistra.fr

Cher collègue,

Je vous remercie pour l'évaluation du projet d'équipe d'accueil « Stress vasculaire et  
tissulaire en transplantation : microparticules et environnement cellulaire » porté par  
Madame Laurence Kessler.

**Direction de la recherche**

Vous trouverez ci-joint les réponses du porteur de projet concernant les erreurs  
factuelles et les remarques et appréciations du comité d'experts.

Je n'ai pas de remarque particulière à ajouter au nom de l'Université.

Je vous prie d'agréer, Cher Collègue, l'expression de mes sentiments distingués.



Alain BERETZ



**P.J. :**

- Une première partie corrigeant les erreurs factuelles
- Une seconde partie comprenant les observations de portée générale

## □ Réponse au Rapport du Comité de l'AERES

Demande de création d'Equipe d'Accueil universitaire: "Stress Vasculaire et Tissulaire en Transplantation: Microparticules et environnement cellulaire".

Nous avons pris connaissance avec beaucoup d'intérêt du rapport établi par les experts de l'AERES à la suite de leur visite d'évaluation en vue de la création *de novo* d'une équipe d'accueil universitaire dédiée à la transplantation. Nous remercions les experts pour leur appréciation globalement positive sur le bilan de notre activité et sur notre projet. Ce rapport a fait l'objet d'une discussion approfondie avec les membres de la future équipe. Nous souhaitons apporter des précisions aux points soulevés dans le rapport.

### 1. Thème de recherche

- Nous confirmons que l'hypothèse centrale des deux axes d'étude de notre projet, l'ischémie-reperfusion et la dysfonction chronique du greffon, est l'existence d'un stress cellulaire et vasculaire à l'origine de remodelages membranaires et tissulaire au cours de la greffe d'îlots pancréatiques, de cœur et de poumons. En transplantation, les microparticules qui sont à la fois des biomarqueurs de ces remodelages et des effecteurs pathogènes, constituent un outil pertinent quoique peu exploré. C'est parce que l'ischémie-reperfusion est un phénomène commun en transplantation d'organes et de cellules que l'application des microparticules dans une approche comparative des différents types de transplantation est particulièrement adaptée.
- Bien que l'étude de trois types de transplantation puisse donner l'impression de multiplier les sous projets, l'intérêt de notre approche est de mettre en commun des outils méthodologiques (modèles cellulaires, pharmacologie du remodelage membranaire). Ces outils méthodologiques sont précisément destinés à l'étude des effets des drogues immunosuppressives sur le remodelage membranaire, dans une démarche d'application clinique pour le développement de nouvelles stratégies de préservation du greffon. Comme le souligne le Comité, l'étude fondamentale de la greffe d'îlots de cœur et de poumon nécessite la mise au point de modèles animaux spécifiques. Les modèles de greffe d'îlots chez le rat sont maîtrisés au laboratoire et feront l'objet des travaux initiaux. Secondairement, le recrutement de jeunes chercheurs permettra de valider les nouveaux modèles de greffe cardiaque et pulmonaire. Afin de rester en adéquation avec la taille initiale de notre équipe et de consolider l'approche comparative, nous limiterons les modèles animaux d'ischémie-reperfusion à la seule espèce du rat pour les différents organes.
- Parmi les mécanismes impliqués dans la perte des greffons, les facteurs immunologiques sont largement explorés. Nous avons fait le choix de nous concentrer sur l'étude des mécanismes non immuns qui constituent une niche plus en adéquation avec la compétence, la composition et la taille initiale de notre équipe. Notre approche constitue à terme un axe de recherche transversal au sein de la Faculté de Médecine et l'intérêt que notre groupe porte aux facteurs immuns associés est souligné par nos publications sur le rejet de transplantation cardiaque et d'îlots pancréatiques. Dans ce contexte, et comme nous l'a proposé le Comité, nous allons bien évidemment développer des collaborations avec les équipes locales spécialisées en immunologie. Nous sommes actuellement localisés à l'Institut d'Immunologie et d'Hématologie à proximité immédiate du laboratoire d'Immunogénétique Moléculaire Humaine dirigé par le Pr Siamak Bahram, facilitant le développement de ces collaborations.

## 2. Composition de l'équipe

- Notre équipe est effectivement composée d'un seul chercheur statutaire (MCU) et de cinq PU-PH (trois médecins: un pneumologue, cardiologue, diabétologue et deux chirurgiens spécialisés en greffe cardiaque et pulmonaire). Notre activité s'articule dès à présent autour de projets de recherche fondamentale nous avons développé une approche translationnelle importante. La composante de recherche translationnelle est pleinement assurée par la participation des 5 PU-PH en lien étroit et régulier avec le Centre d'Investigation Clinique (CIC).

Au plan fondamental nous sommes conscients de la nécessité de renforcer les effectifs chercheurs de notre groupe. Pour pallier cette difficulté initiale, l'encadrement de la recherche fondamentale s'appuie principalement aujourd'hui sur le chercheur statutaire et sur les chercheurs impliqués dans deux cotutelles de thèse (Roumanie et Liban). Le but de cette démarche est le développement de nouvelles approches mécanistiques. Par ailleurs, les membres de l'équipe sont déjà impliqués dans de nombreuses collaborations locales, nationales et internationales, permettant de renforcer l'activité de recherche fondamentale. L'aspect transversal du projet, particulièrement pertinent dans le contexte de forte activité de transplantation des Hôpitaux universitaires de Strasbourg, et les nombreuses compétences locales devraient faciliter ces collaborations sur site.

- Comme le souligne le Comité nous veillerons à augmenter la masse critique pour la recherche fondamentale par le recrutement de post-doctorants. La labellisation de notre équipe devrait faciliter la reconnaissance d'une activité de recherche en transplantation attrayante pour l'accueil de nouveaux chercheurs et sera un "tremplin" pour la présentation de projets ANR afin de financer ces recrutements.

Laurence Kessler, le 16 mars 2012