

## RAPPORT D'ÉVALUATION DE L'UNITÉ

GenCellDis - Génomes, biologie cellulaire et thérapeutiques

### SOUS TUTELLE DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES :

Université Paris Cité - UP Cité

Institut national de la santé et de la recherche médicale - Inserm

Centre national de la recherche scientifique - CNRS

Collège de France

---

**CAMPAGNE D'ÉVALUATION 2023-2024**  
VAGUE D

Rapport publié le 15/04/2024



Au nom du comité d'experts :

Sarah Lambert, Présidente du comité

Pour le Hcéres :

Stéphane Le Bouler, président par intérim

En application des articles R. 114-15 et R. 114-10 du code de la recherche, les rapports d'évaluation établis par les comités d'experts sont signés par les présidents de ces comités et contresignés par le président du Hcéres.

Pour faciliter la lecture du document, les noms employés dans ce rapport pour désigner des fonctions, des métiers ou des responsabilités (expert, chercheur, enseignant-chercheur, professeur, maître de conférences, ingénieur, technicien, directeur, doctorant, etc.) le sont au sens générique et ont une valeur neutre.

Ce rapport est le résultat de l'évaluation du comité d'experts dont la composition est précisée ci-dessous. Les appréciations qu'il contient sont l'expression de la délibération indépendante et collégiale de ce comité. Les données chiffrées de ce rapport sont les données certifiées exactes extraites des fichiers déposés par la tutelle au nom de l'unité.

## MEMBRES DU COMITÉ D'EXPERTS

### Présidente :

Mme Sarah Lambert, Institut Curie, Paris

### Expert(e)s :

M. Jean-Paul Borg, Aix-Marseille Université - AMU

Mme Claire Crola Da Silva, Institut national de la santé et de la recherche médicale – Inserm

M. Yves Gaudin, Université Paris Saclay

M. Roland Liblau, Université Toulouse 3 - Paul Sabatier - UPS

M. Didier Mary, Université Côte d'Azur - UCA

M. Jérôme Moreaux, Université de Montpellier

Mme Christine Tran Quang, Institut Curie

Mme Marie-Bérengère Troadec, Centre hospitalier régional et universitaire de Brest - CHRU Brest

Mme Valérie Ugo, Université d'Angers

## REPRÉSENTANT DU HCÉRES

M. Cyrille Colin

## REPRÉSENTANT(S) DES ÉTABLISSEMENTS ET ORGANISMES TUTELLES DE L'UNITÉ DE RECHERCHE

M. Alain Eychene, Inserm

Mme Christine Guillard, UPCité

Mme Keltoum Harouat, Collège de France

M. Yvan de Launoit, CNRS

Mme Claire de Marguerie, Inserm

M. Bruno Quesnel, Inserm

M. Pierre-Emmanuel Rautou, UPCité

M. Matthieu Resche Rigon, UPCité

M. Arnaud Roffignon, Collège de France

Mme Anne-Paule Roqueplo, UPCité

M. Philippe Ruszniewski, UPCité

Mme Sabine Samacki, UPCité

M. Michel Vidal, UPCité

M. Yazdan Yazdanpanah, Inserm

## CARACTÉRISATION DE L'UNITÉ

- Nom : Génomes, biologie cellulaire et thérapeutiques
- Acronyme : GenCellDis
- Label et numéro : UMR 7212 UMR\_S 944
- Nombre d'équipes : 6
- Composition de l'équipe de direction : Jean Soulier

## PANELS SCIENTIFIQUES DE L'UNITÉ

SVE6 Physiologie et physiopathologie humaine, vieillissement ; Cancer

SVE4 Immunité, infection et immunothérapie ; Virologie

SVE3 Molécules du vivant, biologie intégrative (des gènes et génomes aux systèmes), biologie cellulaire et du développement pour la science animale

SVE7 : Prévention, diagnostic et traitement des maladies humaines

## THÉMATIQUES DE L'UNITÉ

L'unité "Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique" a une longue tradition de stratégie scientifique basée sur un continuum de recherche allant du fondamental à la recherche translationnelle et clinique. A cette stratégie s'ajoute une riche diversité de thématiques couvrant i) la biologie des leucémies, leurs facteurs de prédisposition, leurs réponses aux thérapies et leurs mécanismes de résistance ; ii) L'organisation des génomes et de la chromatine, les facteurs génétiques et épigénétiques gouvernant leur stabilité et expression ; iii) la virologie incluant la biologie cellulaire des infections virales et la réponse immunitaire. Cette richesse thématique s'accompagne d'une grande diversité de modèles expérimentaux et d'approches technologiques. L'unité se distingue par un fort engagement dans la recherche translationnelle et clinique pour comprendre la pathogenèse et promouvoir de nouvelles thérapies dans le domaine des leucémies, l'aplasie et la virologie. Cette stratégie s'illustre par de fortes interactions avec l'hôpital Saint Louis et la présence dans l'unité de plusieurs professeurs/maîtres de conférences des universités-praticiens hospitaliers (PU-PH/MCU-PH) ayant des activités cliniques en hématologie et virologie. En mai 2023, l'unité est structurée autour de six équipes dont les thématiques de recherche couvrent la biologie cellulaire des infections virales (équipe 1), la biologie des génomes (équipe 2), les mécanismes moléculaires des leucémies aigües myéloïdes (équipe 3), les mécanismes normaux et pathologiques de l'hématopoïèse (équipe 4, génome et cancer), la physiopathologie des leucémies promyélocyitaires aiguës (équipe 5, pathologie moléculaire). Une sixième équipe en émergence vient renforcer les aspects épigénétiques et micro-environnement (équipe 6, microenvironnement et épigénétique dans la leucémie aiguë myéloïde).

## HISTORIQUE ET LOCALISATION GÉOGRAPHIQUE DE L'UNITÉ

L'unité « Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique" a été créée en 1995 par Hughes de Thé et Ali Saïb comme unité CNRS au sein de l'hôpital Saint Louis à Paris. A partir de 2007, cette unité a évolué vers une unité mixte de recherche CNRS-INSERM avec l'arrivée de trois nouvelles équipes. L'unité a été renouvelée en 2019 avec Jean Soulier comme directeur d'unité, succédant à Hugues de Thé. Suite à un appel à de nouveaux groupes en 2020, deux nouveaux chercheurs ont rejoint l'unité conduisant à la création d'une nouvelle équipe labélisée ATIP-Avenir en janvier 2023. L'unité est localisée dans le bâtiment « Jean Bernard » qui a été rénové par l'INSERM en 2014.

## ENVIRONNEMENT DE RECHERCHE DE L'UNITÉ

L'unité « Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique" est une unité mixte de recherche CNRS-InsERM- Université Paris-Cité, engagée dans les principaux axes de recherche de l'institut de recherche Saint-Louis (IRSL), à savoir l'hématologie, la virologie et la biologie cellulaire. Plusieurs équipes (4) sont dirigées par des PU-PH/MCU-PH, soulignant les liens forts entre la recherche fondamentale, clinique et translationnelle. Cette intégration s'illustre aussi à travers la participation de l'unité à des essais cliniques et la mise en place de cohortes (BIRTH, Biobanque pour la recherche translationnelle en hématologie) et le rôle moteur de l'unité dans la direction de deux IHU (THEMA 1 et 2) relatifs aux leucémies, dans l'institut Carnot OPAL, dans le SIRIC InsiTu, et deux groupements de recherche (GDR Mobile DNA et Architecture et dynamique du noyau). L'environnement de recherche de l'unité s'enrichit aussi à travers l'appartenance à d'autres réseaux structurants tels que l'institut du cancer AP-HP Nord,

l'IHU THEMA et deux labex (IBEID et Who I Am). Globalement, une force de l'unité est de savoir tirer profit de son excellent environnement de recherche pour soutenir l'excellence et l'ambition de ses projets de recherche.

## EFFECTIFS DE L'UNITÉ : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	8
Maîtres de conférences et assimilés	3
Directeurs de recherche et assimilés	6
Chargés de recherche et assimilés	8
Personnels d'appui à la recherche	27
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>52</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	5
Personnels d'appui non permanents	4
Post-doctorants	6
Doctorants	24
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>39</b>
<b>Total personnels</b>	<b>91</b>

## RÉPARTITION DES PERMANENTS DE L'UNITÉ PAR EMPLOYEUR : en personnes physiques au 31/12/2022. Les employeurs non tutelles sont regroupés sous l'intitulé « autres ».

Nom de l'employeur	EC	C	PAR
Inserm	0	7	11
UNIVERSITÉ PARIS-CITÉ	9	0	7
CNRS	0	7	3
AUTRE	1	0	6
COLL DE FRANCE	1	0	0
<b>Total personnels</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>27</b>

## AVIS GLOBAL

L'unité "Génomés, Biologie Cellulaire et Thérapeutiques" est une unité mixte de recherche CNRS-Inserm-Université Paris-Cité, au sein de l'hôpital Saint Louis à Paris. Cette unité développe une recherche transversale de la recherche fondamentale à la clinique en hématologie, virologie, cancer et maladies associées à l'instabilité génétique. Au cours de la période d'évaluation, l'unité a eu une production scientifique exceptionnelle en nombre (385 articles) et qualité, notamment en publiant dans les revues les plus prestigieuses (Nature, Nature Communications, Nature Cancer, Cancer Discovery, Cell Stem Cell, Science Translational Medicine,...). L'unité a démontré une réussite exceptionnelle dans la réalisation de ses objectifs en hissant ses différents axes au plus haut niveau avec des résultats majeurs en recherche translationnelle. L'unité finance ses recherches de manière impressionnante grâce à ses nombreux succès à des appels d'offres très compétitifs nationalement et internationalement (ERC, ANR,...). L'unité coordonne plusieurs programmes d'envergure nationale (IHU, SIRIC, Institut Carnot...) et internationale (LRP...) et est à la pointe de la recherche translationnelle

en hématologie et en virologie avec une audience internationale. L'unité a remarquablement tiré profit de son environnement de recherche en s'impliquant dans la direction et la structuration de projets de recherche clinique. L'ensemble de ces réalisations confère à l'unité un rayonnement scientifique remarquable et une excellente attractivité, comme démontré par l'accueil de nouvelles équipes émergentes prometteuses. L'unité se distingue aussi par d'excellentes interactions avec le monde socio-économique et des activités de recherche clinique d'un niveau remarquable grâce à ses étroites relations avec l'hôpital Saint Louis et son personnel de praticiens hospitaliers. L'unité est à l'avant-garde des activités tournées vers la diffusion des connaissances vers le grand public et les plus jeunes, notamment avec l'implication de l'unité dans l'association « l'Arbre des Connaissances ». L'unité est considérée comme excellente dans son ensemble avec une activité fondamentale, translationnelle et clinique de très haut niveau. Une faiblesse réside dans les moyens très limités dont dispose l'unité pour son administration générale.

# ÉVALUATION DÉTAILLÉE DE L'UNITÉ

## A - PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Le rapport précédent avait émis différentes recommandations dont les principales ont été prises en compte au cours de la période évaluée. La première est la nomination d'une directrice adjointe (Emmanuelle Fabre) afin d'aider le directeur d'unité dans les tâches administratives et scientifiques. Un deuxième point est l'amélioration des liens avec les structures de valorisation à travers l'implication de l'unité dans la direction de l'institut Carnot Opale et le dépôt de brevets (11) en lien avec la structure de valorisation de l'Inserm. Un autre point d'attention concernait un recrutement de doctorants et post-doctorants étrangers plus important. La situation sanitaire et pandémique sur la période évaluée n'a sans doute pas joué en la faveur de ce point, les difficultés de recrutement étant aussi accentuées par la crise globale d'attractivité dont souffrent les métiers de la recherche. L'unité a porté attention avec succès au développement et installation de jeunes équipes, comme attesté par la création d'une jeune équipe ATIP-Avenir et la progression de carrières des chefs d'équipe.

## B - DOMAINES D'ÉVALUATION

### DOMAINE 1 : PROFIL, RESSOURCES ET ORGANISATION DE L'UNITÉ

#### Appréciation sur les objectifs scientifiques de l'unité

L'unité démontre une réussite exceptionnelle dans la réalisation de ses objectifs scientifiques qui s'inscrivent dans une stratégie de *continuum* de recherche accompagnée d'une grande richesse thématique. L'unité a hissé ses différents axes de recherche au plus haut niveau avec une force majeure en recherche clinique et l'obtention de financements permettant une recherche d'excellence. La synergie des axes scientifiques est remarquable avec plus de 30 articles co-signés par les principaux investigateurs de l'unité dans les revues les plus prestigieuses.

#### Appréciation sur les ressources de l'unité

L'unité démontre une capacité exceptionnelle à tirer profit de son environnement à travers son implication dans des structures de recherche cliniques (IHU, SIRIC), de valorisation (Institut Carnot), et fondamentales (Labex, GDR). Les équipes montrent un taux de succès remarquable dans l'obtention de financements d'excellence européens (3 ERC, ANR international) et nationaux (ANR, Inca, IHU, RHU, ATIP-Avenir), ou de fondations ou œuvres caritatives (FRM, ARC, LNCC,...). L'unité a attiré de nouvelles équipes avec succès, attestant de son attractivité exceptionnelle.

#### Appréciation sur le fonctionnement de l'unité

La gouvernance de l'unité s'articule autour du directeur d'unité et la directrice adjointe, assistés d'un SAB international pour les choix scientifiques stratégiques. Malgré les moyens très limités à la disposition de la direction de l'unité, une situation essentiellement due à une absence de secrétariat général, le fonctionnement de l'unité reste très bon, avec la mise en place d'un conseil de laboratoire dont la tenue régulière a été perturbée par la situation sanitaire (2020-2021).

*1/ L'unité s'est assigné des objectifs scientifiques pertinents.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

L'unité a remarquablement tiré profit de son environnement de recherche hospitalier en s'engageant dans le pilotage et la direction de projets de recherche clinique ambitieux (2 IHU THEMA, SIRIC InsiTu, biobanque). Cette réussite atteste de la capacité de l'unité à fédérer son environnement autour de ses stratégies scientifiques. La présence d'équipes de recherche hospitalo-universitaires, telle que celle de Jean Soulier, également directeur



du laboratoire d'hématologie à l'hôpital Saint-Louis, atteste de la réussite de la stratégie de recherche de l'unité. Cette réussite est aussi attestée par la présence de onze personnels PU-PH ou MCU-PH au sein de l'unité, renforçant les liens de l'unité avec la recherche clinique. La reconnaissance scientifique de l'unité est soulignée par l'obtention de prix prestigieux nationaux (13 au total, dont prix de l'académie des sciences, de l'académie de médecine, Prix Olga Sain, Société française d'hématologie, fondation de France) et internationaux (Prix Académie de Suède) et des indices de reconnaissance remarquables (appartenance à des académies des sciences nationales et étrangères, appartenance à des conseils scientifiques, responsabilités éditoriales). L'obtention de trois ERC atteste que les axes de recherche fondamentaux sont hissés au plus haut niveau international. Les objectifs de recherche translationnelle sont aussi remarquablement atteints avec quatre brevets délivrés et quatre brevets déposés.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Il n'y a pas de points faibles identifiés.

*2/ L'unité dispose de ressources adaptées à son profil d'activités et à son environnement de recherche et les mobilise.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Grâce à son rôle moteur dans la construction et la direction de projets structurants, l'unité a soulevé des ressources financières conséquentes (30 MEuros issus des IHU). Le niveau des financements issus des contrats de recherche des équipes est remarquable avec en moyenne 3,6 Meuros par an sur les cinq dernières années. La diversité des sources de financements, issues d'agences gouvernementales (ANR, INCA, ATIP-Avenir), d'associations caritatives (Fondation ARC et LIGUE, Fondation pour la recherche médicale) et européens (ERC, H2020), atteste de la capacité de l'unité à mobiliser l'ensemble de son environnement pour financer ses objectifs scientifiques. L'unité bénéficie de chercheurs permanents d'origines diverses (11 PU-PH ou MCU-PH, 6 INSERM et 6 CNRS) mais on note un nombre limité de personnels d'appui à la recherche (PAR). L'unité bénéficie d'un laboratoire BSL-3 (niveau de biosécurité 3) ainsi que des accès à des plateformes d'imagerie, de cytométrie en flux, de génomique, avec un besoin d'étendre le secteur d'activité « culture cellulaire » dû à une demande croissante.

#### Points faibles et risques liés au contexte

Le ratio PAR/chercheur permanent est de 0,5 indiquant un faible appui technique et administratif pour soutenir les activités de recherche de l'unité. On note aussi la perte de deux PAR sur la période évaluée alors que cinq chercheurs permanents sont arrivés dans l'unité et qu'une jeune équipe a été créée. La pyramide des âges des PAR permanents présage des départs à la retraite d'ici la fin du prochain mandat. Ce déficit dans le personnel PAR crée un risque de perte d'expertise technique au sein des équipes et d'entrave au maintien de la compétitivité internationale de l'unité. Les structures d'accueil des activités de recherche nécessitent d'être renforcées, notamment sur le plan des activités de culture cellulaire pour lesquelles les besoins de l'unité sont croissants. L'adaptabilité des infrastructures d'accueil gagnerait à travers la présence d'un service technique servant de relais auprès de la direction de l'unité. Les activités de recherche de l'unité s'inscrivent au plus haut niveau scientifique dans un environnement de compétition internationale élevée. Malgré cela, le comité n'a pas perçu un niveau de soutien en provenance des tutelles à la hauteur des performances exceptionnelles et de l'ambition scientifique de l'unité.

*3/ Les pratiques de l'unité sont conformes aux règles et aux directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines, de sécurité, d'environnement, de protocoles éthiques et de protection des données ainsi que du patrimoine scientifique.*

#### Points forts et possibilités liées au contexte

Parmi les personnels de l'unité, les femmes représentent 2/3 de l'effectif total pour la période du 01/01/2017 au 31/12/2022. Dans la catégorie des doctorants, elles représentent 60% de l'effectif sur la même période. L'unité affiche une volonté de recrutement à l'international que ce soit pour des étudiants ou des chercheurs. Cette volonté a cependant été freinée pendant la pandémie (2020-2021). Tous les membres de l'unité utilisent un cahier de laboratoire électronique permettant le partage des résultats ainsi que la mise en commun et l'homogénéisation des procédures techniques, ce qui permet aussi l'archivage et la réutilisation des données. La sécurisation des données scientifiques est en cours. L'unité fait le choix de publier ses travaux dans des journaux internationaux reconnus dans les différentes disciplines et favorise le choix de publication en accès libre. Les membres de l'unité ont une forte implication dans la vulgarisation et la diffusion des travaux de

recherche et de la culture scientifique à destination du grand public (entretiens dans les médias et presse écrite, association arbre de la connaissance, utilisation des réseaux sociaux). Concernant la gestion des risques professionnels, deux agents de prévention ont été nommés. L'unité a développé les efforts nécessaires pour maintenir une animation scientifique pendant la pandémie avec l'usage de la visio-conférence pour les séminaires hebdomadaires. Cette animation scientifique est renforcée par les séminaires mensuels "Jean Bernard" "Leucémie" qui ont permis d'inviter des orateurs d'envergure internationale.

## Points faibles et risques liés au contexte

La situation sanitaire (2020-2021) a affecté la tenue régulière des conseils de laboratoire. Depuis, cinq conseils de laboratoire ont été organisés. L'unité souffre d'un manque criant de secrétariat général dédié aux ressources humaines et à l'administration générale de l'unité. Il en découle des difficultés de la part de la direction de l'unité et des chefs d'équipe pour appliquer pleinement les directives définies par ses tutelles en matière de gestion des ressources humaines. Ces difficultés se répercutent sur les personnels de l'unité dont près de 43% exercent sur un statut non-permanent (PAR, doctorants, post-doctorants) et dont les besoins en termes de suivi administratif et de ressources humaines sont accrus (formation, congés, prolongation de contrat, progression de carrière). Ce déficit d'accompagnement sur le plan de l'administration générale contribue à accentuer les risques psychosociaux (RPS) au sein du personnel. Le soutien obtenu auprès des tutelles est insuffisant pour que l'unité puisse atteindre ses objectifs de conformité aux règles et aux directives que celles-ci ont défini en matière de gestion des ressources humaines. Il est crucial que l'unité réussisse à se faire assister par une entité/personne experte de ces questions afin d'améliorer son fonctionnement et maintenir son exceptionnel niveau de compétitivité et d'attractivité.

## DOMAINE 2 : ATTRACTIVITÉ

### Appréciation sur l'attractivité de l'unité

Sous l'impulsion de ses directeurs passé et actuel, l'unité a acquis la visibilité et l'attractivité internationale nécessaire pour attirer d'excellents jeunes scientifiques capables d'endosser avec succès le rôle de futurs chefs d'équipe. L'attractivité de l'unité est attestée par les nombreux prix de recherche obtenus et un succès exceptionnel à obtenir des financements prestigieux. L'unité bénéficie d'un rayonnement scientifique remarquable. Les moyens limités de l'unité, en terme de secrétariat général, permettent malgré tout de développer une bonne politique d'accompagnement des personnels.

- 1/ *L'unité est attractive par son rayonnement scientifique et s'insère dans l'espace européen de la recherche.*
- 2/ *L'unité est attractive par la qualité de sa politique d'accompagnement des personnels.*
- 3/ *L'unité est attractive par la reconnaissance de ses succès à des appels à projets compétitifs.*
- 4/ *L'unité est attractive par la qualité de ses équipements et de ses compétences techniques.*

## Points forts et possibilités liées au contexte pour les quatre références ci-dessus

L'unité a une production scientifique exceptionnelle avec 385 articles publiés sur la période évaluée, notamment dans les revues les plus prestigieuses (Nature, Nature Communications, Nature Cancer, Cancer Discovery, Cell Stem Cell, Science Translational medicine, ...). L'unité attire aussi de nombreuses interactions avec des hôpitaux parisiens ou internationaux (par exemple avec l'hôpital Ruijin en Chine, à travers un laboratoire international associé). L'unité est intégrée dans de multiples projets collaboratifs bilatéraux ou structurants, (SIRIC, LABEX, IHU, ...), qu'elle coordonne dans certains cas démontrant son leadership. Le rayonnement scientifique exceptionnel de l'unité est aussi attesté par les nombreux et prestigieux prix obtenus par les membres de l'unité (Prix académie de médecine, académie des sciences, académie royale de Suède, prix Olga Sain de Ligne contre le cancer). L'unité a une excellente capacité à recruter des jeunes chercheurs

de très haut niveau, capables d'installer leur équipe et de se développer, attestant une remarquable attractivité de l'unité. Nous prendrons comme exemple les recrutements récents de Camille Lobry, ex-équipe ATIP-Avenir, qui a rejoint l'unité en 2020, et qui a été promu directeur de recherche à l'Inserm et qui a réussi à développer une équipe de six personnes. Un autre exemple illustrant l'attractivité de l'unité est celui de Lina Benajiba (CCA, récipiendaire de la fondation Bettencourt, devenue MCU-PH en 2023) qui a obtenu une équipe ATIP-Avenir et a développé une équipe de onze personnes. Au cours du mandat précédent, l'unité avait été capable d'installer Alexandre Puissant en tant qu'équipe et qui a depuis développé son groupe avec un niveau de recherche exceptionnel comprenant actuellement dix-neuf membres dont plusieurs personnels statutaires. Les équipes ont une excellente capacité à former les jeunes générations si on considère le fait que de jeunes chefs d'équipes s'installent avec succès, que les doctorants publient au moins un article en premier auteur pendant leur thèse, reçoivent régulièrement des prix (Canceropole, SFH, Laurette Fugain, ...). On note aussi un excellent taux d'insertion des doctorants ou post-doctorants dans la recherche académique ou le secteur privé après leur passage dans l'unité. Plusieurs jeunes chercheurs ont ainsi été recrutés dans des instituts de recherche en tant que chercheurs ou enseignants-chercheurs (CEA, Institut Jacques Monod, EDC). L'attractivité de l'unité est aussi attestée par l'implication des membres de l'unité dans des projets européens (ITN, ERC, ALL Hub, EuroMRD), dans de très nombreux financements nationaux et européens (ERC, IHU, ANR, INCA...), dans de multiples conseils scientifiques, médicaux et sociétés savantes parmi les plus prestigieuses (Collège de France, AACR ...) ainsi que dans de nombreuses collaborations internationales. On note aussi de très fréquentes invitations dans les conférences internationales les plus prestigieuses du domaine scientifique (AACR, EMBO, ESH, Keystone...).

### Points faibles et risques liés au contexte pour les quatre références ci-dessus

Un point faible est le nombre limité de doctorants étrangers (60 doctorants sur 5 ans dont 10 extérieurs à Paris incluant 2 étrangers) et de post-doctorants (environ 20 sur 5 ans) qui ont été formés au cours des cinq dernières années. Ce point apparaît paradoxal au regard du rayonnement scientifique des membres de l'unité. La stratégie de recrutement des jeunes chercheurs ou enseignants chercheurs au sein des équipes n'est pas mentionnée dans le rapport. A l'inverse, il est clairement indiqué que dans le futur mandat plusieurs candidatures seront considérées pour rejoindre l'unité à des niveaux ATIP-Avenir, ou de chef d'équipe confirmé. L'accueil de professeurs invités dans l'unité n'est pas mentionné dans le rapport. La capacité de l'unité à maintenir ses équipements et développer de nouvelles technologies est excellente et gagnerait à être mieux structurée pour fédérer les besoins et dégager des modèles économiques permettant de décrocher des subventions dédiées à l'équipement.

## DOMAINE 3 : PRODUCTION SCIENTIFIQUE

### Appréciation sur la production scientifique de l'unité

La production scientifique de l'unité est exceptionnelle avec plus de 385 publications originales par les six équipes. Les publications incluent des articles dans des revues généralistes de très haut, voire le meilleur, niveau international et des revues spécialisées de premier plan. La majorité des publications est en accès ouvert attestant du souci de l'unité à diffuser largement les nouvelles connaissances. La production scientifique est proportionnée à son potentiel de recherche.

- 1/ La production scientifique de l'unité satisfait à des critères de qualité.*
- 2/ La production scientifique de l'unité est proportionnée à son potentiel de recherche et correctement répartie entre ses personnels.*
- 3/ La production scientifique de l'unité respecte les principes de l'intégrité scientifique, de l'éthique et de la science ouverte. Elle est conforme aux directives applicables dans ce domaine.*

### Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

La production scientifique, avec plus 385 publications, est exceptionnelle. Près d'un quart de cette production scientifique paraît dans des revues prestigieuses de premier plan telles que Nature, Nature Genetics, Cancer Discovery, New England Journal of Medicine, Nature Cancer, Blood, Science Translational Medicine, Cell Stem

Cells, EMBO Journal, Nature Communications, Cell Reports. Une bonne partie des articles ont été signés par des membres de l'unité GenCellDis en tant que premiers et/ou derniers auteurs. Les publications sont régulièrement le résultat de collaborations internes et externes, nationales et internationales. Tous les doctorants, dont 20% sont des doctorants internationaux, ont au moins une publication. La plupart des publications sont en accès libre ou dans HAL démontrant l'effort de l'unité GenCellDis pour soutenir le libre accès aux publications. Une attention particulière est accordée à l'enregistrement des données de recherche par l'utilisation d'un cahier de laboratoire électronique pour tous les membres de l'unité.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Il n'y a pas de faiblesses significatives.

## DOMAINE 4 : INSCRIPTION DES ACTIVITÉS DE RECHERCHE DANS LA SOCIÉTÉ

### Appréciation sur l'inscription des activités de recherche de l'unité dans la société

L'inscription des activités de recherche dans le monde socio-économique est excellente avec un mouvement vers la valorisation des recherches, point qui reflète un effort réussi de la part de l'unité, suscité par les recommandations du précédent rapport. Les activités cliniques, en étroite collaboration avec l'hôpital Saint Louis, sont exceptionnelles et permettent une excellente activité de transfert de technologie et de valorisation. L'unité se distingue par des interactions exceptionnelles avec le grand public, notamment à travers le succès remporté par l'association « l'arbre des connaissances ».

- 1/ L'unité se distingue par la qualité et la quantité de ses interactions avec le monde non-académique.*
- 2/ L'unité développe des produits à destination du monde culturel, économique et social.*
- 3/ L'unité partage ses connaissances avec le grand public et intervient dans des débats de société.*

Points forts et possibilités liées au contexte pour les trois références ci-dessus

L'unité GenCellDis interagit activement avec l'Hôpital Saint Louis grâce à la présence de dix-neuf hospitalo-universitaires dans l'unité. Les interactions avec les partenaires industriels et la valorisation des travaux de l'unité ont produit 481 Keuros de retours financiers au cours de la période d'évaluation. Une attention particulière est accordée au transfert de technologie avec deux startups hébergées au sein de l'unité et onze brevets déposés ainsi qu'une demande de brevet au cours de la période. L'unité contribue significativement à la médiation scientifique à travers un rôle moteur dans l'association « L'arbre des connaissances », pour promouvoir l'intérêt de la recherche aux collégiens et lycéens, participe à la Fête de la Science et aux dispositifs Déclics et Apprentis chercheurs. Des membres de l'unité ont participé à des événements télévisés et radio, à des interviews et tables rondes avec des fondations (FRM, ARC), à des présentations publiques au Collège de France, au forum de la culture scientifique et technique du ministère de la recherche. Les membres de l'unité ont aussi contribué à des interventions dans la presse écrite (Libération, Le Monde, Le Parisien, Pour la Science) contribuant à la dissémination de la culture scientifique auprès du grand public.

Points faibles et risques liés au contexte pour les trois références ci-dessus

Il n'y a pas de faiblesse significative. Le nombre d'étudiants en thèse CIFRE pourrait être amélioré.

## ANALYSE DE LA TRAJECTOIRE DE L'UNITÉ

La trajectoire de l'unité a pour ambition de maintenir l'excellence de la recherche de l'unité à travers le recrutement de nouvelles équipes, le développement et l'installation de l'équipe émergente (avec l'obtention récente d'une nouvelle ERC), et la poursuite du continuum de recherche allant du fondamental au translationnel et clinique. La trajectoire des équipes porte des projets de recherche ambitieux, originaux et innovants qui permettront à l'unité de maintenir son remarquable niveau de recherche. La trajectoire a aussi pour objectif d'inscrire les activités de l'unité dans un grand centre de recherche à Saint-Louis, conduisant à une seule unité mixte de recherche labellisée Institut de Recherche de Saint-Louis (IRSL). L'ambition de cette structure est d'afficher et de structurer un grand pôle compétitif en cancérologie et immunologie. L'unité partage déjà des intérêts scientifiques et des liens étroits avec certaines équipes pressenties pour intégrer ce centre de recherche, notamment à travers le périmètre de l'IHU Théma2. La structuration de ce pôle compétitif offre de nouvelles opportunités à l'unité, notamment pour affiner sa remarquable attractivité à travers une visibilité et une lisibilité internationale plus large. Cette trajectoire offre aussi l'opportunité de bénéficier de structures transversales supplémentaires (équipement, expertise technique) et éventuellement de construire un pôle administratif ou secrétariat général permettant d'implémenter les règles et directives définies par les tutelles en matière de gestion des ressources humaines. L'IRSL offre aussi l'opportunité de construire une politique et une infrastructure ambitieuse de gestion des données. Le comité encourage l'unité à porter attention à quelques points de vigilance :

- Le périmètre de l'IRSL étant plus large que le périmètre de l'IHU Théma2, le comité encourage l'unité à mettre en place une stratégie de décroisement, par exemple à travers des appels d'offre ouverts à tous, axés sur les objectifs de l'IHU, afin d'insuffler des programmes de recherche transverses. Une autre piste stratégique serait de s'assurer de l'implication de toutes les équipes dans la réflexion sur le développement des plateformes technologiques.

- D'entamer une réflexion sur l'avenir de certaines thématiques, en particulier la virologie, et le renouvellement des équipes dont les responsables ne seront pas en position de renouveler un mandat supplémentaire. Une vigilance est nécessaire dans le choix des recrutements afin de maintenir l'équilibre du continuum de recherche auquel l'unité est attachée et qui a fait sa force et son remarquable succès.

- D'évaluer avec une grande vigilance les besoins et les ressources administratives de l'IRSL. Le constat que les besoins administratifs actuels de l'unité ne sont pas couverts alerte sur la situation à venir, avec un centre de recherche de taille bien plus conséquente. Le comité encourage la direction de l'unité à solliciter un audit afin d'évaluer la situation actuelle et les futurs besoins de l'IRSL en termes d'administration générale.

## RECOMMANDATIONS À L'UNITÉ

### *Recommandations concernant le domaine 1 : Profil, ressources et organisation de l'unité*

Le comité recommande à la direction de l'unité, particulièrement dans le cadre de la trajectoire envisagée :

- D'organiser régulièrement les conseils de laboratoire, composés de membres nommés et élus, représentatifs des effectifs de chaque catégorie de personnel. Le conseil de laboratoire est un outil essentiel dans l'organisation de la vie de l'unité et ses choix stratégiques.
- De renforcer son personnel permanent de support à la recherche.
- De recruter une personne dédiée au secrétariat général.
- De mettre en place un comité en charge de mener des actions dans le cadre de la prévention des risques psychosociaux. Dans ce cadre, l'unité est invitée à encourager ses chefs d'équipe à renforcer leur savoir-faire managérial.
- De solliciter auprès de ses tutelles un audit pour définir les besoins en termes d'administration générale au sein du futur institut de recherche de Saint Louis (IRSL).

### *Recommandations concernant le domaine 2 : Attractivité*

Le comité recommande aux membres de l'unité de mettre à profit leur visibilité internationale et celle de leurs travaux de recherche pour accroître son attractivité :

- Utiliser les conférences, programmes et collaborations internationaux pour attirer des post-doctorants et doctorants étrangers.
- Communiquer sur le devenir des anciens doctorants et post-doctorants (alumni) pour attirer de nouvelles recrues.

### *Recommandations concernant le domaine 3 : Production scientifique*

Le comité encourage l'unité à structurer ses besoins technologiques, en termes d'équipement et d'expertise : définir les objectifs et construire un modèle économique le plus efficace possible. Ce point est particulièrement important dans le cadre du futur projet de l'institut de recherche de Saint Louis (IRSL).

### *Recommandations concernant le domaine 4 : Inscription des activités de recherche dans la société*

Le comité encourage l'unité à maintenir le cap concernant l'inscription de ses activités de recherche dans la société tant sur le plan de la communication vers le grand public que sur le plan de la valorisation des recherches. Le comité encourage l'unité à accroître le nombre d'étudiants en thèse CIFRE.

# ÉVALUATION PAR ÉQUIPE OU PAR THÈME

**Équipe 1 :** Biologie cellulaire des infections virales

Nom du responsable : Ali M. Ali Amara  
Amara

## THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe est constituée de virologues fondamentaux et de cliniciens. Le thème de ses recherches est l'identification des voies cellulaires de l'hôte qui déterminent la susceptibilité aux maladies virales humaines et des mécanismes grâce auxquels les virus détournent les fonctions de l'hôte et échappent aux réponses immunitaires avec un focus sur les arbovirus et le SARS-CoV-2.

L'équipe a ainsi caractérisé l'interactome de la protéine NS1 du virus de la Dengue et les mécanismes d'entrée du virus de la Dengue et du virus Zika. Elle a identifié la protéine cellulaire FHL1 comme un facteur majeur pour le tropisme du virus du Chikungunya et sa pathogenèse. On notera aussi des travaux sur le SARS-CoV-2 et son interaction avec les cellules pré-dendritiques.

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les recommandations du précédent rapport ont été largement prises en considération. Le recrutement d'un ingénieur permet une bonne prise en charge de la gestion du P3. L'équipe a aussi recruté des cliniciens hospitalo-universitaires, devant ainsi fluidifier les interactions clinico-biologiques en augmentant le nombre d'HDR dans l'équipe.

Néanmoins, le recrutement de post-docs étrangers qui était fortement encouragé dans le précédent rapport reste difficile.

## EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	2
Maîtres de conférences et assimilés	1
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	2
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>6</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	3
Doctorants	2
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>7</b>
<b>Total personnels</b>	<b>13</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique est tout à fait exceptionnelle avec des articles majeurs dans Nature, J. Exp. Med et Cell Reports. Ceci confère à l'équipe une attractivité exceptionnelle (sollicitations de collaborations par des équipes réputées, prix scientifiques, obtention de financements compétitifs courant jusqu'en 2027, etc.). La dissémination de la recherche est excellente tant dans le domaine de la valorisation (dépôt de brevets) que dans celui de la communication vers le public (conférences de vulgarisation et interventions médiatiques durant la crise de la Covid-19).

### Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe a publié plus de 50 articles dans des journaux internationaux à comité de lecture parmi lesquels 21 articles princeps dont un membre de l'équipe figure en première ou dernière position. Certaines de ses publications sont de très haut niveau et ont un fort impact dans leur domaine. On notera d'abord un article dans Nature (2019) sur l'identification de la protéine cellulaire FHL1, comme un facteur majeur pour le tropisme du virus du Chikungunya et la pathogénèse. On notera ensuite des publications sur la détermination de l'interactome de la protéine NS1 (un des composants du complexe de réplication viral) du virus de la Dengue (Cell Reports, 2017 ; J. Virol., 2022), sur la caractérisation des mécanismes d'entrée de ce virus avec la démonstration que TIM1, un récepteur de la phosphatidylsérine, est un récepteur de ce virus (Cell Reports, 2018), sur l'identification du récepteur tyrosine kinase Axl, exprimé dans la microglie humaine et les astrocytes du cerveau, comme étant le principal récepteur du Virus Zika (Cell Reports 2017), sur la démonstration que les cellules pré-dendritiques pDC ne sont pas permissives à l'infection par le SARS-CoV-2 mais qu'elles se diversifient efficacement en P1-, P2- et P3-pDC activés en réponse à la stimulation virale et produisent des niveaux élevés d'interféron-alpha (J. Exp. Med. 2021), et enfin sur l'identification des protéines cellulaires qui lient l'ARN génomique du SARS-CoV-2 (Cell Reports, 2022). De plus, les excellentes collaborations de l'équipe lui ont permis d'être associée à des publications de très haut niveau sur les facteurs génétiques et immunologiques de susceptibilité à des infections sévères par le SARS-CoV-2 (Science 2020 ; Science Immunol. 2021). Enfin, les cliniciens de l'équipe sont aussi auteurs de nombreux articles de virologie médicale.

En termes de ressources, l'équipe est labellisée équipe FRM, a obtenu plusieurs ANR (dont une internationale avec l'Allemagne), un projet EU FP7, des financements sur le SARS-CoV-2 ainsi que des contrats industriels. Elle est associée au LABEX IBEID et au RHU COVIFERON. Les financements nationaux ou européens obtenus lui assurent une excellente situation financière jusqu'en 2027.

Tout cela donne une visibilité remarquable à l'équipe se traduisant par des sollicitations de collaborations par des équipes réputées au niveau international. Le chef d'équipe est membre de nombreux comités scientifiques (FRM, DIM Maladies infectieuses, CSS5 INSERM, etc.) Il a reçu le prix Antoine Lacassagne du Collège de France en 2022. Un chercheur de l'équipe a reçu le prix « Grandes Découvertes en Biologie » de l'Académie des Sciences en 2020.

La visibilité de l'équipe s'est renforcée par son positionnement remarquable pendant la crise de la COVID-19 et a été facilitée par son accès aux patients et à des laboratoires BSL3.

L'équipe est très concernée par la valorisation de sa recherche (trois brevets déposés) et ses membres sont régulièrement invités à des conférences et des débats de vulgarisation. Elle a aussi été régulièrement sollicitée par les médias pendant la crise de la COVID-19.

### Points faibles et risques liés au contexte

Il n'y a pas de faiblesses importantes identifiées.

On notera cependant qu'il n'y a encore que peu de publications co-signées par les virologues fondamentaux et les cliniciens de l'équipe : il faudra sans doute veiller à une meilleure interaction entre ces deux types de virologie. Les nouveaux projets de l'équipe sur le virus BK ouvrent des perspectives prometteuses sur ce point.

Comme le souligne le rapport de l'équipe, il y a une très grande diversité de thématiques en son sein. Il peut se révéler difficile de rester compétitif sur chacune d'entre elles surtout en l'absence de management intermédiaire.



## Analyse de la trajectoire de l'équipe

La trajectoire de l'équipe, qui sera renforcée par deux cliniciens, s'inscrit dans la continuité de ses travaux actuels. Elle capitalise donc sur les fortes compétences de l'équipe en virologie moléculaire et cellulaire et s'appuie sur les résultats obtenus ces dernières années. Ainsi l'équipe cherchera à déchiffrer les bases moléculaires de l'interaction entre la protéine cellulaire FHL1 et la protéine nsP3 de CHIKV avec la volonté d'identifier des molécules ciblant cette interaction qui est clef dans la pathogenèse virale. Toujours sur CHIKV, l'équipe souhaite caractériser les structures tubulaires que forme nsP3 dans la cellule et évaluer leur fonction durant le cycle infectieux.

Il convient de noter que l'équipe développe également de nouveaux sujets. Ainsi, elle souhaite identifier des facteurs de l'hôte qui sont exploités par les virus ayant un potentiel épidémique en utilisant les technologies de pointe qu'elle maîtrise (cribles CRISPR cas9 et approches protéomiques). Elle s'intéressera aussi aux réponses cellulaires et immunes contre le SARS-CoV-2, le virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial. Enfin, elle veut étudier la biologie des virus qui causent des pathologies chez les patients immunodéprimés avec un focus sur le virus BK.

Il ne fait guère de doute que l'équipe a toutes les compétences nécessaires pour mener à bien ces ambitieux projets mais sera peut-être stratégiquement amenée à en privilégier certains.

## RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à continuer ses exceptionnels travaux de recherche. Elle encourage aussi son responsable à déposer une ERC synergy ou advanced. Le comité recommande aussi à l'équipe de renforcer les interactions internes entre cliniciens et virologues fondamentaux.

Enfin, pour que l'équipe reste compétitive sur chacune de ses thématiques, il est souhaitable qu'elle puisse recruter un ou plusieurs chercheurs statutaires (CRHC par exemple) qui pourraient contribuer au management intermédiaire des post-docs et étudiants.

**Équipe 2 :** Biologie des génomes : de l'ADN mobile à la dynamique des chromosomes

Nom du responsable : Mmes Emmanuelle Fabre et Pascale Lesage

## THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

Cette équipe mène des projets de recherche fondamentale au carrefour des éléments transposables et de la biologie des chromosomes. Ses objectifs sont de décrypter comment l'organisation des chromosomes et de la chromatine contribuent à l'expression et la stabilité des génomes. Un des atouts est d'intégrer la plasticité du génome comme une composante dynamique à travers l'étude des bases moléculaires des éléments mobiles et de leurs conséquences sur la réponse au stress. L'équipe a aussi une activité de recherche plus appliquée et une forte implication dans la diffusion des connaissances et de la culture scientifique vers le jeune public.

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'équipe émane de la fusion de deux équipes, suite au précédent rapport (2019).

## EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	0
Maîtres de conférences et assimilés	1
Directeurs de recherche et assimilés	2
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	2
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>5</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	0
Doctorants	3
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>4</b>
<b>Total personnels</b>	<b>9</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique est excellente, avec des contributions exceptionnelles à l'avant-garde du domaine et, ajustée au potentiel de recherche, particulièrement productive. Ce haut niveau de recherche alimente une excellente visibilité internationale. Un point fort est une intégration exceptionnelle de l'équipe dans différents réseaux de recherche et des collaborations internationales de très haut niveau. L'équipe se distingue par des interactions non-académiques exceptionnelles tout en développant d'excellentes relations avec le monde socio-économique.

### Points forts et possibilités liées au contexte

La production scientifique de l'équipe se traduit par 26 publications dont 15 articles dont l'équipe est promotrice. L'équipe a fait des découvertes originales publiées dans des journaux de très haut niveau et réputés

pour leur rigueur scientifique (EMBO J., Nature Communications, eLife). Ceci inclut le rôle fonctionnel de l'organisation du génome et des modifications épigénétiques dans la mobilité des lésions de l'ADN et la réparation de l'ADN (Genome Biology 2017, EMBO J. 2017, J. Cell Science 2021, eLife 2022). Une autre découverte originale concerne les mécanismes régulant la propagation des éléments mobiles par les pores nucléaires (PLoS Genet. 2021) et la sélection des sites d'intégration par la transcription (Nature communication 2023, EMBO J. 2021). A cela s'ajoutent des articles de revue dans de prestigieux journaux (Nature Reviews Genetics). Un fait remarquable est la capacité de l'équipe à valoriser leurs découvertes fondamentales à travers le dépôt d'un brevet international visant à générer des intégrases chimériques pour des applications en thérapie génique. L'excellente visibilité internationale de l'équipe est attestée par des invitations régulières (13) dans des congrès nationaux et internationaux incontournables dans le domaine (EMBO workshop, Keystone symposium, Jacques Monod conférence, CSHL meeting). Grâce à son expertise dans son domaine scientifique, l'équipe a établi des collaborations internationales fructueuses (US, Italie, Australie, Espagne), concrétisées par des publications d'article originaux dans des journaux fort réputés (Nature Communications 2023, 2020, 2018, J. Cell Science 2021). Un autre point remarquable est la qualité de la formation et du mentorat dispensée par l'équipe avec six thèses soutenues avec au moins un article en premier auteur et l'orientation des post-doctorants vers des carrières académiques ou dans le secteur privé. Enfin, l'équipe a un niveau d'implication exceptionnel dans des activités visant à diffuser la culture scientifique auprès du jeune public (membre actif et récompensé de l'association « l'Arbre des connaissances », participation au programme apprentis-chercheurs) et vers la vulgarisation scientifique (une interview pour le journal « Pour la Science » en 2018 et rédaction d'un chapitre de livre en langue française sur les éléments transposables). L'équipe bénéficie d'un excellent niveau de financement essentiellement issu d'agences de recherche gouvernementales (ANR, Cancéropôle) ou d'associations caritatives (Fondation ARC, Ligue contre le cancer, FRM). Un point remarquable est la capacité de l'équipe à s'impliquer dans l'intégralité de l'éventail des activités de recherche avec succès et à saisir toutes les opportunités qui s'offrent à elle.

## Points faibles et risques liés au contexte

L'équipe n'est pas encore parvenue à obtenir des financements internationaux ou européens, bien qu'elle soit intégrée dans de nombreux réseaux de recherche et dans des collaborations internationales fructueuses. Le potentiel de recherche de l'équipe doit être maintenu par le recrutement de chercheurs post-doctorants ou de chercheurs statutaires. L'excellente attractivité de l'équipe est un levier essentiel pour atteindre cet objectif. L'absence de production scientifique signée par les deux directrices de recherche indique que la synergie de la fusion des deux équipes n'a pas encore pleinement porté ses fruits.

## Analyse de la trajectoire de l'équipe

La trajectoire scientifique met à profit l'expertise de l'équipe pour s'orienter vers la compréhension du rôle de l'organisation 3D des génomes dans les mécanismes de propagation des éléments transposables et la fidélité de la réparation de l'ADN. Le projet intègre parfaitement l'expertise des membres de l'équipe, ce qui devrait aboutir à une synergie au service de la qualité de la production scientifique. Un aspect original et ambitieux est d'interroger les liens entre la sénescence répliquative et la transposition des éléments transposables et les conséquences sur l'instabilité des génomes. La trajectoire inclut de poursuivre les efforts faits en termes de valorisation des recherches fondamentales vers des applications.

## RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à continuer ses excellents travaux de recherche et à saisir les opportunités scientifiques et techniques qui s'offrent à elle dans le contexte de la création de l'IRSL. Le comité recommande de tirer parti des nombreux réseaux de recherche de l'équipe et de ses collaborations internationales pour postuler à des appels d'offres européens et internationaux.

**Équipe 3 :** Mécanismes moléculaires des leucémies aiguës myéloïdes

Nom du responsable : M. Alexandre Puissant

## THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe étudie les réponses cellulaires anormales dans les leucémies aiguës myéloïdes en utilisant des stratégies d'analyse globale de criblage à grande échelle, de génomique fonctionnelle et de protéomique, appliquées à des modèles précliniques. L'équipe s'intéresse en particulier à l'impact du métabolisme cellulaire ou des mécanismes conservés de l'évolution cellulaire sur le développement de la leucémie et sur la résistance aux thérapies de première ligne ou ciblées. L'objectif global est de mieux comprendre les mécanismes de transformation cellulaire et les dépendances oncogéniques, afin de découvrir de nouvelles voies impliquées dans le développement de la leucémie et d'identifier des stratégies thérapeutiques innovantes contre des oncoprotéines difficiles à cibler.

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Sans objet.

Créée en 2017 sous forme d'une ATIP-avenir, l'équipe n'a pas été évaluée lors de la précédente évaluation.

## EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	1
Maîtres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	2
Personnels d'appui à la recherche	8
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>12</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui non permanents	0
Post-doctorants	1
Doctorants	2
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>4</b>
<b>Total personnels</b>	<b>16</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique est exceptionnelle avec des publications dans les grands journaux (Nature Med, Cancer Discovery, Nature Genet, Nature Cancer), l'obtention de financements internationaux et trois brevets déposés. Les collaborations internationales régulières et avec d'autres équipes du site témoignent de la capacité à mettre en commun les forces pour aboutir à des résultats innovants, et les membres seniors de l'équipe sont impliqués à haut niveau dans des réseaux de recherche internationaux. L'ensemble des éléments atteste d'une attractivité et insertion sociétale exceptionnelles.

## Points forts et possibilités liées au contexte

Par des approches multiomiques et fonctionnelles innovantes in vitro et in vivo, l'équipe a obtenu des résultats importants ces dernières années. La stratégie d'analyse globale va au-delà de la génomique classique avec une approche de compréhension des aspects métaboliques et épigénétiques impliqués dans la leucémogénèse des LAM et leur réponse au traitement.

Les travaux réalisés ont ainsi permis de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques, de définir de nouveaux mécanismes de transformation cellulaire ou nouvelles dépendances oncogéniques et de découvrir des vulnérabilités métaboliques qui pourraient être exploitées pour une intervention thérapeutique dans la LAM (Fenouille et al., Nature Medicine, 2017 ; Lin et al., Nature Genetics, 2020 ; Roux et al., Science Translational Medicine, 2021 ; Pardiou et al., Leukemia, 2022 ; Lin et al., Nature Cancer, 2022). L'équipe a déposé un brevet concernant le « développement de méthodes basées sur le statut génétique du MTHFR pour prédire si les patients atteints de LAM peuvent obtenir une réponse complète à une thérapie ciblée sur MYC » issus des travaux de Su et al., publiés dans Cancer Discovery en 2020, et deux autres plus récemment.

L'association de chercheurs et de médecins hématologues est une force. L'équipe possède en interne des compétences permettant de répondre aux questions qu'elle initie, et sait s'appuyer sur des collaborations internes au site ou internationales quand nécessaire. Les liens avec les réseaux de recherche clinique et groupes coopérateurs des LAM sont forts. La reconnaissance internationale est affirmée par la participation des responsables à des groupes de travail et réseaux de compétence internationaux, les financements obtenus (notamment ERC Starting Grant), les invitations à présenter leurs travaux à des congrès.

## Points faibles et risques liés au contexte

Peu de faiblesses sont identifiées. Les principaux risques relèvent d'une concurrence internationale forte s'agissant des thématiques de l'équipe, et du coût des technologies, consommables et matériels nécessaires à la recherche de l'équipe. Ces points semblent pris en compte avec des collaborations de haut niveau en place et à venir, et des financements internationaux obtenus.

## Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe propose d'étudier les caractéristiques pathologiques qui favorisent la transformation néoplasique et la soutiennent, influençant ainsi sur l'évolution de la maladie. En particulier, l'équipe souhaite élucider les mécanismes moléculaires et fonctionnels par lesquels la dynamique spatiale et temporelle contribue à la pathogénèse de la leucémie et à la diversité clonale, via la génération de modèles in vivo innovants, l'utilisation d'outils génomiques fonctionnels performants et d'outils de criblage à grande échelle.

L'ambition est de développer un projet d'envergure internationale décliné autour de trois objectifs : explorer l'influence de la dynamique spatiale et temporelle de diffusion et du vieillissement sur la progression de la LAM avec un focus sur les régulateurs métaboliques et épigénétiques ; déchiffrer l'hétérogénéité intra-tumorale et la dynamique évolutive dans la LAM, la caractérisation des clones leucémiques englobant l'hétérogénéité épigénétique et fonctionnelle (une approche translationnelle devrait compléter cette partie avec la définition de biomarqueurs et leur validation pronostique dans des cohortes de patients) ; améliorer la médecine de précision dans les LAM grâce à la plateforme RAINBOW permettant un criblage thérapeutique ex vivo à haut débit dans des conditions de niche et le profilage BH3. Les résultats expérimentaux devraient permettre d'identifier de nouvelles combinaisons médicamenteuses qui seront testées dans des protocoles cliniques au sein du groupe ALFA.

Le projet bénéficiera de l'expertise de l'équipe en génomique fonctionnelle et en méthodes de criblage in vivo, des financements acquis et à venir ainsi que de l'environnement technologique et scientifique de l'Unité et de l'Institut de Recherche / Centre de Recherche Saint-Louis.

## RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à poursuivre ses travaux de recherche innovants et ses collaborations internationales. Dans un contexte de compétition internationale, augmenter l'effectif en chercheurs titulaires et en post-doc pourrait être un objectif du prochain contrat, ainsi qu'une attention accrue à la diffusion des travaux et résultats de l'équipe vers la société civile et les associations de patients.

**Équipe 4 :** Génome et cancer

Nom du responsable : M. Jean Soulier

## THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe « Génome et Cancer » réalise un travail de recherche fondamentale d'identification d'altérations génomiques spécifiques à certaines hémopathies grâce au développement et l'utilisation de nouvelles technologies d'analyse globale du génome pour ensuite rechercher si ces altérations sont responsables en partie de la pathologie grâce au développement de modèles *in vitro* et *in vivo*. L'atout majeur de l'équipe est d'être une équipe hospitalo-universitaire ce qui lui permet de combiner des études cliniques (suivi-devenir des patients, création de cohortes, collections d'échantillons), avec de la recherche fondamentale.

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

L'équipe a accueilli les équipes les équipes « jeunes » de C. Lobry (entre 2020 et 2022) et de L. Benajiba (2020-2022) qui ont finalement fusionné en 2023

## EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	2
Maîtres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	1
Personnels d'appui à la recherche	4
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>8</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	2
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	0
Doctorants	4
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>7</b>
<b>Total personnels</b>	<b>15</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur l'équipe

La production scientifique de l'équipe est exceptionnelle avec des publications dans des journaux reconnus (Cancer Discovery, Cell Stem Cell, Blood). Les publications communes avec d'autres équipes de l'unité témoignent de la synergie de travail au sein de celle-ci. La participation des deux responsables de thématiques à des groupes de travail internationaux, les invitations à présenter leurs travaux à des congrès, la fonction d'Editeur au journal Blood, ainsi que la participation active à la société américaine d'hématologie (ASH) démontrent la reconnaissance internationale de l'équipe.

## Points forts et possibilités liées au contexte

Depuis 2017, l'équipe a produit au moins dix-neuf publications de haut rang, dont neuf ont pour dernier auteur des membres de l'équipe. Elle exerce une fonction d'éditeur au sein du journal *Blood*, et participe activement à la société américaine d'hématologie (ASH). La force de l'équipe provient de la connexion exceptionnelle entre la partie clinique qui permet un accès privilégié aux patients, la création de cohortes consistantes, le recueil presque exhaustif d'échantillons facilité par la direction du Laboratoire de Biologie Médicale de référence sur l'aplasie par le directeur d'équipe, avec la partie Recherche. Les approches de séquençage à haut débit, couplées au développement de modèles *in vitro* et *in vivo* des pathologies étudiées ont permis non seulement de découvrir de nouvelles mutations, mais d'en prouver la causalité (e.g. Gachet 2018). Dans les leucémies aiguës du lignage B, la découverte de nouvelles lésions génétiques définissant des entités précédemment non reconnues, a permis de caractériser deux nouveaux sous-groupes et d'affiner considérablement la classification de la LAL-B adulte (Passet 2019; 2022). L'équipe a montré que les mutations de TP53 observées dans les LH-ALL de l'adulte sont principalement somatiques, proviennent de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge, faisant ainsi le lien entre vieillissement, mutation de TP53 et génération d'un réservoir de cellules pré-leucémiques (Kim 2023). Ces études ont des implications cliniques extrêmement importantes pour le traitement de la leucémie, la surveillance de la maladie minimale résiduelle, le choix du traitement et la prédiction de l'issue du traitement. Concernant les syndromes d'insuffisance médullaire héréditaire (hors anémie de Fanconi), l'équipe a réalisé une avancée majeure en identifiant un nouveau panel de 26 gènes mutés (Bluteau 2018), conduisant à l'actualisation de la liste de gènes considérés comme responsables de certaines aplasies médullaires, pour conduire à une meilleure prise en charge des patients. Dans le cadre plus particulier de l'anémie de Fanconi, une étude longitudinale clinique, génomique et fonctionnelle des patients présentant une évolution clonale a permis de mettre en évidence le rôle essentiel de MDM4 qui diminue la signalisation de p53, suivi plus tard par des altérations génomiques secondaires de la leucémie myéloïde aiguë (Sebert 2023), ouvrant de nouvelles perspectives thérapeutiques en ciblant MDM4.

L'excellence de la visibilité internationale de l'équipe est démontrée par les nombreuses invitations à communiquer dans des congrès internationaux. Outre la très grande qualité de sa recherche, l'équipe a formé trois étudiants en thèse, qui ont soutenu avec au moins un papier en premier auteur et dont la qualité de travail a été reconnue par l'attribution de prix. Plusieurs membres de l'équipe enseignent à l'Université Paris-Cité de médecine, ce qui renforce l'attractivité de l'équipe pour recruter les étudiants. L'excellence de l'équipe est aussi démontrée par sa capacité à obtenir des financements nationaux et internationaux très compétitifs.

## Points faibles et risques liés au contexte

La qualité de la recherche doit continuer à être soutenue par le recrutement de chercheurs, même s'il est noté l'arrivée d'un chercheur CNRS (C. Antoniewski).

## Analyse de la trajectoire de l'équipe

La trajectoire scientifique vise à continuer d'élucider les mécanismes biologiques du développement, de la progression et de la rechute de la leucémie. L'équipe continuera de bénéficier des cohortes et échantillons provenant à la fois de St-Louis -mais aussi plus généralement de France- des bio-banques longitudinales et des annotations de haute qualité afin d'identifier les mécanismes à l'origine de la transformation des cellules leucémiques. Leur modélisation *in vitro* et *in vivo* permettra de prouver leur causalité et de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le projet d'analyse de l'importance des rétro-éléments mobiles comme source d'instabilité du génome pouvant mener à la transformation des cellules leucémiques, démontre la volonté de collaborations actives notamment avec l'équipe d'E. Fabre et P. Lesage.

## RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à continuer ses excellents travaux de recherche et à renforcer l'effectif de ses chercheurs puisque la charge administrative du futur directeur de l'IRSL risque d'affecter son implication dans les différents axes de recherche de son laboratoire.

**Équipe 5 :** Pathologie moléculaire

Nom du responsable : M. Hugues De Thé  
Hugues de The

## THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

L'équipe 'Pathologie moléculaire' travaille depuis de longues années sur la physiopathologie de la leucémie promyélocytaire, sur le gène de fusion PML:RARA à l'origine de cette maladie et sur les mécanismes qui sous-tendent la réponse des patients aux traitements (arsenic et acide rétinoïque) utilisés en clinique. Grâce à des approches moléculaire, cellulaire et fonctionnelle, et plus récemment de biophysique, l'équipe a récemment exploré plus particulièrement les fonctions de la protéine PML, son rôle de protéine échafaudage dans l'assemblage des corps nucléaires PML, dans le couplage sumoylation/ubiquitination/dégradation des protéines médié par PML et dans la réponse au stress cellulaire. L'équipe a exploré la sensibilité à l'Actinomycine D dans les LAM à NPM muté via un mécanisme impliquant les PML nuclear bodies. L'équipe associe recherche fondamentale et translationnelle et est localisée sur deux sites (Hôpital Saint-Louis et Collège de France).

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Améliorer le transfert vers l'industrie : l'équipe a mis en place des collaborations avec des partenaires industriels (Syros, Genentech) et plusieurs brevets ont été déposés. De plus, M. Hugues de Thé a été le vice-Président fondateur de l'Institut Carnot OPALÉ, un consortium dédié à développer les interactions industrielles avec les hôpitaux et unités de recherche travaillant sur les leucémies aiguës.

## EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	2
Maîtres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	5
Personnels d'appui à la recherche	2
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>10</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	0
Personnels d'appui non permanents	1
Post-doctorants	1
Doctorants	3
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>5</b>
<b>Total personnels</b>	<b>15</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe a une production scientifique exceptionnelle avec des articles originaux dans des journaux à très haute visibilité (Cancer Discovery, Blood, J Exp Med...) en premier et/ou dernier auteur et en étant invitée à écrire des revues dans des journaux qui font référence (Cancer Cell, Nat Rev Cancer, Blood). L'attractivité de l'équipe est exceptionnelle ; le chef d'équipe est très régulièrement invité à des conférences internationales de référence (EMBO, FASEB, EHA, ESH, AACR, EACR, CSH Asia...) et est financé pour la deuxième fois par un ERC Advanced Grant. Il est également président du conseil scientifique de la Fondation



Bettencourt-Schueller, membre de la National Academy of Medicine (USA) et de l'Académie royale de médecine de Belgique et a reçu le prix Sjöberg de l'Académie royale de Suède en 2018. Ces éléments attestent de la reconnaissance internationale de l'équipe. L'engagement sociétal est exceptionnel. L'appréciation globale de l'équipe est jugée exceptionnelle.

## Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe a publié, depuis 2017, 45 publications originales dans des revues à très fort impact et plusieurs revues de premier plan (Cancer Discovery, Blood, J Exp Med, Cancer Cell, Nat Rev Cancer, Blood...) avec, dans plus de la moitié des cas, un membre de l'équipe en premier et/ou dernier auteur.

Parmi ses contributions récentes majeures, l'équipe a démontré que l'actinomycine D (ActD, inhibiteur de l'ARN-polymérase I) induit des rémissions complètes dans les leucémies aiguës myéloïdes avec un gène *NPM1* muté (*NPM1c*) et que *NPM1c* affecte la biogenèse mitochondriale et les corps nucléaires PML. Le double ciblage des mitochondries par l'ActD et un anti-bcl2 potentialise fortement leurs activités anti-leucémiques in vivo (Cancer Disc. 2021).

Concernant les fonctions de PML, l'équipe a fait de remarquables avancées en démontrant que cette protéine contribue au contrôle de la sumoylation basale et induite des protéines par l'arsenic et a identifié plusieurs substrats dont le complexe Kap1/SETDB1 (Tessier, Nat Com 2022). Elle a également mis en évidence que, dans les syndromes myéloprolifératifs ayant une mutation de Jak2, l'arsenic augmente considérablement les effets anti-leucémiques des interférons d'une manière dépendante de Pml (Dagher, J Exp Med, 2021). En bénéficiant de la structure du domaine de liaison à l'arsenic de la PML obtenue par des collaborateurs, l'équipe a cartographié les cystéines impliquées dans la biogenèse des corps nucléaires et la sensibilité aux ROS ouvrant de nouvelles perspectives pour le ciblage de PML par l'arsenic (Cancer Disc. 2023).

En termes de financements, l'équipe est fortement soutenue par des contrats européens à très haute visibilité (2 ERC Advanced grants) ainsi que des financements INCA (PLBIO), LABEX et ANR.

L'équipe a une remarquable visibilité avec de très nombreuses sollicitations à des congrès internationaux, des collaborations internationales, dont la participation à un laboratoire international avec l'hôpital de Runjin, Chine.

Grâce à l'implication de la co-directrice de l'équipe (V. Lallemand-Breitenbach), l'équipe est également très impliquée dans une association de scientifiques "L'Arbre des Connaissances" permettant de promouvoir la science auprès des plus jeunes. VLB est fréquemment invitée à des débats avec des publics non scientifiques et le grand public. De plus, certaines conférences du Collège de France dont fait partie H. de Thé sont destinées aux lycéens.

Suivant les recommandations de la précédente évaluation, l'équipe a renforcé ses relations avec le monde socio-économique en mettant en place des collaborations avec Syros et Genentech et en déposant plusieurs brevets. Le chef d'équipe a été le vice-président fondateur d'OPALE, un institut Carnot focalisé sur les leucémies aiguës.

## Points faibles et risques liés au contexte

Il n'y a pas de faiblesses majeures identifiées. L'équipe pourrait cependant mettre en place des collaborations avec d'autres équipes de l'unité et poursuivre la valorisation de ses découvertes vers des essais cliniques.

## Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe va poursuivre sa trajectoire de recherche historique sur l'étude des leucémies aiguës. Elle développera 3 axes de recherche explorant le rôle de RARA et des rétinoïdes dans la leucémie myéloïde aiguë, sur les fonctions de PML et son rôle dans la réponse à la chimiothérapie, et sur la réponse des leucémies aiguës aux chimiothérapies. L'équipe va tenter de mieux comprendre les mécanismes de transformation cellulaire et de sensibilité aux rétinoïdes médiée par la surexpression de RARA dans certaines leucémies aiguës myéloïdes. Elle a lancé également d'un programme translationnel (DYNAEMICS) pour collecter prospectivement des échantillons de sang de patients leucémiques et réaliser des études transcriptomiques en cellules uniques dès les premières heures de la chimiothérapie. Des premiers résultats intéressants ont été obtenus. Grâce à une série d'allèles knock-in de Pml, l'équipe va explorer la fonction in vivo des corps nucléaires PML dans différentes fonctions de stress et étudier son rôle dans la réponse thérapeutique dans différents modèles de leucémie myéloïde aiguë et poursuivra ses études sur les fonctions de PML sur les mitochondries et la régulation de la conjugaison SUMO induite par la PML.

## RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à continuer ses remarquables travaux de recherche et à renforcer ses collaborations avec les industriels.

**Équipe 6 :** Identification et ciblage des régulateurs extrinsèques et épigénétiques des hémopathies myéloïdes

Nom du responsable : Mme Lina Benajiba et M. Camille Lobry

## THÉMATIQUES DE L'ÉQUIPE

La co-direction de l'équipe créée en janvier 2023, est assurée par une médecin-chercheur Mme Lina Benajiba (MCU-PH) (programme ATIP/AVENIR 2022) et un scientifique M. Camille Lobry (DR2 INSERM). Chacun dirigeait un groupe émergent dans l'équipe de Jean Soulier entre juillet 2020 et décembre 2022. Durant cette période, le groupe de Lina Benajiba s'intéressait plus particulièrement au microenvironnement de la Leucémie aiguë Myéloïde (LAM) et aux néoplasies myéloprolifératives. L'intérêt principal du groupe de Camille Lobry concernait la compréhension du rôle des dé-régulations épigénétiques et micro-environnementales dans la leucémogénèse. Les deux thématiques sont complémentaires et très translationnelles.

## PRISE EN COMPTE DES RECOMMANDATIONS DU PRÉCÉDENT RAPPORT

Les recommandations du précédent rapport ne concernaient pas directement cette équipe dont les deux parties étaient intégrées dans l'équipe de Jean Soulier.

## EFFECTIFS DE L'ÉQUIPE : en personnes physiques au 31/12/2022

Catégories de personnel	Effectifs
Professeurs et assimilés	1
Maîtres de conférences et assimilés	0
Directeurs de recherche et assimilés	1
Chargés de recherche et assimilés	0
Personnels d'appui à la recherche	0
<b>Sous-total personnels permanents en activité</b>	<b>2</b>
Enseignants-chercheurs et chercheurs non permanents et assimilés	1
Personnels d'appui non permanents	3
Post-doctorants	0
Doctorants	5
<b>Sous-total personnels non permanents en activité</b>	<b>9</b>
<b>Total personnels</b>	<b>11</b>

## ÉVALUATION

### Appréciation générale sur l'équipe

L'équipe a été créée à partir du premier janvier 2023 et émane d'une équipe en émergence accueillie au sein de l'équipe de Jean Soulier. La composition de l'équipe est équilibrée entre scientifiques, médecins-chercheurs et bioinformaticiens dont trois ont une HDR. Depuis 2020, les deux groupes ont continué à avoir un excellent niveau de publications avec 24 articles originaux dont certains de très haut niveau (Blood, Cancer Discovery, Nat Cancer, ...), et sept signés en premier et/ou dernier auteur par un membre de l'équipe. Les deux chefs d'équipe ont été lauréats d'un programme ATIP-AVENIR et ont régulièrement obtenu des financements nationaux ou internationaux pour leurs programmes de recherches. La production scientifique des deux chefs d'équipe est exceptionnelle et, en ce sens, les perspectives globales de l'équipe et son potentiel apparaissent exceptionnels.

## Points forts et possibilités liées au contexte

L'équipe 6 fait partie de l'Institut du Cancer AP-HP. Nord/UPC. La composition de l'équipe est équilibrée entre scientifiques, médecins-chercheurs et bioinformaticiens dont trois ont une HDR. Chacun des deux co-directeurs amène des compétences méthodologiques et techniques de très haut niveau avec notamment des approches omiques sur cellule unique et des outils de criblage à grande échelle appliqués à des modèles in vitro et in vivo. Ce type de criblage a permis d'identifier de nouvelles voies de signalisation dans la leucémie aiguë mégacaryoblastique (AMKL), une leucémie myéloïde pédiatrique agressive de mauvais pronostic reposant sur la fusion ETO2-GLIS2., dont l'inhibition ouvre la voie à de nouvelles thérapies efficaces (*Science Adv*, 2022). Les co-directeurs sont PI d'une douzaine de contrats depuis 2022, nationaux, internationaux, d'associations ou de collectivités territoriales (INCa PLBIO20-074, THEMA IHU, ...) ce qui a permis de faire aboutir des projets ambitieux et dont les résultats ont été validés par des publications de haut niveau (*Cancer Discov*, 2020 ; *Blood*, 2021 ; *Sci Trans Med*, 2021 ; *Leukemia*, 2022 ; *ScienceAdv.*, 2022). L'équipe a une forte capacité à valoriser ses résultats avec 1 brevet de C.Lobry (traitement des lésions hyperpigmentées cutanées par les bioflavonoïdes) et 1 brevet de L.Benajiba en rédaction avec INSERM Transferts (combinaison thérapeutique pour augmenter l'efficacité de l'immunothérapie dans les tumeurs solides). Ils ont également développé un logiciel « PitViper » permettant d'intégrer les résultats de criblage et la méta-analyse et qui a pour vocation d'être mis à la disposition de la communauté scientifique. La visibilité internationale de l'équipe émergente est attestée par des invitations régulières dans des congrès internationaux dans le domaine (EMBO Cancer Cell Signalling 2020, 2022 ; EMBO SUMO 2023 ; FASEB Nuclear Bodies 2022, EHA Molecular Hematopoiesis Conference 2022). L'équipe a également une très forte capacité de formation avec trois thèses soutenues et cinq en cours. L'équipe a aussi une forte implication dans différentes responsabilités locales ou nationales académiques et industrielles. Deux membres de l'équipe (Lina Benajiba et Emmanuel Raffoux) ont également des responsabilités dans le nouveau projet IHU3 THEMA-2. C Lobry est membre de Comités scientifiques (CSS2 Inserm et ARC), du comité SI Recherche qui conseille la direction de l'INSERM sur la gestion des données et les politiques. Il est aussi membre du conseil scientifique de la startup Adlin science (développement de solutions numériques pour gérer et intégrer des données à grande échelle issues d'études biologiques et médicales).

## Points faibles et risques liés au contexte

L'équipe étant en émergence, on peut noter un nombre de personnel statutaire d'appui à la recherche limité et l'absence de chercheurs permanents Inserm ou CNRS.

## Analyse de la trajectoire de l'équipe

L'équipe est soutenue par le programme ATIP-Avenir 2023 et un ERC Starting grant 2024. L'intérêt principal de l'équipe est de comprendre comment les dé-régulations épigénétiques et micro-environnementales sont impliquées dans la leucémogénèse. Les projets sont ainsi la continuité des résultats déjà publiés et concernent des questions allant de la recherche fondamentale à la recherche appliquée avec comme ambition d'identifier et de valider des traitements thérapeutiques innovants pour améliorer le pronostic des patients atteints de LAM. L'équipe envisage fortement le transfert de résultats vers la clinique en mettant à profit la collaboration avec le service de développement précoce de médicaments de l'hôpital Saint-Louis. La mise en place de modèles murins humanisés très sophistiqués sera facilitée par la nouvelle animalerie du centre.

## RECOMMANDATIONS À L'ÉQUIPE

Le comité encourage l'équipe à rapidement mettre en place les éléments de synergie entre les thématiques des deux groupes. Le comité recommande également de penser à une stratégie de recrutement de Postdoctorant et/ou de jeunes chercheurs permanents.

## DÉROULEMENT DES ENTRETIENS

### DATE

**Début :** 16 janvier 2024 à 09h00

**Fin :** 16 janvier 2024 à 17h00

**Entretiens réalisés : en distanciel**

### PROGRAMME DES ENTRETIENS

#### **GenCellDis 16 January 2024 – Visio-Conférence-PROGRAMME**

Directeur : Jean Soulier, PUPH

Directeur Adjoint : Emmanuelle Fabre, DR1 CNRS

Conseiller Scientifique Hcéres : Pr Cyrille COLIN

Tutelles : UPC, Inserm, CNRS, Collège de France

Mardi 16 Janvier 2024

- **8:30-8:40** Règlement intérieur du Hcéres par C. COLIN (5 mn)
  - Présentation du Comité par son président (5mn)
  - *Séance publique (tous les membres de l'unité)*
- **8:45-9:35** Présentation scientifique et administrative de l'unité (50 mn)
  - 30 min présentation (20 min passé, 10 min trajectoire)
  - + 20 min discussion avec Jean Soulier
  - *Séance publique (tous les membres de l'unité)*
- **9:40-10:15** Présentations scientifiques par les chefs d'équipe
  - 15 min présentation
  - 15 min discussion
  - *(En présence des membres de l'équipe)*
  - 5 min en huis clos
  - *(Uniquement chef d'équipe en présence du comité)*
  - (Soit 35 min par équipe au total)
- **9:40-10:15:** Team 1 (Ali Amara) (total 35 min)
- **10:20-10:30** Pause (10mn)
- **10:30-12:15**
  - **10:30-11:05** Team 2 (Pascale Lesage/Emmanuelle Fabre) (35 min)
  - **11:05-11:40** Team 3 (Alexandre Puissant) (35 min)
  - **11:40-12:15** Team 4 (Jean Soulier) (35 min)
- **12:15-12:45** Débriefing du comité (35 mn)
  - *Réunion à huis clos*
- **12:45-13:30** Pause (45 min)
- **13:30-14:25**
  - **13:30-14:05** Team 5 (Hugues de Thé) (35 min)

- **14:05-14:25** Team 6 (Lina Benajiba/Camille Lobry, ATIP-Avenir) (20 min - 10 + 10)

**14:30-15 :00** Rencontres simultanées en trois groupes parallèles d'experts du comité

- Rencontre avec les ITA (30 mn)
- *En l'absence de tout personnel d'encadrement (directeur, chefs d'équipe)*

**14:30-15 :00**

- Rencontre avec les chercheurs (30 mn)
- *En l'absence de tout personnel d'encadrement (directeur, chefs d'équipe)*

**14:30-15 :00**

- Rencontre avec les post-docs et les étudiants (30 mn)
- *En l'absence de tout personnel d'encadrement (directeur, chefs d'équipe)*

**15:05-15:50** Rencontre collective avec les représentants des établissements (45 mn)

- *Réunion à huis clos*

**15:55-16:15** Pause (20 min)

**16:15-16:30** Rencontre avec le directeur et les chefs d'équipe de l'unité (15 mn)

- *Réunion à huis clos*

**16:30-17:30** Débriefing du comité

- *Réunion à huis clos*

## OBSERVATIONS GÉNÉRALES DES TUTELLES

Le Président

Paris, le 28 mars 2024

HCERES  
2 rue Albert Einstein  
75013 Paris

**Objet : Rapport d'évaluation de l'unité DER-PUR250024170 - GenCellDis - Génomes, biologie cellulaire et thérapeutiques.**

Madame, Monsieur,

L'université Paris Cité (UPCité) a pris connaissance du rapport d'évaluation de l'Unité de Recherche **GenCellDis - Génomes, biologie cellulaire et thérapeutiques**. Ce rapport a été lu par la direction de l'unité, qui a noté des erreurs factuelles (cf courriers joints), par le vice-doyen Recherche et le doyen de la Faculté de Santé d'UPCité, par la vice-présidente Recherche d'UPCité et par moi-même. L'ensemble des acteurs UPCité remercie le comité pour son travail d'évaluation.

**Présidence**

**Référence**

Pr/DGDRIVE/2023

**Affaire suivie par**  
Christine Debydeal -  
DGDRIVE

**Adresse**

85 boulevard St-Germain  
75006 - Paris

[www.u-paris.fr](http://www.u-paris.fr)

Le doyen de la Faculté de Santé et moi-même souhaitons souligner que l'UMR Génomes, biologie cellulaire et thérapeutique (GenCellDis), constituée de 6 équipes, est une unité de recherche translationnelle allant de la recherche fondamentale à la recherche clinique ciblée sur l'hématologie (leucémies), l'épigénétique et la virologie et ayant une excellente visibilité internationale. L'unité est sous la quadruple tutelle d'UPCité, de l'INSERM, du CNRS et du Collège de France. En terme hospitalier elle est adossée à l'hôpital Saint-Louis. Dans le futur, elle constituera un des éléments majeurs du futur centre de recherche IRSL, nouvelle UMR unique du site Saint-Louis. Cette fusion d'unités, accompagnées de vraies restructurations des équipes constituantes, a été accompagnée par l'ensemble des tutelles après avis d'un Scientific Advisory Board international. Cette évolution augmentera la lisibilité et la visibilité de la recherche sur le site de Saint-Louis en particulier et de façon plus générale au sein de la Faculté de santé et de l'université.

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

Édouard Kaminski





*Jean Soulier, MD-PhD, Research Unit Director  
INSERM U944 / CNRS UMR 7212  
“Genomes & Cell Biology of Diseases” GenCellDis  
Institut de Recherche Saint-Louis - Université de Paris  
Hôpital Saint-Louis, Paris, France*

Paris, le 25 Mars 2024

Objet : Observations de portée générale de l'Unité GenCellDis sur le rapport d'évaluation proposé par l'HCERES

L'Unité GenCellDis remercie le comité de visite, sa présidente et l'ensemble des experts ainsi que le délégué scientifique pour cette évaluation précise et globalement très positive des activités de recherche de l'unité.

L'unité confirme le point faible, largement signalé dans le rapport, d'un appui administratif et technique insuffisant (PAR) en soutien des activités de l'unité.

Un nombre minime d'erreurs factuelles ont été notées dans un document joint, appelant à des corrections.

En conclusion, l'unité est d'accord et satisfaite avec les termes du rapport et prend bonne note des recommandations.

Professeur Jean Soulier, DU



Les rapports d'évaluation du Hcéres  
sont consultables en ligne : [www.hceres.fr](http://www.hceres.fr)

Évaluation des universités et des écoles  
Évaluation des unités de recherche  
Évaluation des formations  
Évaluation des organismes nationaux de recherche  
Évaluation et accréditation internationales



2 rue Albert Einstein  
75013 Paris, France  
T.33 (0)1 55 55 60 10

[hceres.fr](http://hceres.fr)

 [@Hceres\\_](https://twitter.com/Hceres_)

 [Hcéres](https://www.youtube.com/Hceres)