

GénoPole Toulouse



Genotoul  
GENOPOLE TOULOUSE

FAITS MARQUANTS  
**2019**

Un réseau de compétences et de plateformes de recherche  
en sciences du vivant



Mesdames, Messieurs,  
Chers Collègues, chers Amis,

Les années se suivent et se ressemblent... mais pas complètement.

Voici une nouvelle édition de quelques faits qui ont, parmi beaucoup d'autres, contribué à la reconnaissance des technologies, savoir-faire et compétences des personnels impliqués sur les différentes plateformes du réseau. Lisez et découvrez quelques avancées scientifiques qui ont été réalisées grâce à ce formidable outil collectif que constitue le réseau des plateformes toulousaines en biologie.

Emparez-vous des techniques, rencontrez les personnels et soumettez-leur vos questions et interrogations, ils sauront y répondre. Découvrez les personnels des plateformes dont la reconnaissance s'est concrétisée au niveau national par une récompense. Félicitations aux heureux lauréats.

De manière concertée, Génotoul et tous les acteurs impliqués se sont attelés au cours de l'année 2019 à :

■ **développer l'offre technologique, ceci principalement via deux actions :**

- en répondant à l'appel d'offres des plateformes régionales de recherche et d'innovation, ce qui a abouti au financement de trois projets : Biofilm-Bactérie-Cellule unique (associant TRI, pour un budget total de 708 k€), SeqOcIn (associant GeT et Bioinfo, pour un budget total de 6 M€) et OCTOPUS (associant MetaToul et TRI, pour un budget total de 3,695 M€).
- en organisant la réflexion et la priorisation des demandes du CPER, vaste chantier dont on espère voir les fruits au bénéfice de tous au cours de l'année 2020.

■ **à faire vivre le GIS, en soutenant comme les années précédentes :**

- l'organisation par les plateformes de différentes journées et colloques.
- la communication et les échanges entre personnels.
- le renouvellement de l'appel d'offres « inter-plateformes » à travers le recrutement d'un M2 et son environnement financier. Deux projets ont été mis en œuvre en 2019 qui associent :
  - CRBh et Sociétal sur « *Analyse pratique des conséquences de la loi Jardé et de ses textes d'application pour les activités des biobanques de recherche en santé qualifiées de recherches impliquant la personne humaine* ».
  - TRI et TPMP sur « *Mise en place du phénotypage automatique "Robot-Racine" : pilotage, acquisition et analyses des images* ».

■ **à soutenir le personnel, en organisant et finançant :**

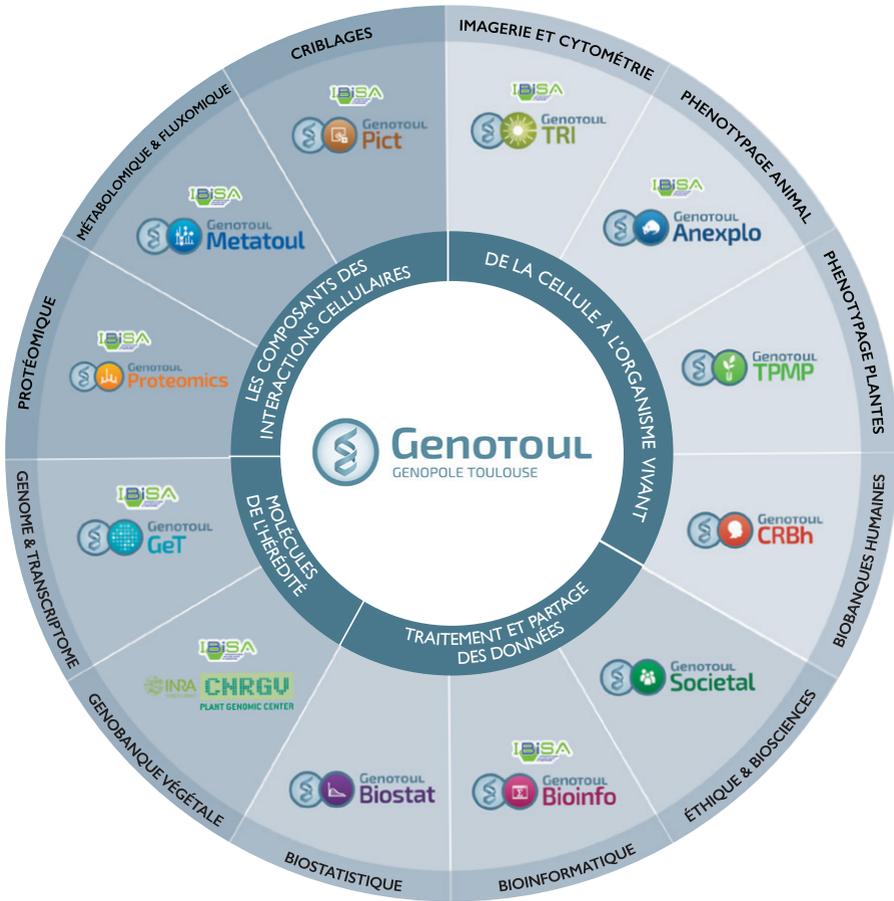
- la « formation à la pédagogie » de 23 personnes, répartie en trois sessions de deux jours chacune.
- la possibilité de soutien de personnels pour présentation à un congrès.
- la possibilité de soutien pour acquérir des compétences auprès d'une plateforme française ou européenne hors Génotoul.

L'année 2020 s'annonce comme une année de transition. L'administrateur quittera ses fonctions en février et le directeur en septembre. À cette occasion, je tiens à remercier Sébastien Kandel qui a au cours des trois années passées, mis ses compétences, son dévouement et sa gentillesse au service du collectif. Je lui souhaite le meilleur dans ses nouvelles fonctions.

Je ne peux qu'espérer que chacun sache s'engager pour que le dynamisme du réseau perdure. C'est le vœu que je fais pour cette nouvelle année qui démarre.

Luc Pénicaud  
Directeur du GIS Génotoul

## Un réseau de plateformes en sciences du vivant



**IBISA** Gis - Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie



# 10 000 m<sup>2</sup> mobilisés sur les différents sites

## 239

**projets**

en partenariat nationaux,  
européens, internationaux

## 50

**projets**

collaboratifs  
avec des entreprises

## 756

**projets**

nationaux en prestation



## 340

 agents mobilisés  
représentant  
**250** ETP

## + de 13 M€

de ressources  
hors salaires permanents

### Nos plateformes sont investies dans des :

#### Infrastructures nationales

- Biobanques
- CELPHEDIA
- ChemBioFrance
- F-CRIN
- France Génomique
- IBISBA
- Institut Français de BioInformatique
- ISC INRA
- MetaboHub
- PROFI

#### Infrastructure européenne

- EIT Health France

#### Démonstrateur

- Toulouse White Biotechnology

#### Equipex

- ANINFIMIP

### Toutes sont ouvertes

vers le monde de l'industrie

Formations dispensées par les plateformes :

## 1361

 personnes formées  
(public-privé)

**Interventions** dans les :

- masters,
- écoles doctorales,
- écoles d'ingénieurs.

En France comme à l'étranger

## 232

**articles scientifiques**

publiés dans des revues avec comité  
de lecture

Un fort soutien de l'État, de la Région Occitanie, de l'Europe

## Apporter la technologie et l'expertise pour susciter de nouvelles idées

L'équipe GeT compte aujourd'hui 44 personnes affectées sur 4 sites : GeT-PlaGe, GeT-Biopuces, GeT-TriX et GeT-Santé.

### Une intégration plus forte en 2019 des sites GeT liés à l'INRA

Dans le cadre d'une politique de structuration plus forte de ses plateformes, l'INRA a lancé une campagne de reconnaissance de ses plateformes analytiques, à laquelle les sites GeT liés à l'INRA (GeT-PlaGe, GeT-TriX & GeT-Biopuces) ont répondu par un dossier commun. À l'issue du process, GeT a été labellisé par l'INRA en tant qu'Infrastructure Scientifique Collective (ISC), avec en particulier la volonté d'une coordination opérationnelle plus forte de l'activité des sites. Cela se concrétise par exemple sur le séquençage Illumina par la mise en place :

1. sur GeT-Biopuces d'un service rapide de séquençage de génomes bactériens,
2. sur GeT-TriX du séquençage d'ARN non codants, et notamment de miARN.

Des librairies Illumina pourront être produites sur les sites GeT-TriX et GeT-Biopuces et séquencées localement (sous réserve de l'obtention de crédits d'équipement demandés) à petite ou moyenne échelle, ou sur les instruments à plus grosse capacité présents sur GeT-PlaGe.

### SeqOcln : Un projet majeur pour l'acquisition d'expertise avancée sur l'utilisation des technologies de séquençage de longs fragments de molécules uniques

Le projet SeqOcln copiloté par les plateformes GeT et Bioinfo de Génotoul, rassemble autour des équipes plateformes des chercheurs de 4 unités de recherche INRA, et de 15 partenaires privés regroupant 25 entreprises. Il dispose de financements FEDER et privés de 5,5 M€ sur 2019-21. L'objectif du projet est d'acquérir une expertise avancée dans l'utilisation des technologies de séquençage de longues molécules uniques pour une meilleure connaissance du génome, de l'épigénome et du métagénome, en complément des technologies courts fragments classiques proposées par Illumina.

### Responsable scientifique :

Denis Milan

### Responsables sites :

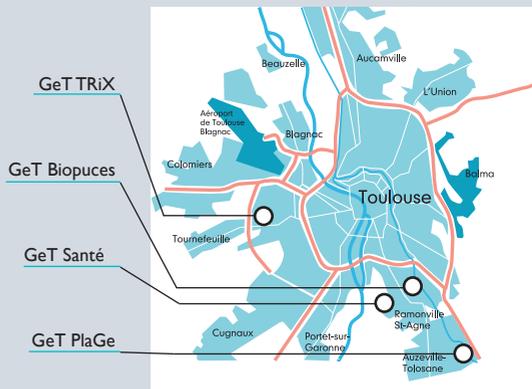
Cécile Donnadiou, Emeline Lhuillier,  
Yannick Lippi, Marie-Ange Teste

**Contact :** [get@genotoul.fr](mailto:get@genotoul.fr)

**Site web :** <http://get.genotoul.fr/>

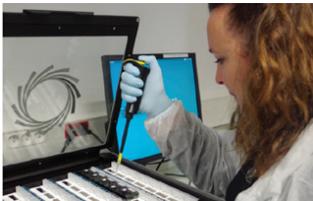
 @Get\_Genotoul

### Localisation des équipements



Le fait marquant technologique :

## La maîtrise des « Long Reads » pour l'assemblage de génomes de novo



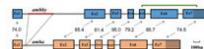
Les technologies de séquençage de courts fragments permettent de séquencer les génomes pour quelques milliers d'euros. Toutefois, la présence de séquences répétées de grande taille empêche de réaliser un assemblage complet du génome. Pour surmonter ces problèmes, il convient de produire des lectures d'une taille supérieure à la taille des séquences répétées, permettant ainsi de disposer de lectures reliant les séquences uniques présentes de part et d'autre de ces séquences répétées et permettant l'assemblage.

Différents instruments présents sur la plateforme GeT existent pour la production de séquences longues :

- **Pacific Biosciences** avec le séquenceur RSII, puis dès janvier 2020 Sequel II
- **Oxford Nanopore** avec les séquenceurs Gridion (moyen débit) et Promethion (haut débit)
- **10 X Genomics** avec le Chromium, permettant de marquer d'un même code-barre ADN des courts fragments issus d'une même longue molécule. Ces courts fragments étant ensuite séquencés sur Illumina.

En fonction de la complexité des génomes à séquencer, tout ou partie de cette palette de technologies peut être mobilisée. En 2019 GeT a ainsi produit la séquence de référence de différentes espèces :

- La combinaison de données **Pacific Biosciences** et de données produites sur **10X / Illumina** a permis de séquencer le porte greffe *Vitis Viperia* « Gloire de Montpellier ». La comparaison de cette séquence avec la séquence de la vigne *Vitis vinifera*, contribuera à comprendre les bases génétiques de la résistance à certains pathogènes (Scientific data, 2019, <https://doi.org/10.1038/s41597-019-0133-3>).
- La combinaison **Oxford Nanopore + Illumina** (pour corriger les erreurs ponctuelles) a permis la production d'une séquence de référence du génome du brochet, et d'identifier le déterminant du sexe de cette espèce, correspondant à une copie transloquée et mutée du gène codant pour une hormone anti-mullerienne (Plos Genetics, 2019, <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008013>).
- La combinaison **Oxford Nanopore + 10X / Illumina +** approche séquençage **Illumina** de librairies **HiC** (pour identifier des contigs proches sur un même chromosome) a permis de produire un assemblage de très haute qualité couvrant 98,8 % du génome de la perche jaune. Là aussi la séquence a permis d'identifier le déterminant majeur du sexe de cette espèce, correspondant à une copie transloquée et mutée du récepteur d'une hormone anti-mullerienne (bioRxiv, 2019, <https://doi.org/10.1101/717397>).



# SeqOcIn



Pour aller plus loin dans la maîtrise avancée de ces technologies longs fragments, conjointement avec la plateforme Bioinfo Génoutoul, GeT mène sur la période 2019-21 le projet SeqOcIn, financé par le FEDER Occitanie et 15 entreprises (voir page précédente).

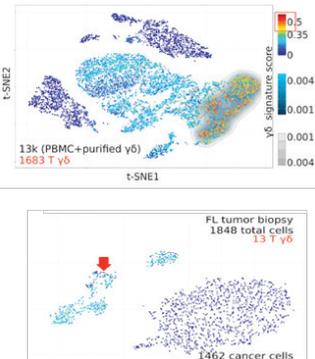
Le fait marquant scientifique :

## Étude des lymphocytes T $\gamma\delta$ humains par analyse transcriptomique single cell

Les lymphocytes T $\gamma\delta$  sont des cellules immunitaires très minoritaires (~1%) dans le sang humain, mais qui peuvent infiltrer les tumeurs pour tuer les cellules cancéreuses. Leur présence au sein d'une tumeur étant donc critique pour l'évolution de la maladie, il est important de pouvoir les quantifier spécifiquement. Cependant, leur rareté et leur forte ressemblance transcriptomique aux lymphocytes classiques (TC $\delta$ 4, TC $\delta$ 8, NK) avait jusqu'ici empêché toute quantification fiable par ces technologies. Il était donc essentiel de mettre au point l'identification formelle des lymphocytes T $\gamma\delta$  humains par transcriptomique à l'échelle de la cellule unique (single cell RNAseq ou scRNAseq) pour améliorer notre connaissance de ces cellules et contribuer au développement des immunothérapies anticancéreuses. Les résultats de cette étude pilotée par l'équipe de Jean-Jacques Fournié ont établi la référence internationale du domaine et ont été intégrés au Human Cell Atlas.

### Étude du transcriptome sur cellules uniques grâce au Chromium puis au séquençage Illumina

Le Chromium de 10X Genomics permet d'isoler des cellules uniques au sein d'une gouttelette d'huile, en présence d'une bille porteuse de nombreuses copies d'un même code barre ADN. Après lyse cellulaire, tous les ARNm présents au sein d'une même cellule unique sont alors marqués par un même code barre (3 M de codes différents). Après reverse transcription et éclatement de la goutte d'huile, l'ensemble des cDNA sont récupérés puis séquencés sur séquenceur Illumina. Le niveau de transcription de tous les gènes exprimés dans chaque cellule peut alors être déterminé.



Ces travaux ont permis de caractériser le transcriptome de sous-populations purifiées (TCRV $\delta$ 1 et TCRV $\delta$ 2) de lymphocytes T $\gamma\delta$  du sang humain, et de mettre en évidence leur signature d'expression commune, ainsi que les ressemblances et différences par rapport à d'autres types cellulaires proches. Ces profils spécifiques ont ensuite permis la quantification précise de ces deux types de lymphocytes T $\gamma\delta$  dans différentes tumeurs, même quand ils sont très rares. Enfin, le parallélisme des trajectoires de vieillissement de ces 2 sous-populations révèle leur biologie commune, et a permis d'identifier le stade de maturité de leur potentiel anticancéreux.

Cette étude à laquelle ont collaboré des ingénieurs des sites GeT-Santé, GeT-Biopuces et GeT-PlaGe montre tout l'intérêt et le potentiel de l'étude du transcriptome sur cellules uniques pour la connaissance de la biologie de types cellulaires rares et complexes.

## PUBLICATION

- Pizzolato et al., Single-cell RNA sequencing unveils the shared and the distinct cytotoxic hallmarks of human TCRV $\delta$ 1 and TCRV $\delta$ 2  $\gamma\delta$  T lymphocytes, *PNAS*, 2019, <https://doi.org/10.1073/pnas.1818488116>

# Des solutions innovantes pour mieux comprendre la structure des génomes des plantes



**Le Centre National de Ressources Génomiques Végétales (CNRGV)** est une infrastructure nationale spécialisée dans l'appui aux projets de recherche en génomique. Le CNRGV propose à la fois des ressources et des solutions innovantes pour l'étude des génomes complexes de plantes. Ses multiples contributions sont reconnues au niveau international.

**Plus de 50 millions d'échantillons sont disponibles au CNRGV**  
 470 banques génomiques, correspondant à différents génotypes de 40 espèces de plantes modèles et cultivées.

## Changement de direction depuis Août 2019.

Hélène Bergès qui dirigeait le CNRGV depuis sa création en 2004 s'est envolée vers de nouveaux horizons. Durant 15 années à la tête de cette structure, Hélène Bergès a constamment impulsé son esprit d'initiative et sa volonté d'innover. Elle a été à l'origine des nombreuses collaborations qui ont permis au CNRGV d'acquérir une reconnaissance internationale.

Aujourd'hui la gouvernance du CNRGV est assurée par une direction collégiale, composée de Arnaud Bellec, Sonia Vautrin, Laetitia Lançon et Stéphane Cauet.



## Laetitia Lançon reçoit le laurier « Appui à la recherche 2019 » de l'Inra.

Assistante de direction depuis la création de l'unité en 2004, elle est à l'origine de l'architecture administrative, financière et juridique du CNRGV. Laetitia s'est vue décernée par l'INRA en novembre 2019, le laurier « Appui à la recherche » récompensant l'excellence de son travail et son implication constante dans ses missions.

## Responsables scientifiques :

Sonia Vautrin - Arnaud Bellec

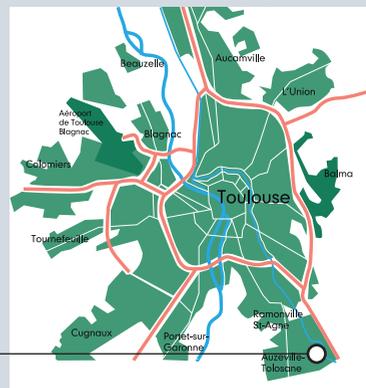
**Contact :** [infocnrgv@toulouse.inrae.fr](mailto:infocnrgv@toulouse.inrae.fr)

**Site web :** <http://cnrgv.toulouse.inrae.fr/>



@CNRGV

## Localisation des équipements



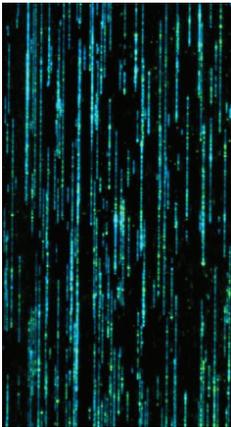
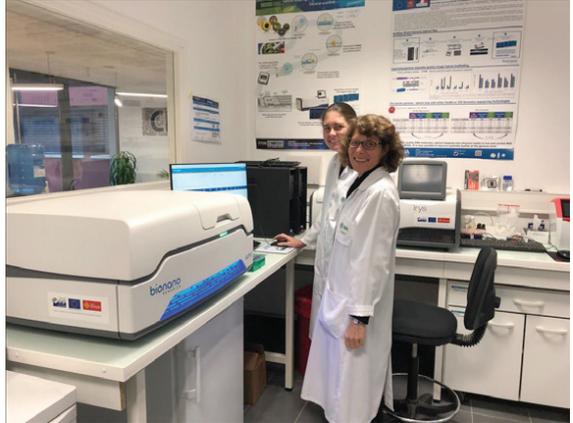
CNRGV

Le fait marquant technologique :

## Mieux comprendre la structure des génomes végétaux grâce aux cartes optiques

Le CNRGV avait choisi en 2016 de proposer la technologie des cartes optiques à la communauté scientifique.

Cette méthode, basée sur la visualisation directe de longues molécules d'ADN, permet de cartographier la structure des génomes. Combinées aux séquences d'ADN issues des nouvelles technologies de séquençage (NGS), les cartes optiques améliorent sensiblement la qualité des assemblages de génomes. Depuis le début de l'année 2019, le CNRGV dispose du Saphyr, la nouvelle version du système proposé par *Bionano Genomics*.



Comparée à la précédente version, le Saphyr apporte des gains considérables en terme de qualité des résultats et de débit. Les cartes optiques produites en analysant des molécules d'ADN de très grande taille permettent d'assembler les séquences de génomes eucaryotes à l'échelle chromosomique. En conséquence, pour exploiter au maximum ce potentiel, le CNRGV travaille à l'amélioration des protocoles d'extraction d'ADN de très grande taille à partir de tissus végétaux. En 2019 le CNRGV a produit plus de 50 cartes optiques pour plus de 20 espèces de plantes représentant un large éventail de la diversité des plantes à fleurs. Particulièrement adaptée aux génomes complexes des plantes cette technologie est disponible pour tous les projets de génomique végétale.

Le fait marquant scientifique :

## CATCH : capturer l'ADN pour explorer la diversité des régions génomique d'intérêt



Pour explorer les génomes, l'utilisation des nouvelles technologies de séquençage (NGS) est un outil précieux qui fournit des informations sur la structure et l'organisation des gènes. Cependant, cette analyse devient plus complexe pour certaines plantes à cause de leur génome de grande taille, riche en éléments répétés et présentant des niveaux de polyploidie élevés. Par ailleurs, pour relier un caractère d'intérêt aux gènes qui le sous-tendent, il est nécessaire de comparer plusieurs variétés, mais séquencer en totalité des dizaines de variétés demeure couteux et difficile notamment dans le cas de plantes présentant des génomes complexes et de grande taille. Il est alors plus pertinent de se focaliser sur les régions génomiques d'intérêt pour explorer la diversité intraspécifique.

Pour répondre à cette problématique, le CNRGV a optimisé un outil de capture de grands fragments d'ADN basé sur la technologie CRISPR-Cas9 (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats). Cette méthode, appelée CATCH (Cas9-Assisted Targeting of CHromosome segments) (1), a été mise en oeuvre sur le tournesol qui présente un génome de grande taille (3,6 Gb), particulièrement riche en éléments répétés (collaboration Stéphane Muñoz, Laboratoire des Interactions Plantes-Microorganismes, LIPM/INRA/CNRS). L'expertise du CNRGV en extraction d'ADN de haut poids moléculaire couplée à la méthode CATCH a permis d'obtenir un assemblage de qualité pour une région d'intérêt complexe de 110 kb impliquée dans la résistance à l'orobanche, une plante parasite du tournesol. Sur la base de ces résultats prometteurs, plusieurs projets sur diverses espèces et pour divers caractères d'intérêts seront menés au cours de l'année 2020 dans le cadre de collaborations.

### PUBLICATIONS

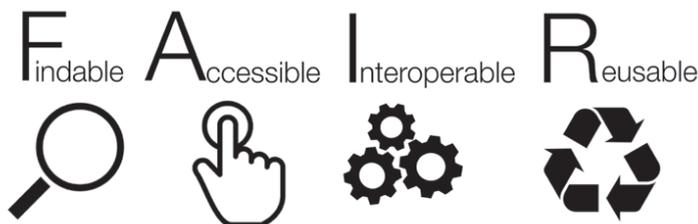
- (1) Jiang, W. et al. Cas9-Assisted Targeting of CHromosome segments CATCH enables one-step targeted cloning of large gene clusters. *Nat. Commun.* 6, 1–8 (2015).



Fait marquant technologique :

## Accompagner la valorisation des données dans des *data papers*

La biologie à haut débit produit des données de façon massive. Les séquenceurs, les spectromètres de masse, les caméras et autres dispositifs de collecte de données ont atteint des débits très importants. La collecte des données se fait souvent sur un champ d'utilisation plus vaste que celui de l'étude en cours. Il devient alors stratégique de pouvoir utiliser plus largement les données générées pour d'autres études. Pour ce faire, il est nécessaire premièrement que le plan d'expérience et les données puissent être compris par des équipes autres que celle qui les a produits. Deuxièmement, il faut que les données soient mises à disposition dans un format standard dans une base de données ouverte et accessible. Ces principes sont regroupés sous l'acronyme **FAIR**.



Afin de faciliter la vérification des résultats d'expérience la communauté scientifique a créé des journaux dédiés à la présentation de l'organisation des expériences et à la description des données produites. Ces "*data journals*" contiennent des "*data papers*" qui décrivent les expériences avec un détail suffisant pour que le lecteur puisse analyser si les données vont pouvoir contribuer à sa recherche. Génotoul Bioinfo participe à cette mouvance en aidant les biologistes à rédiger leur "*data paper*" et à mettre les données de séquences dans les bases publiques. Deux exemples de telles publications sont donnés ci-dessous.

### PUBLICATIONS

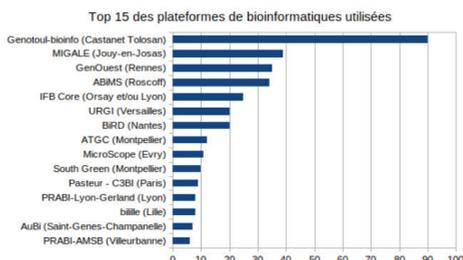
- Péden R, Poupin P, Sohm B, Flayac J, Giambérini L, **Klopp C**, Louis F, Pain-Devin S, Potet M, Serre RF, Devin S. Environmental transcriptomes of invasive dreissena, a model species in ecotoxicology and invasion biology. *Sci Data*. 2019 Oct 25;6(1):234. doi: 10.1038/s41597-019-0252-x.
- Polonais V, Niehus S, Wawrzyniak I, Franchet A, **Gaspin C**, Belkorchia A, Reichstadt M, Belsler C, Labadie K, Couloux A, Delbac F, Peyretailade E, Ferrandon D. Draft Genome Sequence of *Tubulinosema ratisbonensis*, a Microsporidian Species Infecting the Model Organism *Drosophila melanogaster*. *Microbiol Resour Announc*. 2019 Aug 1;8(31). pii: e00077-19. doi:10.1128/MRA.00077-19.

Fait marquant technologique :

## L'infrastructure de calcul et de stockage largement utilisée par la communauté nationale

Zoom sur les premiers résultats de l'enquête nationale conduite par l'Institut Français de Bioinformatique.

Les premiers résultats de l'enquête inter-établissements (~370 réponses) sur les besoins en bioinformatique montrent une large utilisation de la plateforme bioinformatique Génotoul Bioinfo.



Bioinformatique des technologies de production de séquences « long reads »

## SeqOcln

2019-2021 : en partenariat avec la plateforme de séquençage, Génotoul Bioinfo investit les « long reads ». La plateforme accueille 5 ingénieurs et post-doctorants qui sont co-encadrés par les équipes de recherche (Genphyse, MIAT) et plateformes (Siganae, Génotoul Bioinfo) autour des problématiques d'assemblage de génomes, d'analyse de variations structurales, d'identification de modifications et de métagénomique.



## VALORISATION

Ils nous remercient ou publient avec nous.

Plus de 90 articles remercient la plateforme Genotoul Bioinfo en 2019  
(<http://bioinfo.genotoul.fr/index.php/about-us/publications>)

## Accompagner l'analyse des données issues des nouvelles bio-technologies

La plateforme de Biostatistique se présente comme un carrefour de compétences en statistique pour la biologie, dédié à la recherche, à la formation et à l'animation scientifique au sein de la communauté scientifique toulousaine. Elle apporte son soutien aux chercheurs en biologie au travers de collaborations et du portage joint de projets appliqués. La plateforme organise et anime également des formations périodiques ou ponctuelles autour de l'analyse statistique, de l'intégration de données multivariées ou de la maîtrise du langage d'analyse statistique R.

### Formation

En 2019, la plateforme de Biostatistique a poursuivi ses actions de formation :

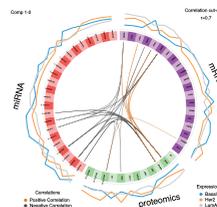
- Initiation à la programmation avec R, les 20 et 21 mai 2019.
- Formation mixOmics (analyses multivariées et intégration de données), du 4 au 6 juin 2019.
- Initiation à la statistique avec R, les 9 et 10 septembre 2019.

Les formations récurrentes ou les formations ponctuelles que nous assurons continuent à évoluer à partir des sollicitations que nous recevons et des retours des participants. En particulier, les formations à R intègrent de plus en plus les nouveautés liées au *tidyverse*, un ensemble de *packages* dédié à la science des données dont la popularité est grandissante dans la communauté (bio-)statistique. Le cycle de formations 2020 est d'ores et déjà accessible sur notre site internet.

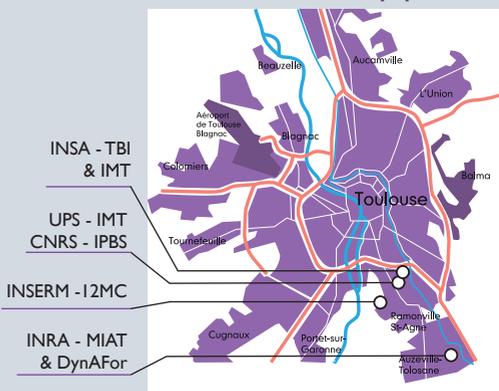
### Un réseau étendu

Les personnes relais de la plateforme de biostatistique sont localisées dans plusieurs laboratoires toulousains :

- Marion Aguirrebengoa, ingénieure d'études, CNRS, *Center of Integrative Biology (CBI)*,
- Sébastien Déjean, ingénieur de recherche, UPS, Institut de Mathématiques de Toulouse (IMT),
- Jason Iacovoni, ingénieur de recherche, Inserm, Institut de Maladies Métaboliques et Cardio-vasculaires (I2MC),
- Cathy Maugis-Rabuseau, maître de conférences, INSA, IMT,
- David Rengel, ingénieur de recherche, CNRS, *Institute of Pharmacology and Structural Biology (IPBS)*,
- Magali San Cristobal, directrice de recherche, INRA, Unité Dynamique et Écologie des Paysages Agriforestiers (DynAFor),
- Nathalie Vialaneix, directrice de recherche, INRA, Unité de Mathématiques et Informatique Appliquées de Toulouse (MIAT).



### Localisation des équipements



### Animateurs :

Sébastien Déjean, David Rengel,  
Nathalie Vialaneix

### Contact :

biostat@math.univ-toulouse.fr

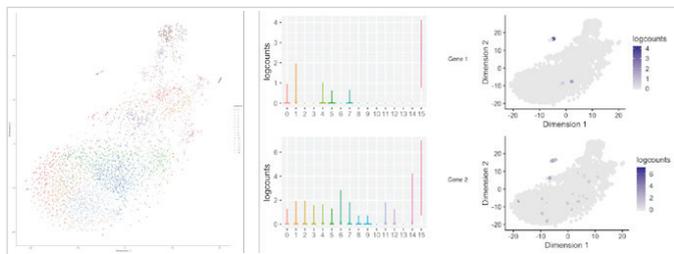
### Site web :

<https://perso.math.univ-toulouse.fr/biostat>

Le fait marquant scientifique :

## L'analyse statistique des données SingleCell RNA-seq

Le SingleCell RNA-seq (scRNAseq) est une technique de séquençage à haut-débit, qui permet de séquencer séparément chaque cellule d'un même échantillon, contrairement au « bulk » RNA-seq qui mesure l'expression des gènes du mélange des différentes cellules. Cette technologie est implantée sur le site toulousain depuis deux ans, en particulier sur la plateforme GeT de Génotoul. Les données scRNAseq ont des points communs avec les données « bulk » RNA-seq mais aussi bien des différences. Il en résulte que les traitements bio-informatiques et les outils statistiques développés dans le cadre des données RNA-seq ne peuvent pas être directement utilisés pour l'étude des données scRNAseq. Le nombre de publications et de logiciels dédiés au traitement des données scRNAseq croît exponentiellement depuis quatre ans. Les méthodes proposées couvrent toutes les étapes usuelles d'analyse : normalisation des données (afin de corriger les biais techniques et rendre comparable les expressions des différentes cellules) ; classification non supervisée des cellules ; détection des gènes marqueurs pour chaque classe de cellules ; analyse différentielle globale ; inférence de trajectoires (classement pseudotempore)..



Exemple d'une classification de cellules de souris en 16 classes, obtenue à partir des log-comptages normalisés. A gauche, représentation t-SNE des cellules selon leur log-comptages en 16 classes. Violin plot de l'expression en log-comptage dans les 16 classes (au centre) et représentation du niveau d'expression sur le t-SNE de deux gènes marqueurs pour la classe 15 (par rapport à toutes les autres classes).

Le projet TTIL SingleCell, porté par deux animatrices de la plateforme biostat, Sandrine Laguerre (TBI) et Cathy Maugis-Rabusseau (IMT), a eu pour objectif de fédérer les différents acteurs (biologistes, bio-informaticiens et statisticiens) sur le pôle toulousain autour de l'analyse des données scRNAseq. Il a permis une collaboration entre le laboratoire STROMALab (qui travaille sur la régénération des tissus et des organes) et l'Institut de Mathématiques de Toulouse. Celle-ci a permis le développement d'une application R/shiny qui permet aux biologistes l'exploitation des résultats de classification et de tester la stabilité des gènes marqueurs identifiés. Grâce au projet TTIL, deux journées thématiques autour du traitement des données scRNAseq ont été organisées en 2018-2019 à Toulouse, avec des exposés variés couvrant toutes les étapes d'analyse. Elles ont permis de favoriser les échanges autour du traitement des données scRNAseq à Toulouse afin de partager nos expériences, faire émerger de nouvelles collaborations entre biologistes, bio-informaticiens et statisticiens, mener une veille active sur les publications et les logiciels dédiés à cette thématique.

## Étudier les protéines dans tous leurs états



L'Infrastructure Protéomique de Toulouse dispose d'une instrumentation en spectrométrie de masse et d'outils bioinformatiques à la pointe du domaine. Elle vous propose une gamme très diversifiée d'analyses des protéines issues d'échantillons variés : cultures cellulaires, tissus, fluides biologiques, plantes...

Son personnel expert vous accompagne dans vos projets de recherche et développement au travers d'un service allant de la prestation ponctuelle à la collaboration de recherche, que vous soyez du secteur public ou privé.

### Services proposés :

- Identification et quantification de protéines dans des mélanges complexes
- Analyse de modifications post-traductionnelles
- Identification et dynamique de partenaires protéiques
- Stoechiométrie et architecture de complexes protéiques
- Quantification ciblée de protéines d'intérêt
- Analyse de protéines purifiées par spectrométrie de masse structurale
- Analyse bioinformatique de données protéomiques



### Responsable scientifique :

Odile Schiltz

### Responsable site principal IPBS :

Odile Schiltz

### Responsable site partenaire CRCT :

Frédéric Lopez

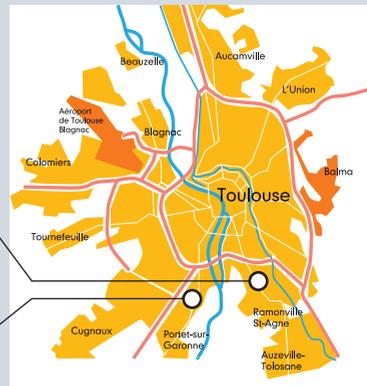
### Contact :

[proteomique@ipbs.fr](mailto:proteomique@ipbs.fr)

### Site web :

<http://proteomique.ipbs.fr/>

### Localisation des équipements



Site principal :  
IPBS, CNRS,  
UMR5089

Site partenaire,  
CRCT, Inserm,  
U 1037

Le fait marquant scientifique :

## Spectrométrie de masse structurale pour l'analyse de complexes protéiques

La protéomique structurale repose sur différentes méthodes basées sur la spectrométrie de masse (MS) et a pour but de récolter un maximum d'informations structurales sur des protéines ou des complexes multiprotéiques d'intérêt. Les informations obtenues sont tout à fait complémentaires de celles obtenues par des approches plus classiques de protéomique et de biophysique structurale telles que la diffraction des rayons X, la résonance magnétique nucléaire, etc... Ces méthodes permettent d'accéder à des informations telles que la structure primaire (présence de modifications post-traductionnelles, de tronquons, de mutations...), la stoechiométrie, la conformation et la dynamique des complexes protéiques. Ces méthodes ont été progressivement implémentées au sein de l'Infrastructure Protéomique de Toulouse à l'IPBS, afin de répondre à différentes questions biologiques concernant des complexes multiprotéiques.

### MS native pour déterminer la stoechiométrie d'un complexe et étudier l'interaction de ligands

L'analyse en phase gazeuse de complexes multiprotéiques non-covalents permet tout d'abord de déterminer très précisément le nombre de chacun des monomères présents au sein du complexe. Nous avons pu ainsi non seulement confirmer la nature tétramérique de la chaperone SecB de *Mycobacterium tuberculosis*, mais aussi son interaction avec l'antitoxine HigA1 qui est, quant à elle, sous forme de dimère et forme ainsi un complexe hexamérique de 115 kDa (1) (collaboration L. Mourey, IPBS, et P. Genevaux, LMGM, Toulouse) (Fig.1). Nous avons ensuite étudié l'interaction de SecB avec un peptide de l'extrémité C-terminale de HigA1, pour confirmer la présence de 4 sites d'interaction par tétramère.

### Echange hydrogène-deutérium couplé à la MS (HDX-MS) pour sonder la dynamique et l'accessibilité des complexes

Cette technique de marquage isotopique permet de déterminer quelles régions d'une protéine ou d'un complexe sont plus ou moins accessibles au solvant. Par comparaison entre une protéine seule et en complexe, on peut ainsi déterminer les zones d'interactions. Nous avons pu ainsi confirmer les sites d'interactions entre le peptide de HigA1 et le tétramère de SecB (1) et s'assurer que la liaison du peptide n'induisait pas de changement conformationnel majeur de la chaperone (Fig.3).

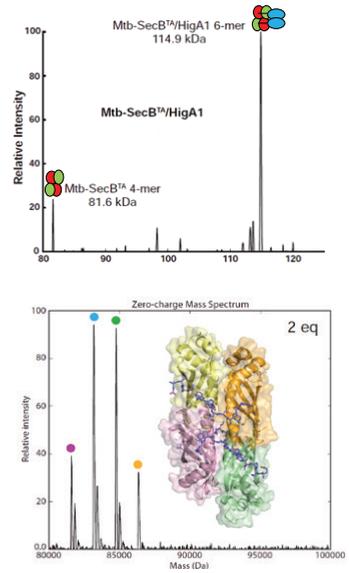


Fig 1. La MS native confirme la stoechiométrie 4:2 du complexe SecB:HigA1 (haut) et le nombre de peptides liés au tétramère de SecB (bas).

- (1) Guillet V, Bordes P, Bon C, Marcoux J, Gervais V, Sala AJ, Dos Reis S, Slama N, Mares-Mejía I, Cirinesi AM, Maveyraud L, Genevaux P, Mourey L. (2019). *Structural insights into chaperone addiction of toxin-antitoxin systems. Nat Commun., 10(1):782.*

Le fait marquant technologique :

# Protéomique structurale et bioinformatique, de nouveaux outils pour la visualisation des données

Les méthodes de MS structurale se sont récemment développées, avec l'avènement de solutions commerciales plus abordables. Cependant, bien que les dernières générations instrumentales fournissent des données avec un débit de plus en plus important, le développement d'outils informatiques reste encore un enjeu majeur pour l'exploitation optimale des résultats. Un des aspects indispensables dans la mise en oeuvre d'études par MS structurale est la visualisation des données produites (données spectrales, structurales et quantitatives). L'Infrastructure Protéomique de Toulouse s'est ainsi investie depuis plusieurs années dans le développement de deux outils répondant à ces besoins :VisioProt-MS (2) et HDX-Viewer (3) (<https://masstools.ipbs.fr/>).

## VisioProt-MS: visualisation 3D interactive de cartes LC-MS protéiques

VisioProt-MS est une application Web open source conviviale qui affiche et superpose des cartes 3D interactives à partir de fichiers LC-MS déconvolués. Chaque carte affichée représente les masses moléculaires des protéines en fonction de leur temps de rétention et de l'intensité du signal. Cet outil facilite ainsi l'inspection et la comparaison dynamique des résultats de protéomique top-down (analyse de protéines entières en conditions dénaturantes). Enfin, les exports ont été optimisés pour la génération de figures de qualité suffisante pour publication (Fig.2).

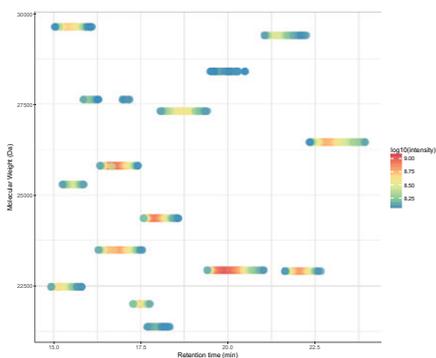


Fig2. Carte protéique 3D générée par VisioProt-MS montrant les différentes protéoformes de protéasome immunopurifiées.

## HDX-Viewer: visualisation 3D de données HDX-MS

L'analyse de type HDX-MS est devenue primordiale à la fois dans la recherche académique et dans l'industrie biopharmaceutique pour de nombreuses applications (liaison protéine-ligand, caractérisation d'épitopes, etc...). Bien qu'il existe plusieurs logiciels commerciaux pour l'exploitation des données produites par les instruments, ceux-ci sont souvent assez limités en ce qui concerne la représentation 3D des résultats, rendant ainsi difficile l'interprétation biologique. Nous avons donc développé une autre application Web open source, HDX-Viewer, dédiée à l'analyse des données HDX-MS. Les résultats chargés sont affichés en 3D directement dans le navigateur de l'utilisateur, facilitant ainsi leur visualisation et leur interprétation biologique.

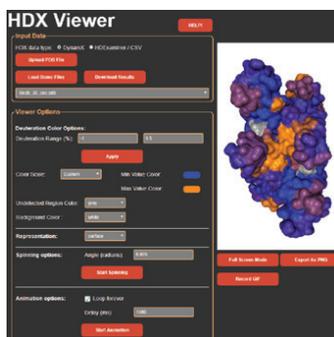


Fig3. Capture d'écran d'HDX-Viewer montrant en orange la réduction de deutération de SecB après liaison d'un peptide spécifique.

## PUBLICATION

- (2) Locard-Paulet M, Parra J, Albigit R, Mouton-Barbosa E, Bardi L, Burlet-Schiltz O, Marcoux J. VisioProt-MS: interactive 2D maps from intact protein mass spectrometry. *Bioinformatics*. 2019 Feb 15;35(4):679-681.
- (3) Bouyssie D, Lesne J, Locard-Paulet M, Albigit R, Burlet-Schiltz O, Marcoux J. HDX-Viewer: interactive 3D visualization of hydrogen-deuterium exchange data. *Bioinformatics*. 2019 Jul 9. pii: btz550.

## Centre d'expertise en métabolomique & fluxomique

MetaToul est la Plateforme de Métabolomique et Fluxomique de Toulouse. Elle regroupe des compétences (chercheurs, ingénieurs, techniciens) et des technologies de pointe : Résonance Magnétique Nucléaire (RMN), Spectrométrie de Masse (MS), Robotique dans le domaine de l'analyse et la compréhension du métabolisme. MetaToul met à disposition de la communauté scientifique les concepts, outils et méthodes liés à l'analyse du métabolisme à l'échelle d'un système biologique (cellule, tissu, organe, organisme).

Elle regroupe 4 sites spécialisés :

- **Metatoul-Axiom** : développe et propose des méthodes de prise d'empreintes métabolomiques sans a priori (RMN, MS), une expertise en analyse statistique et bio-informatique des données, ainsi que l'analyse ciblée ou non de xénobiotiques et de leurs métabolites (exposome).
- **Metatoul-Lipidomique** : développe et propose des analyses qualitatives et quantitatives de différentes familles lipidiques par des approches ciblées ou globales.
- **Metatoul-Métabolites Végétaux** : propose des analyses qualitatives et quantitatives de métabolites de plantes par des approches ciblées ou globales.
- **Metatoul-Réseaux Métaboliques** : spécialisé dans l'analyse fonctionnelle des réseaux métaboliques, le plateau conçoit, développe et met à disposition des approches analytiques (RMN, MS) et des outils bioinformatiques dans le domaine de la métabolomique, du profilage isotopique et de la fluxomique..

Ces approches utilisent **des expertises fortes** en chimie analytique (RMN, MS) mais aussi en statistiques et (bio)-informatique. Les **développements méthodologiques** réalisés par le personnel de la plateforme sont mis à la disposition de la communauté scientifique.

Metatoul est un acteur majeur de l'infrastructure nationale en Métabolomique **MetaboHUB**.

### Directeur scientifique :

Jean-Charles Portais

### Co-directeurs :

Justine Bertrand-Michel,  
Laurent Debrauwer

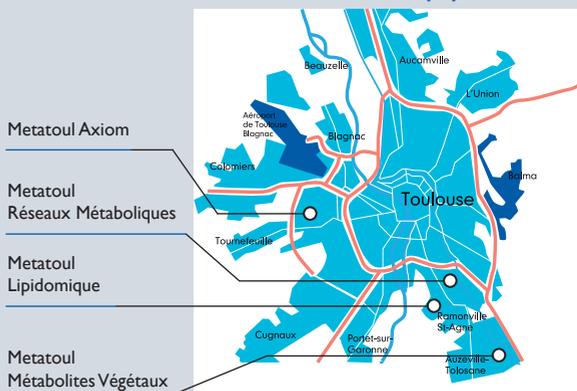
### Contact :

<https://mama-webapp.metabohub.fr/>

### Site web :

<https://www6.toulouse.inrae.fr/metatoul>

### Localisation des équipements



Le fait marquant scientifique :

## Application du marquage des isotopes stables pour étudier le métabolisme des lipides dans la leucémie myéloïde aiguë

Si les précurseurs radioactifs sont traditionnellement utilisés pour étudier la dynamique du métabolisme des lipides, les progrès de la spectrométrie de masse permettent maintenant de remplacer les isotopes radioactifs par des isotopes stables comme le  $^{13}\text{C}$  ou le deutérium. La culture cellulaire avec des substrats enrichis en isotopes stables permet d'accéder aux voies métaboliques mises en jeu dans le métabolisme des lipides (1).

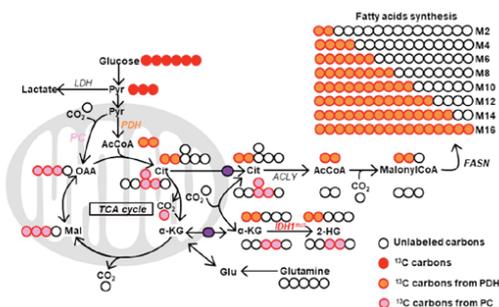


Schéma simplifié de la biosynthèse des acides gras suivis par marquage

Cette approche est très efficace pour mieux comprendre le métabolisme et la dynamique des espèces lipidiques. En collaboration avec l'équipe de J.-E. Sarry du Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse, la plateforme MetaToul a appliqué cette technique à l'étude de la leucémie aiguë myéloïde (LAM), maladie hématologique induite par la transformation maligne des progéniteurs hématopoïétiques dans la moelle osseuse qui entraîne la destruction des tissus sanguins. Malgré l'efficacité de la chimiothérapie conventionnelle, la survie globale des patients atteints de LAM est encore faible en raison des fréquentes rechutes causées par la présence de cellules

leucémiques résistantes qui présentent une reprogrammation métabolique importante (2). Des études de transcriptomique, de protéomique et de lipidomique montrent que le métabolisme des acides gras joue un rôle clé dans la biologie des cellules LAM, c'est pourquoi nous avons souhaité appliquer la technique de marquage par isotopes stables pour suivre la biosynthèse des acides gras dans ce contexte. Les acides gras libres et totaux (C14:0, C16:0, C18:0, C16:1, C18:1, C18:1) ont été analysés par chromatographie en phase gazeuse couplée à un spectromètre de masse (GC-MS) sur différents modèles de cellules de LAM cultivées sur substrat marqué au  $^{13}\text{C}$  ( $^{13}\text{C}$  glutamine ou  $^{13}\text{C}$  glucose)(3). Cette approche a permis de confirmer un dérèglement crucial du métabolisme des acides gras dans les cellules LAM, et pourrait aider à comprendre la régulation de cette voie métabolique clé, à élucider le mécanisme de chimiorésistance dans ces cellules et à envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## PUBLICATIONS

- (1) Ecker et al, *Progress in Lip. Res.*, 2014
- (2) Farge et al, *Cancer Discovery*, 2017
- (3) Stuani et al, *Int. J. of Molecular Sciences*, 2018

Le fait marquant technologique :

## MetExplore : serveur et algorithmes pour étudier les modulations métaboliques

Le serveur web *MetExplore* permet depuis 2009 à des centaines d'utilisateurs à travers le monde d'étudier en ligne les modulations du métabolisme (1). *MetExplore* propose des algorithmes et des outils informatiques permettant d'établir un lien entre données métabolomiques (et plus généralement omiques) et le métabolisme. Les utilisateurs peuvent ainsi accéder aux réseaux métaboliques de plusieurs centaines d'organismes afin d'approfondir leurs interprétations biologiques. *MetExplore* offre en particulier des outils originaux de visualisation (*MetExploreViz*) et d'annotation collaborative des réseaux métaboliques (2).

Pour faciliter l'étude de ces réseaux complexes, les informaticiens de la plateforme ont créé et implémenté dans *MetExplore* une nouvelle méthode bioinformatique inspirée des algorithmes utilisés dans les réseaux sociaux (notamment l'algorithme *PageRank*, première méthode de *Google* pour classer les sites internet) (3). Cette nouvelle approche bioinformatique (appelée *MetaboRank*) a notamment permis d'enrichir les connaissances sur les marqueurs de maladies neurologiques et ouvre des nouvelles perspectives dans l'annotation des données de métabolomique. Cette approche a en particulier permis une meilleure définition de la signature métabolique d'une pathologie neurologique : l'encéphalopathie hépatique.

*MetExplore* est soutenu par l'infrastructure nationale de métabolomique et fluxomique (*MetaboHub*, plateforme Metatoul), a été financé par le projet européen PhenoMeNal et a permis d'initier un contrat de collaboration avec la société *MedDay Pharmaceuticals*. Le serveur *MetExplore* est hébergé par la plateforme INRA Bioinfo-Génotoul au sein du Data Center du centre INRA Occitanie-Toulouse.



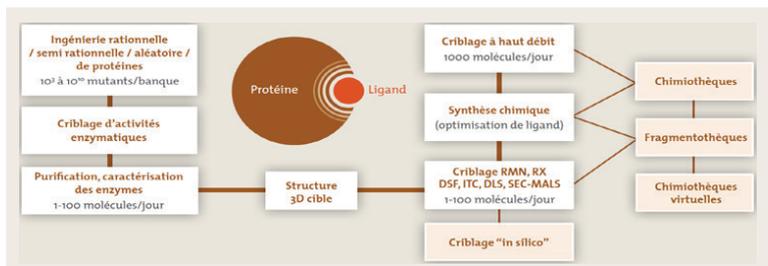
Visualisation produite par MetExplore du réseau Métabolique humain (Recon2) contenant plus de 7000 réactions et 2000 métabolites.

## PUBLICATIONS

- (1) Cottret, L.; Frainay, C.; Chazalviel, M.; Cabanettes, F.; Gloaguen, Y.; Camenen, E.; Merlet, B.; Heux, S.; Portais, J.-C.; Poupin, N.; Vinson, F.; Jourdan, F. MetExplore: collaborative edition and exploration of metabolic networks. *Nucleic Acids Res.* 2018, 46, W495–W502, doi:10.1093/nar/gky301.
- (2) Chazalviel, M.; Frainay, C.; Poupin, N.; Vinson, F.; Merlet, B.; Gloaguen, Y.; Cottret, L.; Jourdan, F. MetExploreViz: Web component for interactive metabolic network visualization. *Bioinformatics* 2018, 34, doi:10.1093/bioinformatics/btx588.
- (3) Frainay, C.; Aros, S.; Chazalviel, M.; Garcia, T.; Vinson, F.; Weiss, N.; Colsch, B.; Sedel, F.; Thabut, D.; Junot, C.; Jourdan, F. MetaboRank: network-based recommendation system to interpret and enrich metabolomics results. *Bioinformatics* 2018, doi:10.1093/bioinformatics/bty577.

## Du criblage au design moléculaire

La Plateforme Intégrée de Criblage de Toulouse (PICT) est une plateforme multi-sites dont l'activité s'articule autour (1) de l'identification et de la conception de ligands interagissant avec tout type de cibles, (2) de la découverte et de l'ingénierie d'enzymes et (3) de la caractérisation fine des interactions cible-ligand. Cette activité repose sur des expertises et des équipements de pointe pour le criblage à haut débit de ligands ou d'enzymes, leur caractérisation structurale, l'analyse biophysique des interactions cible-ligand et la synthèse chimique de petites molécules.



Ces équipements et expertises se répartissent sur trois sites :

- l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS : biophysique, biologie structurale et bioinformatique) ;
- le Laboratoire de Synthèse et Physicochimie des Molécules d'Intérêt Biologique (LSPCMIB : chimie, synthèse, analyse et purification) ;
- Toulouse Biotechnology Institute (TBI : découverte et optimisation d'enzyme).

PICT occupe ainsi une position centrale dans le processus de développement de nouveaux médicaments, en aval de la découverte et de la validation d'une cible thérapeutique et en amont des études ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité) et de la pharmacologie clinique.

### Localisation des équipements

#### Responsables :

Laurent Maveyraud  
Virginie Nahoum

#### Contact :

pict@ipbs.fr

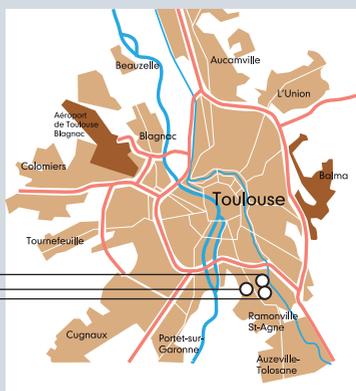
#### Site web :

<http://cribligand.ipbs.fr/>

Site TBI

Site IPBS

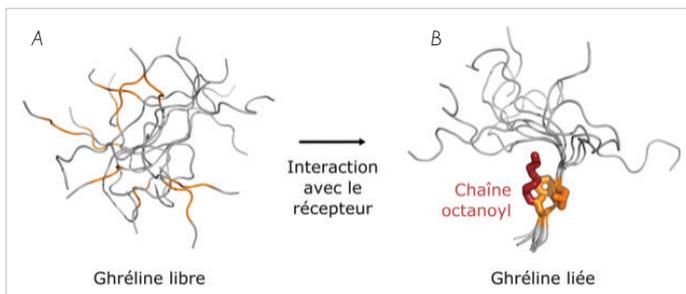
Site LSPCMIB



Fait marquant scientifique :

## Activation d'un récepteur couplé aux protéines G par son ligand naturel, la ghréline

Élucider les mécanismes moléculaires impliqués dans la reconnaissance de peptides naturels par leurs récepteurs couplés aux protéines G est un enjeu majeur de la pharmacologie. Deux équipes de la région Occitanie, l'une toulousaine (A. Milon, équipe « RMN biologique intégrative », IPBS) l'autre montpelliéraine (J.-L. Banères, équipe « Pharmacologie cellulaire », IBMM), se sont associées pour mettre en oeuvre des approches biochimiques et biophysiques de pointe et résoudre la structure d'une hormone peptidique, la ghréline, dans son état lié à son récepteur. La ghréline est un acteur majeur en physiologie humaine, impliqué dans des actions aussi diverses que la sécrétion de l'hormone de croissance, l'appétit, l'homéostasie du glucose, mais aussi l'addiction aux drogues et à l'alcool, la dépression ou certains cancers. Ces données parues dans la revue *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (1) en 2019, montrent que, loin d'une vision statique de type clé-serrure, la dynamique du peptide dans son état lié joue un rôle majeur dans ses interactions avec son récepteur. Ces nouveaux concepts et données contribueront à une meilleure compréhension du fonctionnement du couple ghréline - récepteur et au développement de nouveaux ligands de ce récepteur utilisables en thérapie ou en diagnostic. Ils s'inscrivent dans la longue histoire des recherches sur la ghréline conduite à l'IBMM depuis 15 ans et ayant notamment abouti à la mise sur le marché en 2019 d'un agoniste non-peptidique de son récepteur pour le diagnostic de la déficience en hormone de croissance chez l'adulte. Ils illustrent aussi l'apport déterminant de la RMN, combinée ici aux approches de pharmacologie moléculaire et de modélisation, dans la compréhension de la dynamique fonctionnelle du vivant.



(A) Ensemble de conformations illustrant la structure et la dynamique de la ghréline au sein de son récepteur. Cet ensemble de structures a été déterminé par RMN et modélisation moléculaire, avec un peptide marqué aux isotopes stables et de récepteur recombinant. La chaîne octanoyl y joue un rôle central d'organisation hydrophobe des acides aminés voisins dans la moitié N-terminale du peptide, strictement nécessaire à l'activation du récepteur. La grande dynamique de la moitié C-terminale est illustrée par la diversité des structures observées.

(B) Modèle du complexe ghréline - récepteur issu des simulations de dynamique moléculaire et rendant compte des données expérimentales.

### PUBLICATIONS

- (1) Guillaume Ferré et al. *PNAS* 2019, 116 (35) 17525-17530 ; DOI:10.1073/pnas.1905105116.

### ANIMATION SCIENTIFIQUE

- La plateforme PICT a participé à l'organisation du premier congrès de Biologie Structurale Intégrative qui s'est déroulé à Toulouse du 7 au 11 octobre 2019 et qui a réuni plus de 250 chercheurs de la discipline. Ce congrès a reçu le soutien de Génotoul.



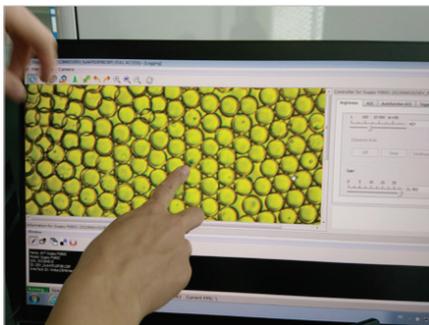
Fait marquant scientifique :

## Découverte et ingénierie d'enzymes à ultra-haut débit avec la technologie microfluidique

La technologie microfluidique est de plus en plus répandue. Appliquée à l'imagerie, au séquençage, à la métabolomique, pour ne citer que quelques exemples, elle donne accès à une multitude d'analyses sur cellules uniques ou en microgouttelettes, permettant de générer beaucoup plus d'informations qu'auparavant, en diminuant drastiquement les échelles de réactions. Dans le domaine du criblage de bibliothèques de cellules, protéines ou molécules, ces technologies font également sens car la diminution considérable des volumes de réaction et l'augmentation des cadences autorisent alors l'exploration de diversités immenses qui n'étaient pas accessibles auparavant par les approches robotiques usuelles.

Un premier ensemble d'équipements de microfluidique a été acquis au printemps 2019 par la plateforme PICT-ICEO, grâce au projet européen *MetaFluidics* (H2020, Gabrielle Véronèse, *Toulouse Biotechnology Institute* TBI). L'installation à façon dont nous disposons a bénéficié de l'aide experte de la société *Drop-Tech* (Cambridge), spécialiste de la technologie, qui nous a guidés dans le choix et l'achat de chacun des éléments du système.

Notre dispositif actuel permet de produire des microgouttelettes d'échelle micrométrique (volume ~8 pL), et d'isoler dans ces gouttelettes une bactérie - ou une levure - qui pourra se développer, produire une enzyme d'intérêt et catalyser la transformation d'un substrat. Ces gouttelettes sont ensuite triées par cytométrie en flux, sur la base de la fluorescence liée à l'action de l'enzyme (utilisation de substrats fluorogéniques par exemple), à des cadences de génération de gouttes et de tri de l'ordre de 106/h, pour des volumes de réactifs d'un millilitre.



Grâce à l'implantation de cette technologie, PICT-ICEO peut aujourd'hui mettre en oeuvre des campagnes de criblage à ultra haut-débit tout en diminuant drastiquement les quantités de réactifs du fait de la réduction extrême des volumes de réaction. Le tri d'enzymes ou de microorganismes dans des bibliothèques de très grande taille sur des substrats rares et coûteux devient possible. Cette nouvelle capacité d'exploration de plus grands espaces fonctionnels représente un enjeu majeur pour maintenir PICT-ICEO dans sa position stratégique pour l'identification et l'amélioration de catalyseurs enzymatiques. Dorénavant accessible à l'ensemble de la communauté scientifique, la microfluidique offrira de larges perspectives pour la métagenomique fonctionnelle, l'ingénierie d'enzymes et de souches. Elle contribuera significativement à l'accélération de la construction de catalyseurs optimisés pour la biologie de synthèse et la construction de nouvelles voies métaboliques.

### ANIMATION SCIENTIFIQUE

- Du 19 au 22 mai 2019, a eu lieu à Toulouse la 13<sup>ème</sup> édition du *Carbohydrate Bioengineering Meeting* (CBM13, <https://cbm13.sciencesconf.org/>), dont le comité d'organisation était présidé par le Prof. Magali Remaud-Siméon (TBI, PICT). Cette conférence internationale de prestige, qui a bénéficié du soutien de Génoutoul, a réuni des spécialistes internationaux des glycosciences qui ont partagé leurs dernières découvertes et réalisations.



## Observer c'est connaître, mesurer c'est comprendre

L'imagerie du vivant connaît un essor considérable issu de la synergie des compétences des biologistes, mathématiciens, informaticiens, physiciens et chimistes. Sans cesse, de nouveaux équipements et de nouvelles méthodes apparaissent, permettant d'observer les fonctions du vivant en trois dimensions, en temps réel, en profondeur, de la molécule unique à l'organisme entier. Les chercheurs suivent le trafic ou les interactions de protéines d'intérêt (prix Nobel de Chimie en 2008), localisent des molécules à une résolution nanoscopique (prix Nobel de Chimie 2014), déterminent la structure atomique de macromolécule (prix Nobel de Physique 2017)...

Le champ d'application de l'imagerie est immense. Il concerne l'ensemble du monde animal et végétal, depuis les microorganismes jusqu'à l'homme, ainsi que l'ensemble des processus qui régissent le vivant, depuis les plus jeunes stades du développement de l'individu jusqu'à la sénescence, en situation normale ou pathologique. Genotoul TRI couvre les champs de compétences suivants :



### 3 champs de compétences

- Microscopie photonique
- Microscopie électronique
- Cytométrie et tri cellulaire

### Nos formations d'expertise

La biologie animale : depuis la bactérie et la levure jusqu'à l'homme.  
La biologie végétale : plantes, champignons et bactéries.

### Localisation

La plateforme s'est enrichie d'un nouveau plateau présent sur le laboratoire CRCT et fédère maintenant 10 sites de recherche toulousains. Elle accueille actuellement 800 chercheurs et étudiants appartenant à 180 équipes de recherche, dont plus de 17 laboratoires privés.

### Nos technologies

- 44 personnels dédiés qui mettent en œuvre compétences et expertises sur des technologies de très haut niveau couvrant :
- L'imagerie cellulaire & tissulaire in-vivo
  - La microscopie à super-résolution
  - La cytométrie, l'imagerie moyen & haut débit
  - La microscopie électronique à transmission et à balayage
  - Les cryométhodes
  - La microscopie à force atomique
  - L'imagerie des interactions moléculaires
  - L'imagerie du petit animal
  - Le traitement & la modélisation
  - Une plateforme dédiée au contrôle qualité de cellules thérapeutiques

### Actu : Journée Highlight

Le 10 décembre 2019 la plateforme a organisé « Les avancées en imagerie du vivant en Occitanie - 2nde édition » à l'Hôtel de la Région Occitanie à Toulouse. Exemples concrets et faits marquants 2019 présentés par des scientifiques de l'ensemble de la communauté ont permis d'illustrer l'excellence de la production scientifique de nos laboratoires.

### Responsable scientifique :

Olivier Gadal

### Responsables opérationnels :

Cécile Pouzet, Jacques Rouquette

### Contact :

tricontact@genotoul.fr

### Site web :

http://trigenotoul.com

### Localisation des équipements

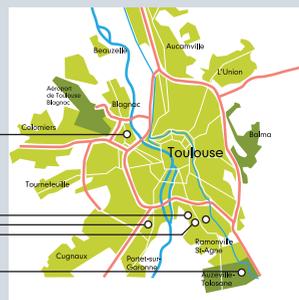
SFR BMT Purpan  
(CPTP)

SFR BMT Rangueil  
(I2MC) + CMEAB

SFR BMT Langlade  
(CRCT, ITAV  
et StromaLab)

FRBT Sites IPBS et CBI

FR Agrobiosciences



Le fait marquant scientifique :

# Imagerie et cytométrie au cœur du tissu adipeux humain

Les tissus adipeux jouent un rôle essentiel dans la gestion des réserves énergétiques de l'organisme via le stockage et la libération des lipides par des cellules spécialisées que sont les adipocytes. Cependant, un excès de masse grasse en particulier dans les tissus adipeux internes ou viscéraux est associé à un risque de complications cardio-métaboliques. Mieux comprendre comment les dépôts adipeux se développent et les spécificités liées à leur localisation corporelle est important dans le contexte de l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des pathologies cardio-métaboliques.

Les dépôts adipeux humains contiennent des cellules progénitrices à l'origine de la formation de nouveaux adipocytes. Ces cellules sont également impliquées dans le dépôt excessif de matrice extracellulaire conduisant à la fibrose. L'objectif de ce travail conduit par le groupe de J. Galitzky (équipe d'Anne Bouloumié à l'I2MC) était de définir l'hétérogénéité en termes de localisation tissulaire et de fonction des cellules progénitrices des dépôts sous-cutanés et viscéraux humains.

Tout d'abord, l'association de deux des compétences de la plateforme TRI (Imagerie électronique au CMEAB et Imagerie photonique à l'I2MC) a permis la comparaison de la **macro-architecture** des tissus adipeux de patients obèses et la mise en évidence de deux compartiments matriciels délimitant l'unité structurale des tissus adipeux en lobule. Ces deux compartiments, septa et stroma, définissent des niches cellulaires pour les progéniteurs (Fig. 1).

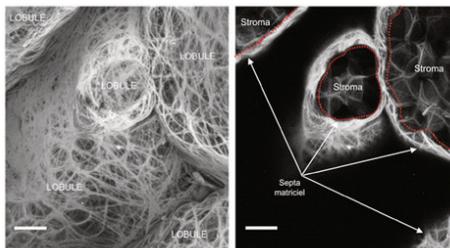


Figure 1 : Image représentative de la macro-architecture des lobules du tissu adipeux humain avec coloration du réseau de collagène au rouge picrosirius (Microscope confocal ZEISS, LSM780, ZEN Software). Barre d'échelle = 100µm

La Cytométrie en flux, 3ème champ de compétence de la plateforme TRI, est une technique incontournable classiquement utilisée pour la caractérisation des cellules uniques sanguines circulantes qui permet d'étudier

et/ou de trier au moyen de marqueurs fluorescents chaque cellule entraînée dans un flux de liquide. Cette équipe a été pionnière dans les développements de cette technique pour l'étude des cellules issues de tissus solides, en particulier pour l'analyse de la composition de la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux (Miranville et al, Circulation, 2004). C'est tout naturellement qu'elle a donc utilisé cette approche, avec l'assistance du plateau de cytométrie de l'I2MC, pour trier simultanément 6 populations de la fraction stroma-vasculaire (Fig.2) et caractériser les cellules progénitrices issues des deux compartiments des lobules.

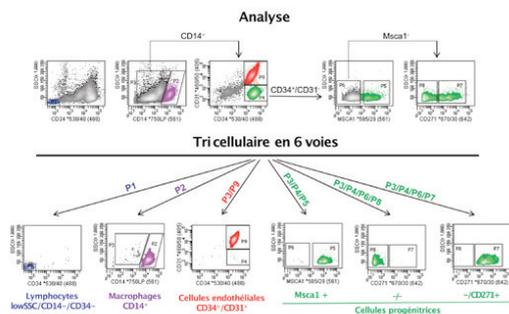


Figure 2 : Représentation schématique de la stratégie d'analyse et de tri cellulaire de la Fraction Stroma-Vasculaire du tissu adipeux humain sur le Trieur cellulaire BD Influx (Bioss 100µm, 20P50). P1 : Lymphocytes, P2 : Macrophages, P3 : Cellules endothéliales, P5 : Cellules progénitrices MSCA1+, P7 : Cellules progénitrices MSCA1+CD271+, P6 : Cellules progénitrices MSCA1-/CD271-

## PUBLICATION

- D. Estève, N. Boulet, C. Belles, A. Zakaroff-Girard, P. Decaunes, A. Briot, Y. Veeranagouda, M. Didier, A. Remaury, J.C. Guillemot, S. Ledoux, C. Dani, A. Bouloumié & J. Galitzky, Lobular architecture of human adipose tissue defines the niche and fate of progenitor cells. *Nature comm*, 2019, [https:// doi.org/10.1038/s41467-019-09992-3](https://doi.org/10.1038/s41467-019-09992-3)

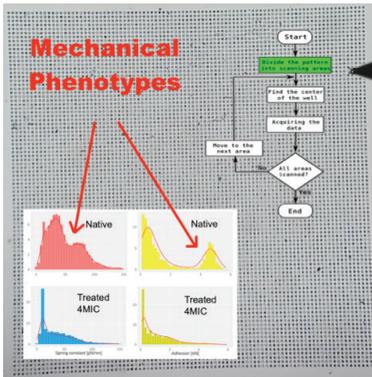
Le fait marquant technologique :

## Analyser automatiquement les propriétés mécaniques de population de cellules par Microscopie à Force Atomique

La microscopie à force atomique (AFM) est à la main ce que la microscopie optique est à l'œil, elle permet à l'aide d'un bras micrométrique et d'un doigt nanométrique de sonder la matière à ces échelles et notamment ses propriétés mécaniques. Justement les propriétés mécaniques des cellules vivantes lui sont accessibles et intéressent les chercheurs pour découvrir les propriétés mécano-biologiques de celles-ci. Néanmoins cette technique reste encore aujourd'hui un outil d'expert, peu accessible et lent puisqu'il faut à un expert plus de 20 minutes pour analyser les propriétés d'une seule cellule.

Grâce à un financement par ECOS-NORD (M15P02), un ingénieur de l'Institut des Technologies Avancées en sciences du Vivant (ITAV-CNRS) en collaboration avec des chercheurs du LAAS-CNRS et du CIC de l'IPN de Mexico, ont automatisé un AFM pour mesurer de manière automatique les propriétés mécaniques de cellules (*Candida albicans*) piégées par des motifs en forme de grille sur une surface adaptée. Pour la première fois, il a été possible de mesurer la rigidité, l'élasticité et les propriétés d'adhésion de milliers de cellules accédant ainsi à des sous populations démontrant l'existence de plusieurs phénotypes mécaniques différents dans une population que l'on pensait homogène.

Cette avancée technique ouvre la voie à l'utilisation de l'AFM comme outil de mécano-phénotypage des cellules vivantes adhésives dans un premier temps et à terme pourrait contribuer à l'émergence d'un outil de diagnostic basé sur les propriétés mécaniques de cellules vivantes.



À droite : algorithme de déplacement de la pointe du microscope à force atomique (AFM) pour effectuer sur chaque cellule de la puce des mesures mécaniques de manière automatique.

À gauche : résultats expérimentaux présentant deux phénotypes mécaniques dans la population cellulaire.

© CNRS

### PUBLICATION

- S. Proa-Coronado, C. Séverac, A. Martinez-Rivas, E. Dague. Beyond the paradigm of nanomechanical measurements on cells using AFM: an automated methodology to rapidly analyse thousands of cells, *Nanoscale Horizons*, 5, 131, (2020) DOI : [doi.org/10.1039/C9NH00438F](https://doi.org/10.1039/C9NH00438F)  
Brevet associé : WO2019112414 (A1)-2019

# Explorer les pathophysiologies *in vivo*

La compréhension du vivant et des dysfonctionnements physiologiques qui peuvent conduire à des pathologies, un enjeu majeur en santé publique, repose sur le développement de modèles animaux adaptés et d'équipement permettant une exploration fonctionnelle précise *in vivo*. Au cours de ces dernières années, la plateforme Anexplo a participé au développement de nouvelles stratégies innovantes pour le développement d'animaux génétiquement modifiés et a contribué à la mise en place d'équipements de pointe permettant l'exploration fonctionnelle non-invasive d'animaux et l'expérimentation dans des environnements de niveaux de sécurité 1, 2 et 3.

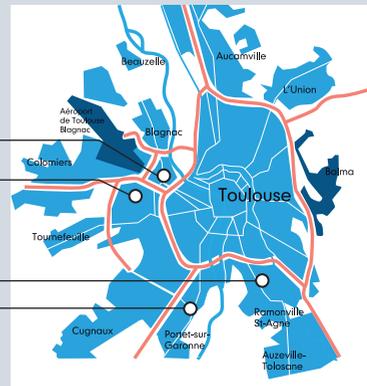
## Recherche et développement :

- Le plateau d'étude de comportement chez la souris du Centre de Biologie Intégrative a développé un ensemble de tests permettant de caractériser le comportement basal (activité motrice, force musculaire, coordination, fatigue) et d'analyser les fonctions cognitives (attention, mémoire spatiale et contextuelle, apprentissage).
- La composition de la flore commensale est déterminante dans le développement de nombreuses pathologies telles que l'obésité ou le cancer et conditionne la réponse aux traitements. Le développement d'une médecine du futur personnalisée doit donc intégrer les variations de la flore commensale des patients. Pour répondre à ce besoin, l'US006 a développé un nouveau plateau permettant d'héberger des souris axéniques et gnotobiotiques, adossé à un plateau de chirurgie expérimentale.

## Équipement et aménagement des zones de stabulation et d'expérimentation :

- La compréhension des interactions hôte/pathogène dans des modèles intégrés est un enjeu majeur, nécessaire au développement de nouveaux traitements des maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes. Pour permettre le développement de ces thématiques, les zones de confinement et d'expérimentation de niveau de sécurité 2 et 3 pour des souris, rats, porcs, ovins et bovins ont été développées dans les différents sites d'utilisation des animaux à des fins scientifiques rattachés à Anexplo. Outre la possibilité d'héberger des animaux en milieu confiné et protégé, ces zones intègrent des équipements permettant une expérimentation directe sur les animaux (IPBS : trieur de cellules et microscope confocal/biphoton en NSB3 ; CPTP : IVIS permettant l'analyse de bioluminescence et fluorescence *in vivo* sur animaux vigiles ; CBI : un laboratoire d'étude comportementale).
- Le suivi clinique de modèles animaux de différentes pathologies est essentiel à la compréhension de ces pathologies. Pour répondre à ce besoin les plateaux techniques de l'US006 ont acquis des équipements permettant une analyse non-invasive par doppler, échographie et IRM7/SRMTesla qui complètent les SPECT/CT et TEP/CT pour l'imagerie multimodale non-invasive du petit animal.

## Localisation des équipements



UMS US006

ENVT  
UMS US006

UMS US006  
IPBS  
Pharmacie  
CBI

UMS US006

## Responsables scientifiques :

Sylvie Guerder, Olivier Neyrolles

## Responsables opérationnels de site :

Massimiliano Bardotti, Magali Jacquier

## Contact :

[anexplo@genotoul.fr](mailto:anexplo@genotoul.fr)

## Site web :

<http://anexplo.genotoul.fr/>

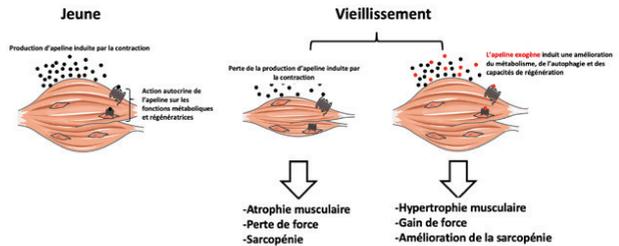
Fait marquant scientifique :

## L'apeline muscle son jeu !

Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires, UI 048

L'avancée en âge s'accompagne, dans 20% des cas, d'une perte d'autonomie qui nécessite une prise en charge institutionnelle lourde pour le patient et la société. Une des principales causes de cette incapacité réside dans la diminution dramatique de la masse et de la fonction musculaire, aussi appelée sarcopénie. Ainsi, il devient primordial de mieux caractériser cette pathologie afin de mettre au point de nouvelles stratégies

thérapeutiques. Dans ce contexte, une étude conduite par le Dr. Cédric Dray (I2MC, Toulouse) a démontré que l'apeline, un peptide synthétisé par différents tissus, pouvait constituer une perspective intéressante dans le domaine de la sarcopénie. Pour cela, les chercheurs ont mis en évidence que la contraction du muscle strié squelettique *in vitro* et *in vivo* chez la souris et l'homme, génère une production et une sécrétion musculaire d'apeline. Cette régulation par l'exercice physique est apparue altérée au cours du vieillissement dans différents modèles murins et humains. Parallèlement, ils ont pu démontrer une augmentation significative de la masse et de la fonction musculaire de souris âgées suite à une supplémentation (pharmacologique ou génique) chronique en apeline. Ces effets s'expliquent en partie par l'activation du métabolisme énergétique des fibres musculaires et par une amélioration des processus de régénération. Par cette étude, l'apeline s'inscrit dans un nouvel axe de recherche quant à la détection (biomarqueur) et la prise en charge (traitement pharmacologique) des faiblesses musculaires associées au vieillissement.



## PUBLICATION

- Claire Vinel, Laura Lukjanenko, Aurelie Batut, Simon Deleruyelle, Jean-Philippe Pradère, Sophie Le Gonidec, Alizée Dortignac, Nancy Geoffre, Ophélie Pereira, Sonia Karaz, Umji Lee, Mylène Camus, Karima Chaoui, Etienne Mouisel, Anne Bigot, Vincent Mouly, Mathieu Vigneau, Allan F. Pagano, Angèle Chopard, Fabien Pillard, Sophie Guyonnet, Matteo Cesari, Odile Burlet-Schiltz, Marco Pahor, Jerome N. Feige, Bruno Vellas, Philippe Valet and Cedric Dray\* (2018). The exerkin apelin reverses age-associated sarcopenia. *Nature Medicine*, Vol 24: 1360–1371

Fait marquant scientifique :

## Technologie CRISPR

*Centre Régional d'Exploration Fonctionnelle et Ressources Expérimentales  
UMS 006 - Service transgénèse*

L'inactivation de gènes chez la souris se faisait, avant l'avènement des nucléases et donc du système CRISPR/Cas9, par recombinaison homologue (RH) après injection de cellules souches embryonnaires (ES) modifiées dans des blastocystes hôtes. Cette technologie, qui a permis la création de nombreux modèles murins invalidés pour des gènes ciblés (animaux KO), peut s'avérer fastidieuse. La RH, même si elle est locus-dépendante, ne représente en moyenne que 1% des événements intervenant au sein des cellules ES modifiées. Le système CRISPR/Cas9, outre la possibilité de créer des modèles KO dans de nombreuses espèces animales, a permis de proposer des souris KO par « simple » injection des complexes sgRNA-protéine Cas9 dans les embryons au stade zygote.



Le service de transgénèse de l'UMS006 a ainsi obtenu des souris KO par cette technologie avec un pourcentage de réussite allant de 39 à 54% (à mettre en regard du 1% d'animaux provenant de la RH). Ces souris mutées étaient issues soit d'embryons frais ou d'embryons congelés (fond C57BL/6J) et de fonds génétiques différents du fond C57BL/6J, FVB/N par exemple. Ceci représente un deuxième avantage de cette technologie : modifier des gènes directement sur différents fonds génétiques et ainsi éviter les back-crosses du fond hybride I29/C57BL6 (fonds respectifs des ES et des blastocystes utilisés en RH) vers la souche d'intérêt. Un gain de temps supplémentaire au niveau de la création de ces modèles a résidé dans l'utilisation d'un électroporateur en remplacement d'un poste de microinjection : 30 min contre 2 heures ou plus pour manipuler 200 embryons !

Toutes ces données (diminution du nombre d'animaux pour l'obtention de zygotes, diminution de femelles donneuses d'embryons, utilisation d'embryons congelés, travail directement sur des fonds génétiques d'intérêt, électroporation) sont, de plus, en accord avec la règle des 3Rs (Remplacer, Réduire et Raffiner) qui régit l'utilisation des animaux à des fins scientifiques.

## Un centre de ressources à disposition de la recherche

La plateforme **CRBh**, centre de ressources biologiques humaines, regroupe les 3 CRB mis en œuvre par le CHU de Toulouse : **Toulouse Bio-Ressources**, **CRB-Cancer**, **Germethèque**. La mission des CRB est la préparation, le conditionnement, la conservation et la mise à disposition des ressources biologiques humaines organisées en collections thématiques, pour une utilisation en recherche scientifique. Les ressources biologiques ont deux origines : 1°) les protocoles de recherche biomédicale, et 2°) la filière de soins, où les prélèvements destinés à l'analyse médicale peuvent être secondairement requalifiés pour la recherche. Les CRB opèrent selon un référentiel qualité spécifique (norme NF S96-900), assurant une stricte conformité réglementaire, la qualité et la gestion informatisée des ressources et données associées. Les spécificités des 3 CRB constitutifs de la plateforme CRBh sont présentées ci-dessous.

- **Toulouse Bio-Ressources (CRB – TBR)** est un CRB multithématique, comportant 40 collections déclarées, développées autour de 3 axes majeurs : 1°) **le vieillissement**, cognitif, neurologique, cardiovasculaire, ostéoarticulaire et métabolique ; 2°) **les maladies du développement** et de l'enfant ; 3°) **les pathologies infectieuses**. Le CRB assure la préparation et la gestion d'une grande variété d'échantillons biologiques : sang et dérivés, ADN génomique, liquide céphalo-rachidien, urines, fèces, biopsies tissulaires, cellules en culture.
- Le **CRB-Cancer** est dédié à la pathologie tumorale et est situé à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse — Oncopole (IUCT-O). Le CRB-Cancer dispose de **prélèvements tumoraux et non tumoraux associés à la tumeur** rassemblés en 12 collections (lymphomes, mélanomes, tumeurs cérébrales, tumeurs colorectales, du sein, urologiques, gynécologiques, tumeurs pulmonaires, ORL, tumeurs neuroendocrines, tumeurs des tissus mous, tumeurs osseuses). Il dispose d'une **plateforme d'histopathologie** dédiée à la recherche et développe des techniques d'immuno-histochimie, d'hybridation *in situ* et de « Tissue MicroArray ».
- **Germethèque**, comporte 11 sites répartis sur la France entière travaillant en réseau. Les ressources biologiques concernent les thématiques de la **fertilité**, de la **procréation** et du **développement humain**. Parmi les ressources spécifiques figurent ovocytes, spermatozoïdes, liquide folliculaire, plasma séminal, tissus germinaux, milieux de culture issus des embryons.

**Responsable médical :**

Bertrand Perret

**Responsable opérationnel :**

Bénédicte Razat

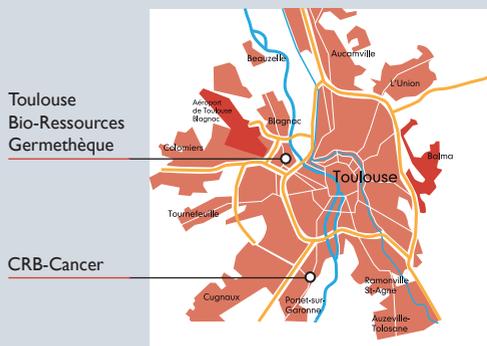
**Contact :**

perret.b@chu-toulouse.fr

**Site web :**

<https://www.chu-toulouse.fr/centres-de-ressources-biologiques-crb-?recherche=CRB>

### Localisation des équipements



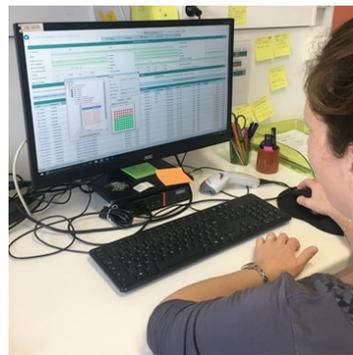
# Évolution des organisations et missions

En 2019, les CRB constitutifs de la plateforme CRBh ont connu plusieurs évolutions majeures accompagnant l'augmentation de leur activité :

- Extension du périmètre de certification du CRB-TBR (NF S96-900) vers la gestion centralisée des ressources biologiques dans le cadre de protocoles de recherche multicentriques, de dimension nationale ou internationale. Cette évolution conforte le rôle du CRB-TBR comme «*central lab*» dans de grands essais cliniques.

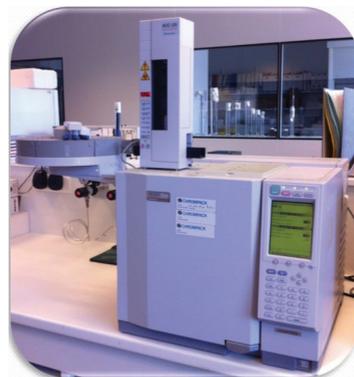


Préparation des ressources biologiques



Gestion informatisée des ressources et des données

- Développement de l'interface entre le CRB-TBR et les plateaux analytiques du laboratoire de biologie médicale du CHU de Toulouse ; habilitation des techniciens du CRB à la réalisation d'analyses spécialisées, notamment de biomarqueurs nutritionnels comme les acides gras.



- Accueil de ressources biologiques associées à de grandes cohortes régionales et nationales constituées autour du vieillissement.
- Développement de la plateforme d'histopathologie dédiée à la recherche du CRB-Cancer.

Le fait marquant scientifique :

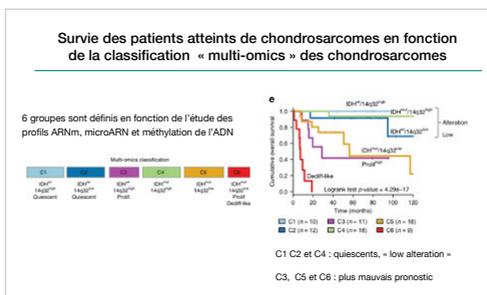
## Signature moléculaire des chondrosarcomes : impacts pronostiques

CRB Cancer et Département d'anatomie pathologique. IUCT-Oncopôle

Le CRB-Cancer de l'IUCT (Directrice : Pr A. Gomez-Brouchet ; ingénieure opérationnelle : S. Periès) est intégré à la plateforme CRBh de Génotoul. Il est certifié selon la norme NF S 96 900 depuis 2014. Il s'agit d'un service indépendant inclus dans le pôle recherche et rattaché administrativement au CHU avec des financements dédiés, délivrés par la DGOS. Il abrite 33 collections emblématiques, déclarées, autorisées (DC-2008-46 ; AC-2013-1955) et approuvées par les comités d'éthique. 13 collections sont portées par le CRB dont la collection des tumeurs osseuses et 20 sont hébergées, dont la collection INCa-BACAP (adénocarcinome pancréas).

En octobre 2018, le CRB-cancer a été associé à la publication de *Canivet C et coll. BMC Cancer*, pour son rôle dans la prise en charge des échantillons de la collection de la cohorte BACAP. Celle-ci est une cohorte prospective d'adénocarcinomes du pancréas, qui associe des données cliniques à des échantillons biologiques issus de 15 hôpitaux universitaires et privés français (1.500 patients seront inclus). Les échantillons biologiques comprennent des tissus et des liquides biologiques qui sont centralisés au niveau du CRB-Cancer. Cette cohorte unique en France a pour buts principaux de recueillir des données épidémiologiques et sociales, et d'identifier de nouveaux marqueurs diagnostiques et/ou pronostiques à des fins thérapeutiques, dans ce cancer au pronostic sombre (taux de survie à cinq ans inférieur à 3%).

Dernièrement, en octobre 2019, une signature moléculaire des chondrosarcomes a été rapportée dans l'article de *Nicolle R et coll* publié dans *Nature commun*. Celle-ci a été établie grâce à l'étude des profils d'ARNm, de micro-ARN et de méthylation d'ADN, à partir d'échantillons biologiques congelés. Cent-deux tumeurs cartilagineuses collectées entre 1997 et 2013 au sein de 8 centres français ont été analysées. L'ensemble des échantillons a été préparé au CRB-Cancer afin d'obtenir une homogénéisation des quantités de tissus à analyser. Les résultats ont permis d'identifier que la perte d'expression du locus 14q32, le profil plus proliférant et la méthylation de l'ADN, étaient des facteurs déterminants pronostiques pour définir la malignité de la tumeur.



## PUBLICATIONS

- Canivet C, Gourgou-Bourgade S, Napoléon B, Palazzo L, Flori N, Guibert P, Piessen G, Farges-Bancel D, Seitz JF, Assenat E, Vendrely V, Truant S, Vanbiervliet G, Berthelémy P, Garcia S, Gomez-Brouchet A, Buscaïl L, Bournet B; BACAP Consortium. A prospective clinical and biological database for pancreatic adenocarcinoma: the BACAP cohort. *BMC Cancer* 2018 Oct 16;18(1):986.
- Nicolle, R., Ayadi, M., Gomez-Brouchet, A., Armenoult, L., Banneau, G., Elarouci, N., Tallegas, M., Decouvelaere, A.-V., Aubert, S., Rédini, F., Marie, B., Labit-Bouvier, C., Reina, N., Karanian, M., le Nail, L.-R., Anract, P., Gouin, F., Larousserie, F., de Reyniès, A., de Pnioux, G., 2019. Integrated molecular characterization of chondrosarcoma reveals critical determinants of disease progression. *Nature Commun* 10, 4622.



## Atelier

# Sciences et citoyens : gouvernance, participation et diffusion des connaissances scientifiques

La Plateforme organise chaque année, depuis 2006, un atelier thématique de réflexion éthique, à la fois destiné à la communauté scientifique et ouvert au grand public. L'intervention de spécialistes ayant une expérience dans le domaine s'accompagne de débats encourageant l'interaction entre les participants.

En 2019, l'atelier a porté sur : « Sciences et citoyens : gouvernance, participation et diffusion des connaissances scientifiques ». En effet, les avancées de la science et de la technologie impactent directement nos sociétés, dans le présent et pour l'avenir, et génèrent des dilemmes et des controverses de plus en plus nombreuses pour l'humanité et l'environnement.

Les citoyens sont à la fois en partie des participants à la recherche et, normalement, des bénéficiaires des avancées qui en découlent. L'implication des citoyens dans la production, la diffusion ou l'usage des connaissances scientifiques se développe dans divers contextes et se matérialise sous différentes formes, à différentes échelles, en tant que sciences citoyennes ou sciences participatives.



Les **trois volets** de cet atelier proposaient d'aborder les relations entre la science et les citoyens à travers d'exemples illustrant les pratiques actuelles : la mise en œuvre d' « Etats généraux » (Volet 1), la participation des citoyens à des projets de recherche (Volet 2) et la contribution « en amateur » à la connaissance scientifique (Volet 3).



Lors du **troisième volet**, une session interactive utilisant des boîtiers de vote électronique a permis d'obtenir des données qualitatives et quantitatives. Cette session interactive, très appréciée, est un moyen pour la Plateforme d'**interagir au plus près avec le public**. Les résultats de la session ne prétendent pas être représentatifs de la population générale mais illustrent les connaissances, pratiques et perceptions du public présent lors de cet atelier, d'ouvrir le débat et d'enrichir les échanges par la suite.

## AUTRES ANIMATIONS SCIENTIFIQUES

- **Emmanuelle Rial-Sebbag et Gauthier Chassang** ont animé le **Café-débat du Quai des Savoirs**, sur le thème « Objets connectés en santé: enjeux sociétaux », sous la coordination de l'Université Fédérale Toulouse Midi-Pyrénées, le 13 avril 2019.

## Contributions scientifiques



### Participation au projet EASI-Genomics

Le projet EASI-Genomics (GA:824110) est un projet H2020 d'Infrastructure visant à fédérer différents centres de séquençage génomique de pointe en Europe et à **faciliter l'accès aux technologies omiques (génomique, transcriptomique, épigénomique, métagénomique, immunogénomique, etc.) et expertises associées** qu'elles utilisent dans des domaines variés (recherche impliquant la personne humaine, recherche animale ou végétale) au profit de la communauté des chercheurs européens et internationaux. Douze centres de séquençage dans 6 pays européens forment le consortium actuel. La Plateforme est impliquée dans la responsabilité du WP2 Transnational access (TNA) Framework. Elle met en place des documents standards et procédures destinées à atteindre les objectifs du projet dans le respect des règles applicables aux recherches. Elle intervient en particulier pour la réalisation de l'évaluation éthique des projets.



### Participation au projet IMI FAIRplus

Le projet européen H2020 IMI FAIRplus regroupe un consortium de 22 partenaires privés et académiques coordonné par l'infrastructure européenne de bioinformatique ELIXIR et l'entreprise Janssen, avec une forte interaction avec EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations). Il vise à **promouvoir l'adoption des principes FAIR** (données Faciles à trouver, Accessibles, Interopérables, Ré-utilisables) **pour un partage responsable et opérationnel des données de recherche en sciences de la vie**, en particulier pour d'autres consortiums IMI. La Plateforme contribue à élaborer une gouvernance commune de partage durable et responsable fondée sur les principes juridiques et éthiques prenant en compte la protection de la vie privée des personnes, la sécurité (partage transfrontalier), la transparence, et promouvant des mesures susceptibles de mieux reconnaître l'ensemble du travail requis pour mettre à disposition des données réutilisables de façon responsable. La Plateforme y pilote un VWP visant à opérationnaliser les mesures préconisées lors de l'examen éthique du projet au cours de son évaluation. Les recommandations et outils produits serviront à stimuler le changement culturel nécessaire dans les pratiques de la recherche biomédicale académique et industrielle.

## AUTRES CONTRIBUTIONS

- **Anne Cambon-Thomsen**, Fondatrice de la Plateforme, a été nommée **ambassadeur de la Research Data Alliance** et, à ce titre, intervient dans des séminaires et colloques pour **renforcer les activités orientées sur la science ouverte de la Plateforme**.
- **Gauthier Chassang** et **Alain-Michel Boudet** contribuent au **Comité scientifique et d'organisation** d'un colloque devant se tenir à Toulouse en 2020 sur le thème « Peut-on réguler les technosciences? Si oui, comment? » en partenariat avec **ScienceAnimation** et le **GREP**.



# Genotoul

GENOPOLE TOULOUSE

## Adresse

Bâtiment INCERE  
4bis, avenue Hubert Curien  
31100 Toulouse

## Direction

Luc Pénicaud

## Contact

[contact@genotoul.fr](mailto:contact@genotoul.fr)

## Site web

<http://www.genotoul.fr>

 @Genotoul

## PARTENAIRES

