



**Genotoul**  
GENOPOLE TOULOUSE

# GENOToul 2022-2023

# Une année d'investissements dans un paysage en évolution

L'année dernière, je démarrais ce préambule des faits marquants de Genotoul en évoquant l'actualité où guerre en Ukraine et crise climatique se télescopaient. Un an plus tard, il est malheureusement difficile de voir le changement.

Nous avons pourtant des motifs de nous réjouir concernant l'année écoulée. L'effacement progressif de la crise covid a sonné le retour des réunions en présentiel et des congrès scientifiques. Nous avons ainsi eu le plaisir d'organiser ou de soutenir à nouveau des journées scientifiques, des formations et une grande assemblée générale en décembre sans être inquiétés outre mesure par les virus. Je ne doute pas que nous partageons ce plaisir avec chacun d'entre vous.

Deuxième point, et pas des moindres, des investissements importants en matériel ont pu être réalisés sur les plateformes de Genotoul au travers du plan de relance européen REACT-EU. La Région Occitanie a choisi de flécher une part de ces fonds sur les plateformes de recherche pour développer des services dans le domaine de la santé. Genotoul a répondu présent et proposé le projet OCSSIGEN, 5 millions d'euros d'investissements concertés dans des équipements répondant à cet objectif dans les domaines de l'imagerie, de la cytométrie, de la protéomique, de la zootechnie, du criblage moléculaire et de la métabolomique. La phase d'acquisition et d'installation de ces équipements est désormais achevée et l'année 2023 délivrera les résultats d'une première année de fonctionnement certainement riche en nouveautés.

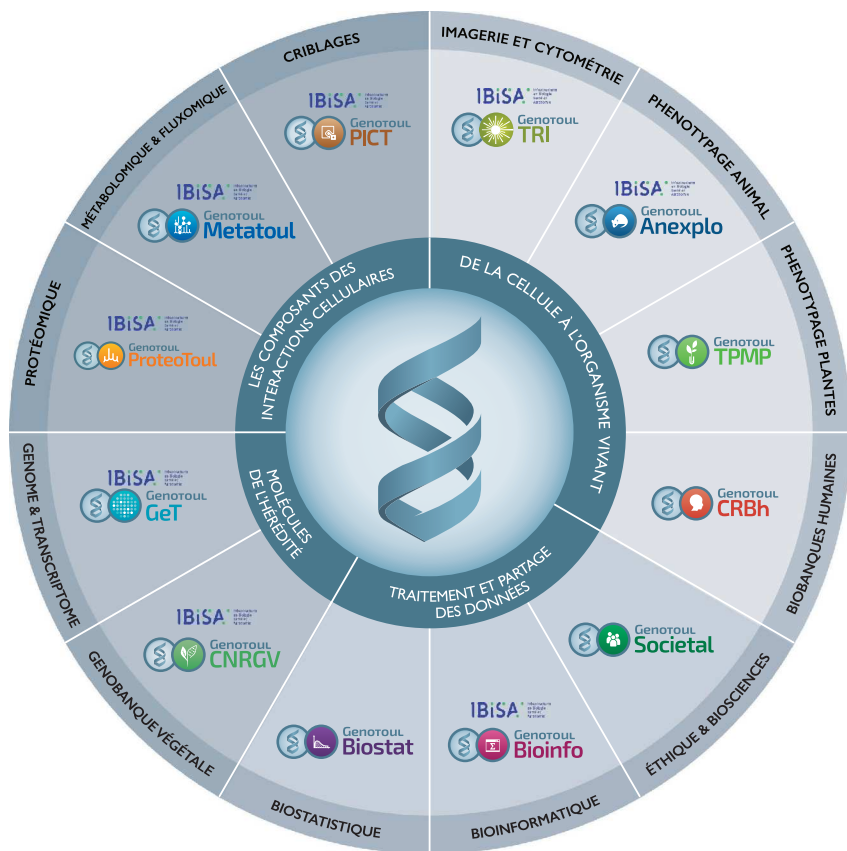
Saluons aussi l'obtention du financement PIA4 TIRIS et la mise en place de l'Université de Toulouse, succès collectifs de la communauté toulousaine. En terre de rugby, ces très beaux essais demandent maintenant à être autant transformants que transformés. La redéfinition de la stratégie régionale de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation en Occitanie opérée en 2022 ouvre également de nouvelles perspectives pour les plateformes.

Le contenu de ce nouvel opus 2022-2023 continue d'illustrer l'engagement et l'activité très diverse des plateformes de Genotoul au service des projets de recherche et du développement technologique en sciences de la vie. Nous avons cette année un livret qui sent la vanille. Vous en doutez ? Je vous laisse feuilleter...

Pierre-Emmanuel Gleizes  
Directeur du Gis Genotoul

---

## Un réseau de plateformes en sciences du vivant



IBiSA<sup>+</sup> Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie



# 12083 m<sup>2</sup> mobilisés sur les différents sites

**377**  
projets  
en partenariat national,  
européens, internationaux

**70**  
projets  
collaboratifs  
avec des entreprises

**681**  
projets  
nationaux en prestation

### Nos plateformes sont investies dans des :

#### Infrastructure nationale

- Aviesan
- Biobanques
- Celphedia
- ChemBioFrance
- ECELLFrance
- F-CRIN
- France Génomique
- France Life Imaging (FLI)
- IBISBA-FR
- Institut Français de Bioinformatique (IFB)
- METABOHUB
- ProFI Proteomics
- RARE

#### Infrastructure européenne

- ECRIN
- ELIXIR
- Easi Genomics
- EU-IBISBA
- INFRAFRONTIER
- PhenoMeNal

#### Démonstrateur

- TWB

#### Equipex

- METEX+
- ALADIN
- ANINFIMIP
- MUDIS4LS

**Toutes sont ouvertes  
vers le monde de l'industrie**

**329** agents mobilisés

**+ de 11 M€**

de ressources  
hors salaires permanents

Formations dispensées par les plateformes :

**2389** personnes formées  
(public-privé)



### Interventions dans les :

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

**En France comme à l'étranger**

**267**

articles scientifiques  
publiés dans des revues avec comité  
de lecture

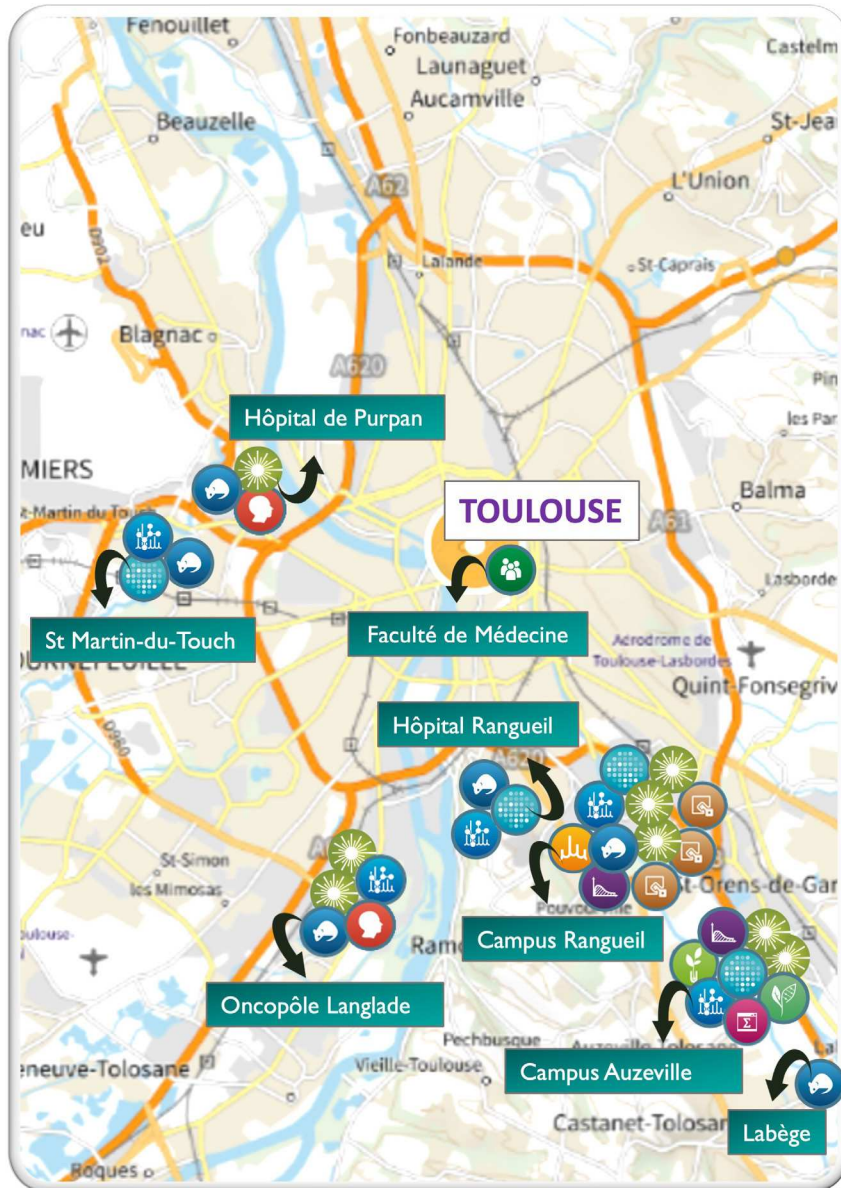
Un fort soutien de l'État, de la Région Occitanie, de l'Europe



Projet cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional  
Financement dans le cadre de la réponse de l'Union à la pandémie de COVID-19



## Localisation des équipements des plateformes Genotoul



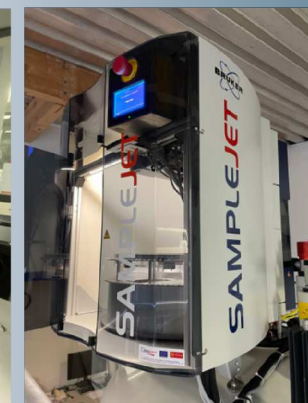
## Laboratoires et tutelles constituant les plateformes

|  |                                                                                                                                                                                                                   |                                                    |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|  | CBI (campus Rangueil)<br>CREFRE (Oncopole Langlade, Hôpital Rangueil, Hôpital Purpan, ENVT)<br>IPBS (campus Rangueil)<br>Pharmacie (campus Rangueil)<br>Prologue biotech (Labège)                                 | CNRS<br>ENVT<br>INSERM<br>UT3                      |
|  | MIAT (campus Auzerville)                                                                                                                                                                                          | INRAE                                              |
|  | CBI (campus Rangueil)<br>IMT (campus Rangueil)<br>IPBS (campus Rangueil)<br>MIAT (campus Auzerville)<br>TBI (campus Rangueil)                                                                                     | CNRS<br>INRAE<br>UT3                               |
|  | CNRGV (Auzerville)                                                                                                                                                                                                | INRAE                                              |
|  | CRB Cancer (Oncopôle Langlade)<br>Toulouse Bio-Ressources Germethèque (Hôpital Purpan)                                                                                                                            | CHU de Toulouse                                    |
|  | GeT-PlaGe (campus Auzerville)<br>I2MC (Hôpital Rangueil)<br>TBI (campus Rangueil)<br>ToxAlim (Saint-Martin-du-Touch)                                                                                              | CNRS, ENVT,<br>INP, INRAE,<br>INSA,<br>INSERM, UT3 |
|  | I2MC (Hôpital Rangueil)<br>LRSV (campus Auzerville)<br>TBI (campus Rangueil)<br>ToxAlim (Saint-Martin-du-Touch)                                                                                                   | CNRS, INP,<br>INRAE, INSA,<br>INSERM, UT3          |
|  | IPBS (campus Rangueil)<br>LSPCMIB (campus Rangueil)<br>TBI (campus Rangueil)                                                                                                                                      | CNRS,<br>INRAE, INSA,<br>UT3,                      |
|  | IPBS (campus Rangueil)                                                                                                                                                                                            | CNRS, UT3                                          |
|  | CERPOP (Faculté de Médecine)                                                                                                                                                                                      | INSERM, UT3                                        |
|  | LIPME (campus Auzerville)                                                                                                                                                                                         | CNRS, INRAE                                        |
|  | INFINITY (Hôpital Purpan)<br>I2MC (Hôpital Rangueil)<br>RESTORE (campus Rangueil & Oncopole Langlade)<br>CRCT (Oncopole Langlade)<br>IPBS (campus Rangueil)<br>CBI (campus Rangueil)<br>FRAIB (campus Auzerville) | CNRS, ENVT,<br>INP, INSERM,<br>UT3                 |

# PROJET REACT-EU GENOTOUL – OCSSIGEN CNRS, INSERM, INSA 5 M€



Projet cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional  
Financement dans le cadre de la réponse de l'Union à la pandémie de COVID-19



| PLATEFORME          | RESPONSABLE DE LA PLATEFORME | ÉQUIPEMENTS DEMANDÉS<br>PRESTATIONS ASSOCIÉES                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genotoul Anexplo    | Lionel Moulédous             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Équipements pour l'hébergement de modèles murins</li> <li>- Poste d'anesthésie</li> </ul>                     |
| Genotoul Metatoul   | Justine Bertrand-Michel      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Console spectromètre RMN 800 MHz</li> <li>- Microsonde triple-résonnance</li> </ul>                           |
| Genotoul PICT       | Virginie Nahoum              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Console spectromètre RMN 700 MHz</li> </ul>                                                                   |
| Genotoul ProteoToul | Odile Schiltz                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Spectromètre de masse haute résolution pour des analyses protéomiques à haute sensibilité</li> </ul>          |
| Genotoul TRI        | Olivier Gadal                | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Microscope à feuille de lumière</li> <li>- Microscope Raman CARS SRS</li> <li>- Cytomètre spectral</li> </ul> |





## Vous proposer le meilleur de la technologie et de l'expertise en génomique

L'équipe GeT est constituée d'une quarantaine de personnes présentes sur 4 sites : GeT-PlaGe, GeT-Biopuces, GeT-TriX et GeT-Santé.

GeT propose à la communauté scientifique les appareils de pointe et l'expertise pour le séquençage courts fragments (jusqu'à 2 x 250 bases) et longs fragments (de 10 kb à plusieurs centaines de kb), ainsi que divers appareils complémentaires pour l'étude sur puces d'expression, ou par single cell. En 2022 pour réduire les coûts, nous nous sommes équipés d'un robot Mosquito pour réduire de 5 à 8 fois les volumes réactionnels de préparation des bibliothèques de séquençage courts fragments.

Les développements réalisés en particulier dans le cadre du projet SeqOccIn nous ont permis d'étendre notre expertise sur l'apport des séquenceurs Longs Fragments en molécules uniques proposés par Pacific Bioscience (Sequel II) et Oxford Nanopore (GridION & PromethION), en particulier pour :

- l'assemblage de novo de génome (lorsque c'est utile en assemblant séparément les deux chromosomes parentaux) et l'étude du polymorphisme, y compris les variations structurales de grande taille,
- l'étude de la méthylation de l'ADN,
- le métabarcoding et la métagénomique.

GeT propose ainsi une gamme de prestations très complète en génomique, épigénomique, métagénomique et transcriptomique. GeT permet également le séquençage sur ses instruments de bibliothèques produites par les équipes de recherche.

En complément de l'ensemble de la plateforme disponible pour des projets avec la recherche publique ou pour des projets R&D avec des partenaires privés, une équipe dédiée GeT-IT de 6 personnes d'INRAE Transfert est dédiée à répondre aux besoins de prestations des entreprises.

Consultez notre site ou contactez-nous pour plus d'informations. Une collaboration avec la plateforme Genotoul Bioinfo pour l'analyse avancée des données produites est également possible.

### Responsable scientifique :

Denis Milan

### Responsables opérationnel-le-s

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

### Contact :

get@genotoul.fr

### Twitter :

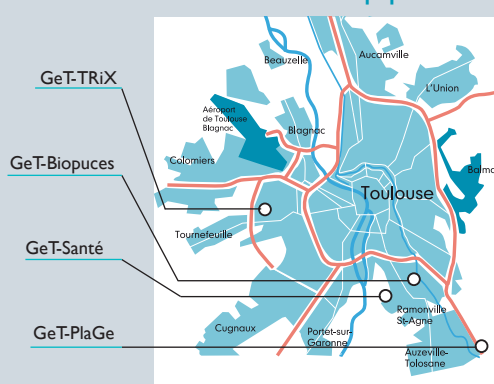
@Get\_Genotoul

### Site web :

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



### Localisation des équipements



### Le fait marquant scientifique :

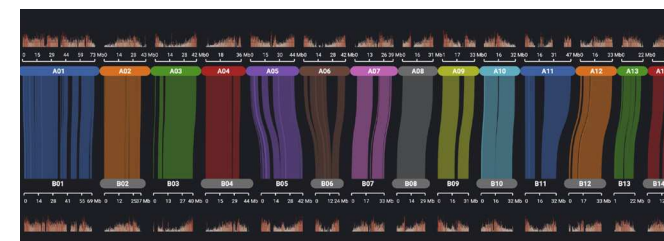
## Séquençage du génome de *Vanilla planifolia*, orchidée productrice de la vanille

Les vanilliers sont des orchidées tropicales dont la gousse produit la vanille. Comme de nombreuses orchidées, les vanilliers présentent la particularité génétique d'une endoréplication d'une partie de leur génome sans division cellulaire (jusqu'à 64 fois), rendant complexe le séquençage de leur génome. GeT, le CNRGV et Genotoul Bioinfo ont participé à un consortium coordonné par le CIRAD (La Réunion & Madagascar) qui a permis d'étudier le génome d'une variété réunionnaise de *Vanilla planifolia*.

Pour faciliter l'assemblage du génome du vanillier, l'ADN de haut poids moléculaire a été préparé au CNRGV à partir de tissus peu sujets à l'endoréplication. GeT-PlaGe a séquençé ces fragments d'ADN avec les technologies PacBio Sequel II, ONT Promethion et 10X Chromium/Illumina. Les données ont ensuite été analysées par les plateformes SouthGreen (Montpellier) et Genotoul Bioinfo.

L'analyse des données a montré qu'environ 1/3 du génome était répliqué de 3 à 10 fois. Cette fraction génomique a été assemblée en 14 paires de chromosomes. Elle contient 67 % des 59128 gènes identifiés chez le vanillier. L'assemblage des données produites sur séquenceur PacBio Sequel II, compliqué par ce phénomène d'endoréplication partielle ainsi que par une duplication ancestrale du génome, a été facilité par une carte optique produite au CNRGV permettant d'ordonner et d'orienter les contigs indépendants issus d'un même chromosome. Le résultat final est un assemblage phasé de 3.4 gigabases, 1.5 et 1.9 pour les 2 haplotypes, représentant 83 % du génome total, régions répétées comprises, soit plus de 2 fois la taille de l'assemblage précédemment disponible. Les parties encore manquantes peuvent représenter des zones non endorépliquées moins présentes, ou des régions très répétées difficiles à assembler.

Cet assemblage de qualité est un atout majeur pour les programmes de sélection comme pour l'étude de ce phénomène complexe d'endoréplication partielle des fractions du génome riches en gènes.



À gauche : Fleur de *Vanilla planifolia*. À droite : Assemblage du génome et comparaison des deux haplotypes assemblés.

### PUBLICATIONS

Quentin Piet, Gaetan Droc, William Marande, Gautier Sarah, Stéphanie Bocs, Christophe Klopp, Mickael Bourge, Sonja Siljak-Yakovlev, Olivier Bouchez, Céline Lopez-Roques, Sandra Lepers-Andrzejewski, Laurent Bourgois, Joseph Zucca, Michel Dron, Pascale Besse, Michel Grisoni, Cyril Jourda and Carine Charron. A chromosome-level, haplotype-phased *Vanilla planifolia* genome highlights the challenge of partial endoreplication for accurate whole genome assembly. Plant Communications <https://doi.org/10.1016/j.xplc.2022.100330>

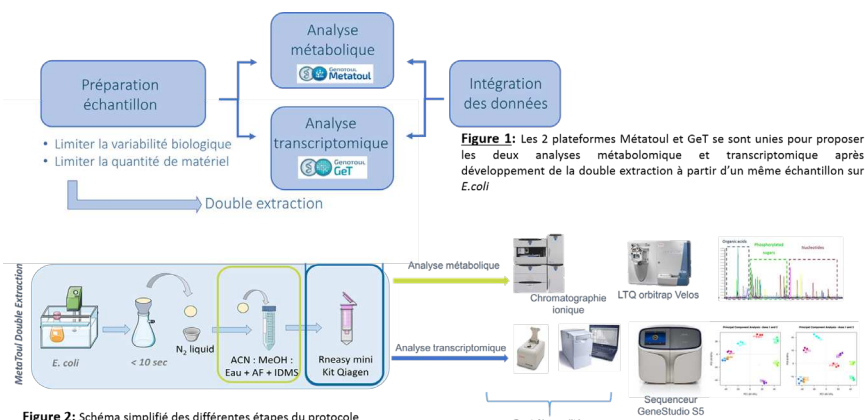
Communiqué de presse : 83 % du patrimoine génétique du vanillier élucidé.

<https://www.cirad.fr/espace-presse/communiques-de-presse/2022/genome-du-vanillier>

Le fait marquant technologique :

## Analyses transcriptomique et métabolique à partir d'un même échantillon après double extraction

Les approches multi-omiques, et en particulier celles liées à la métabolomique et la transcriptomique, deviennent essentielles pour améliorer la compréhension du système biologique à différentes échelles. Deux problèmes se posent avec ces technologies : l'intégration des données et la préparation des échantillons. Compte tenu du biais expérimental causé par les différents échantillonnages, l'extraction des métabolites centraux et de l'ARN à partir d'un seul échantillon est très importante. Pour répondre à cette problématique nous nous sommes concentrés sur la préparation des échantillons avec le développement d'une double extraction métabolomique et transcriptomique sur un seul échantillon. Le défi consistait à prendre en compte les contraintes inhérentes aux deux approches : un échantillonnage rapide pour avoir l'image la plus juste du contenu cellulaire (ARNs et métabolites), une extraction des métabolites assurant la stabilité et la quantification des métabolites et un processus permettant d'obtenir une quantité et une qualité d'ARN adéquates pour en permettre le séquençage. Nous avons optimisé l'ensemble des étapes du processus pour mieux fixer le métabolisme tout en maintenant l'intégrité des ARNs : échantillonnage des cellules par filtration rapide et extraction qualitative et quantitative des métabolites avec une solution de solvant acidifiée permettant de conserver également l'intégrité des ARNs. Les métabolites ont été analysés avec une méthode ciblée et quantitative par IC-HRMS permettant la couverture du métabolisme central et énergétique. Les ARNs, ont été séquencés sur le GeneStudio S5 (Ion Torrent, ThermoFisher). L'efficacité de notre double extraction a été validée qualitativement et quantitativement en comparaison avec les méthodes de référence pour les transcriptomes et métabolomes. De plus, nous avons étudié l'impact de cette double extraction sur de l'enrichissement isotopique au  $^{13}\text{C}$ , utilisé dans le cadre d'expériences de profilage isotopique des métabolites, validant ainsi son utilisation pour des études de fluxomique.



**Figure 1:** Les 2 plateformes Metatoul et GeT se sont unies pour proposer les deux analyses métabolomique et transcriptomique après développement de la double extraction à partir d'un même échantillon sur *E.coli*

**Figure 2:** Schéma simplifié des différentes étapes du protocole

- 1-Réupération de l'échantillon par filtration et congélation dans l'azote liquide
- 2-Double extraction dans le mélange ACN:MeOH:eau:acide formique + IDMS (Standard interne pour la quantification absolue)
- 3-Analyse métabolique sur le surnageant et analyse transcriptomique après extraction des ARNs (QC, librairies et séquençage)
- 4-Analyse des données

La mise au point de cette méthodologie a été réalisée par Nina Lager-Lachaud dans le cadre du projet HTomics (3BCar) et a permis de mettre en place un nouveau service disponible au sein des plateformes GeT-Biopuces et MetaToul-FluxoMet.

## Répondre aux besoins de traitement à grande échelle en sciences du vivant

Genotoul Bioinfo met à disposition de ses utilisateurs une infrastructure matérielle et logicielle performante dédiée aux besoins en bioinformatique. Cette infrastructure comprend :

- Un cluster de calcul de plusieurs milliers de cœurs
- Un espace de stockage de plusieurs Po
- Des serveurs hébergeant une centaine de machines virtuelles
- Près de 1000 logiciels du domaine mutualisés

Plus de 200 banques de données mises à jour, indexées et partagées

Début 2023, l'équipe est composée de 11 permanents (~6,5 ETP), 3 non permanents et s'appuie sur son savoir-faire interne et son réseau de compétences pour accompagner les besoins des programmes scientifiques en sciences du vivant sur :

- Le traitement à grande échelle des données 'omiques' ;
- Le développement d'outils innovants en concertation avec la communauté scientifique et les autres plateformes nationales ;
- La formation à l'utilisation de l'infrastructure et aux outils de traitement de données en lien avec les compétences disponibles ;
- Le support aux plateformes de production de données.

Genotoul Bioinfo est une plateforme membre de l'Institut Français de Bioinformatique (IFB, <https://www.france-bioinformatique.fr/>) et une plateforme associée de France Génomique (<https://www.france-genomique.org/>).

**Responsable scientifique :**

Matthias Zytznicki

**Responsable opérationnelle :**

Claire Hoede

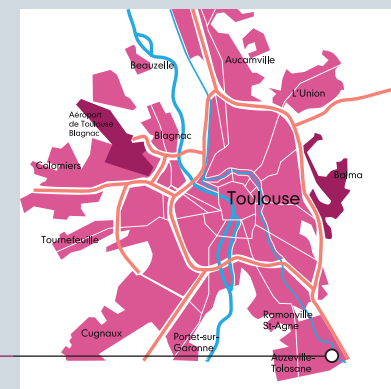
**Contact :**

[anim.bioinfo-Occitanie-Toulouse@inrae.fr](mailto:anim.bioinfo-Occitanie-Toulouse@inrae.fr)

**Site web :**

<http://bioinfo.genotoul.fr>

Genotoul  
Bioinfo

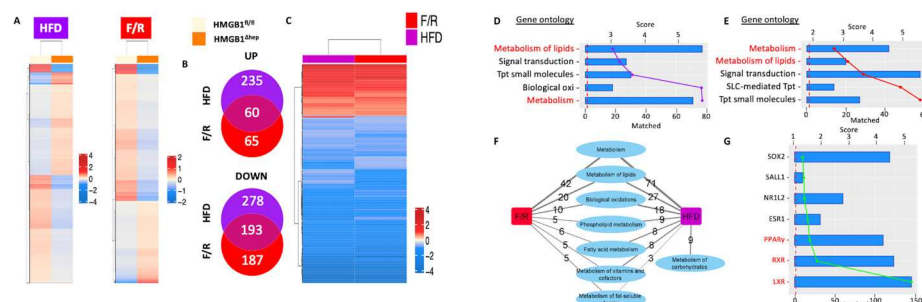


Le fait marquant scientifique :

## La bioinfo pour comprendre la stéatose hépatique non alcoolique

La dérégulation du métabolisme lipidique dans le foie peut entraîner une stéatose hépatique non alcoolique (ou foie gras non alcoolique). L'article étudie le gène murin HMGB1 dans le contexte de cette maladie, et montre que ce facteur nucléaire est un répresseur de la lipogénèse dans le foie. Ce gène semble protéger du développement de la stéatose hépatique, et pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique intéressante.

Dans cet article, Jérôme Mariette a analysé de façon intégrée des données de type ATAC-Seq et ChIP-Seq, et il a contribué à montrer comment, dans certaines conditions, le gène se détache de la chromatine, ce qui affecte plusieurs fonctions biologiques, dont les processus métaboliques. Toutefois, ce changement ne s'accompagne pas d'une réorganisation de la conformation de la chromatine, ce qui pouvait être initialement postulé.



### PUBLICATION

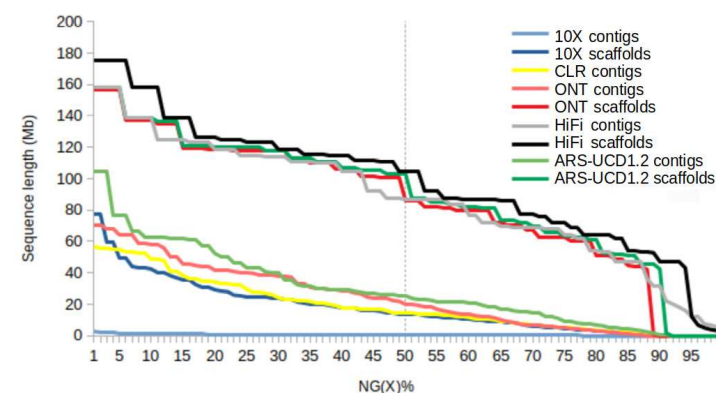
J. Nuclear HMGB1 protects from nonalcoholic fatty liver disease through negative regulation of liver X receptor

Jean Personnaz, Enzo Piccolo, Alizée Dortignac, Jason S. Iacovoni, Jérôme Mariette, Vincent Rocher, Arnaud Polizzi, Aurélie Batut, Simon Deleruyelle, Lucas Bourdens, Océane Delos, Lucie Combes-Soia, Romain Paccoud, Elsa Moreau, Frédéric Martins, Thomas Clouaire, Fadila Benhamed, Alexandra Montagner, Walter Wahli, Robert F. Schwabe, Armelle Yart, Isabelle Castan-Laurell, Justine Bertrand-Michel, Odile Burlet-Schiltz, Catherine Postic, Pierre-Damien Denechaud, Cédric Moro, Gaëlle Legube, Chih-Hao Lee, Hervé Guillou, Philippe, Cédric Dray, and Jean-Philippe Pradère Science Advances 25 Mar 2022 Vol 8, Issue 12 DOI: 10.1126/sciadv.abg9055

Le fait marquant technologique :

## Un assemblage du génome bovin de meilleure qualité

L'évolution des technologies de séquençage vers des lectures plus longues, de meilleure qualité, en grande quantité à un prix abordable permet à des équipes voire des chercheurs isolés d'envisager l'assemblage du ou des génomes de leurs organismes d'étude. Les expertises acquises, pendant le projet SeqOccin, par la plate-forme Get sur la production et la plate-forme Bioinfo Genotoul sur le traitement de ces données ont été rassemblées dans une première publication "A Bos taurus sequencing methods benchmark for assembly, haplotyping, and variant calling" soumise en décembre 2022 au journal Scientific data. Les résultats de la publication ont été élaborés avec 6 technologies de séquençages : Illumina paired-end, Oxford Nanopore, Pacific Biosciences (HiFi and CLR), 10X Genomics linked-reads, et Hi-C en utilisant les générations les plus récentes des séquenceurs et des kits de séquençage. Plusieurs stratégies d'assemblage ont été employées suivant la qualité et la longueur des lectures. Les assemblages ont été validés à l'aide de leur métriques, de leur contenu en nucléotides et de leur contenu en gènes. Tous les assemblages basés sur des lectures longues ont des caractéristiques proches de l'assemblage de référence (ARS-UCD1.2) actuellement utilisé par la communauté. L'assemblage des lectures HiFi (PacBio) montre des métriques bien meilleures que la référence autant pour les contigs que pour les scaffolds. Cet assemblage est celui qui a demandé le moins de ressources informatiques, de temps et qui produit les deux haplotypes parentaux séparés soit par utilisation des données parentales soit via du Hi-C.



Comparaison des tailles de contigs entre les différents assemblages.

### PUBLICATION

A Bos taurus sequencing methods benchmark for assembly, haplotyping, and variant calling

Camille Eché, Carole Iampietro, Clément Birbes, Andreea Dréau, Claire Kuchly, Arnaud Di Franco, Christophe Klopp, Thomas Faraut, Sarah Djebali, Adrien Castinel, Matthias Zytznicki, Erwan Denis, Mekki Boussaha, Cécile Grohs, Didier Boichard, Christine Gaspin, Denis Milan, Cécile Donnadieu

Article soumis



## Plateforme de Biostatistique

La plateforme de Biostatistique de Toulouse est un carrefour de compétences autour de la statistique et l'analyse de données pour la biologie, et en particulier la biologie cellulaire. Les activités de la plateforme s'organisent principalement autour de :

- L'animation scientifique, avec en particulier l'organisation d'une journée scientifique régionale annuelle en partenariat avec la plateforme de bioinformatique de Toulouse. La prochaine édition aura lieu le jeudi 30 novembre 2023. Pour plus d'informations, voir le site web dédié <https://bioinfo-biostat.sciencesconf.org/>.
- L'appui aux projets de recherche en sciences du vivant au travers de collaborations. Cet appui peut se faire dans le cadre d'un projet (type ANR par exemple), de co-encadrement de thèses ou de stages.
- La formation : chaque année, la plateforme propose un large programme de formations de niveau débutant, intermédiaire ou avancé pour former les non-statisticiens à l'analyse de données. Ces formations sont régulièrement adaptées à l'évolution des besoins.

### Le cycle de formation pour 2023 :

- Initiation à la programmation R : 6-7 mars 2023
- Initiation à la statistique (avec R ou Asterics) : 20-22 mars 2023
- Construire son application shiny : 19-21 avril 2023
- Initiation à la programmation R « tidy » : 15 mai 2023
- Graphiques avec R : ggplot2 : 9 juin 2023
- Intégration de données avec mixOmics et mixKernel : 19-20 juin 2023
- Modèle linéaire et modèle linéaire généralisé avec R : 10-11 juillet 2023
- Initiation au package R data.table : « high-performance data.frame » : 26 septembre 2023
- Machine et deep learning avec R (Keras) : 1.5 jours (Dates à venir)
- Initiation à la statistique avec ASTERICS : 2 jours (Dates à venir)

### Responsables scientifiques :

Cathy Maugis-Rabusseau, Nathalie Vialaneix.

### Responsables opérationnelles :

Cathy Maugis-Rabusseau, Nathalie Vialaneix.

### Contact :

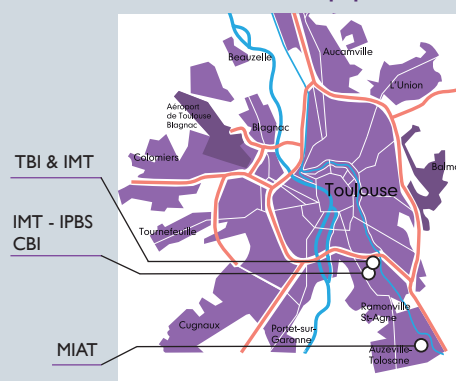
[biostat-tlse-animateurs@groupes.renater.fr](mailto:biostat-tlse-animateurs@groupes.renater.fr)

### Site web :

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



### Localisation des équipements



### Le fait marquant scientifique :

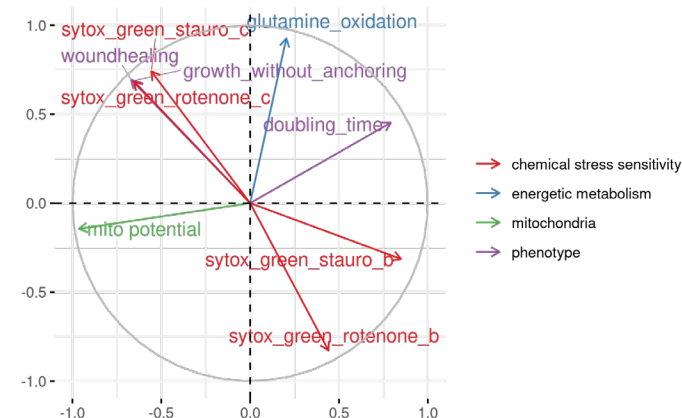
## L'intégration de données pour le cancer du colon

Dans le cadre du projet METAhCOL (soutenu par l'Institut Thématique Multi-Organismes AVIESAN), la plateforme biostatistique de Toulouse a participé à l'intégration de données multiples permettant l'étude d'un modèle innovant de carcinogénèse du colon. Ce modèle est basé sur six lignées cellulaires isogéniques du colon humain comportant des mutations de gènes importants impliqués dans la carcinogénèse et permettra des études contrôlées des interactions gènes-environnement dans la progression des cancers.

L'étude a permis une caractérisation phénotypique et métabolique fine de ces lignées cellulaires qui a mis en valeur des sensibilités différentes aux stress mitotoxique et génotoxique.

Elle a été réalisée à base d'analyse intégrative de type MFA (Multiple Factor Analysis) qui sont maintenant disponibles pour tous sur l'outil en ligne ASTERICS développé par les plateformes de Bioinformatique et Biostatistique de Toulouse (<https://asterics.miat.inrae.fr/>).

Ce travail se poursuivra par l'étude, sur ce modèle, de l'impact des polluants alimentaires et des effets de certaines mutations génétiques (en particulier si celles-ci peuvent être associées à une susceptibilité accrue à certains polluants).



MFA pour l'intégration de données multiples collectées sur 6 lignées cellulaires humaines. Les variables de mêmes couleurs correspondent à des mesures variées d'une même caractéristique phénotypique ou métabolique. L'interprétation se fait de manière similaire à l'ACP mais l'analyse donne une importance équilibrée à chacun des groupes.

### PUBLICATION

Tête, A. and Arnaud, L.C. and Le Mentec, H. and Gallais, I. and Poupin, N. and Tournadre, N. and Duarte-Hospital, C. and Lippi, Y. and Mathevet, F. and Lefort, G. and Burel, A. and Surya, R. and Boutet-Robinet, E. and Shay, W.J. and Vialaneix, N. and Bortoli, S. and Lagadic-Gossmann, D. and Huc, L. (2022) Characterization of human isogenic epithelial cell lines as a relevant tool to study colon carcinogenesis and interaction between genes and environment. Proceedings of Society of Toxicology Annual Meeting (SOT 2022), vol. 3579, P204 (Poster). San Diego, TX, USA.

## Un Centre de Ressources Biologiques dédié à l'exploration des génomes de plantes

Le Centre National de Ressources Génomiques Végétales (CNRGV) est une infrastructure nationale appartenant à l'Institut National de Recherche pour l'Agriculture, l'Alimentation et l'Environnement (INRAE).

Le CNRGV est un centre de ressources biologiques qui centralise un large panel de ressources génomiques végétales, de plantes modèles et cultivées, et une structure d'appui aux projets en génomique végétale. À ce titre, il propose aux laboratoires publics et aux entreprises privées des outils et des protocoles innovants pour caractériser les bases génomiques de la diversité des plantes et des mécanismes qui gouvernent leur croissance et qui leur permettent de s'adapter aux stress biotiques et abiotiques. Le CNRGV développe à la fois des stratégies de caractérisation à l'échelle des génomes entiers, telles que les cartes optiques et des méthodes innovantes de captures de régions génomiques ciblées. Il met en œuvre des outils de bioanalyse pour accompagner ces méthodes en intégrant différents types de données génomiques. Ces outils permettent d'offrir des solutions intégrées et complètes aux équipes de recherche dans un cadre collaboratif.

Le CNRGV est certifié selon la norme ISO 9001:2015.

Le CNRGV fait partie de la FR Agrobiosciences, Interactions & Biodiversité, la fédération de recherche rassemblant les principales forces toulousaines de recherche dans les domaines de la Biologie des plantes et de l'Écologie Moléculaire.

### Responsable scientifique :

Arnaud Bellec

### Contact :

infocnrgv-toulouse@inrae.fr  
+33 5 61 28 52 53

### Twitter :

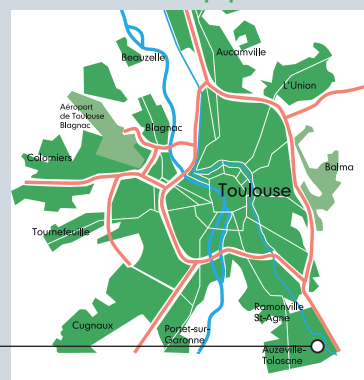
@CNRGV

### Site web :

<https://cnrgv.toulouse.inrae.fr/>



### Localisation des équipements



### Le fait marquant scientifique :

## Décrypter le génome géant du blé (15 GB) pour protéger les récoltes

La rouille jaune est une maladie dévastatrice des cultures de Blé, causée par le champignon pathogène *Puccinia striiformis* f. sp. *Tritici*, apparue en Afrique du Sud en 1996. Depuis la fin des années 2010, elle se répand largement à travers le monde, causant des pertes de rendement majeures. Il est capital, pour maintenir la production de blé, d'identifier des gènes de résistance à cette maladie. Un cultivar de blé tendre sud-africain présente notamment une résistance à la rouille jaune. Afin de transférer ce caractère aux nouveaux cultivars en développement, plusieurs laboratoires, dont le CNRGV, ont travaillé conjointement à l'obtention d'un génome de haute qualité dans le but de cloner le gène déterminant la résistance à la rouille jaune.

La combinaison des technologies de séquençage haute-fidélité (PacBio), de cartographie optique de génome (Bionano) et de capture de la conformation des chromosomes (Omni-C) a permis d'obtenir un assemblage du génome du cultivar kariega de 14,7 Gb à l'échelle du chromosome.

Le séquençage de novo a tout d'abord permis d'atteindre un assemblage de 5 055 contigs. Une carte optique a été utilisée pour les ordonner en un assemblage hybride avec 324 scaffolds présentant une N50 de 204,3 Mb.

Le CNRGV a contribué à ce projet en réalisant les extractions d'ADN, la production des cartes optiques et l'analyse des données de séquence. La production de la carte optique de ce génome a nécessité un développement pour obtenir de l'ADN de très haut poids moléculaire. Un nouveau protocole d'extraction à partir de racines a permis de produire les grandes molécules d'ADN requises pour la production d'une carte optique de grande qualité.

À l'aide de la séquence assemblée du génome, le partenaire Cengen est parvenu à cloner un gène responsable de la résistance à la rouille jaune.

Ces résultats sont le fruit du travail collaboratif entre University of KAUST, le Cengen et le CNRGV.



Le fait marquant technologique :

## Un ADN de très haute qualité, socle des applications du CNRGV

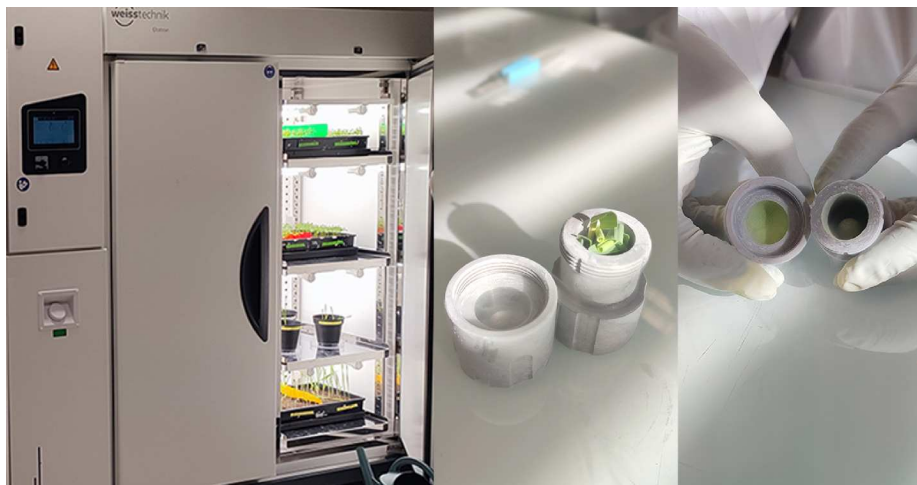
Les diverses applications proposées par le CNRGV dont la production de cartes optiques et les stratégies de capture de grandes régions génomiques d'intérêts reposent sur l'obtention d'ADN de très haute qualité.

Difficile à extraire des cellules, particulièrement dans le cas des plantes, l'ADN de haut poids moléculaires sera produit de façon optimale à partir de tissus jeunes et sains en appliquant des méthodes dédiées. Dans cette optique, en 2023, le CNRGV a acquis une chambre de culture et un broyeur.

La chambre de culture, ou Fitotron, commercialisé par la société Weissttechnik, a permis d'augmenter les capacités de culture des plantes en conditions contrôlées (température, hygrométrie, lumière). Grâce à ce matériel, le CNRGV maîtrise la production du matériel végétal nécessaire pour l'extraction d'ADN de haut poids moléculaires (HMW). Le Fitotron a été acquis grâce au soutien de la région Occitanie, dans le cadre du projet Occitanie-GENOSOL.

Pour compléter la chaîne de traitement des échantillons, le CNRGV a également acquis un broyeur de matériel végétal, le Vibro broyeur MM 500Vario proposé par la société Retsch. Il permet de remplacer le broyage manuel du matériel végétal, ce qui présente le double avantage d'éviter un travail fastidieux pour l'opérateur et de standardiser la procédure qui constitue la première étape de l'extraction d'ADN de haut poids moléculaire. Ce broyeur est capable de traiter six échantillons simultanément, de façon homogène et reproductible. Il garantit l'obtention d'un matériel végétal optimal pour l'extraction.

L'achat de cet appareil a été financé avec le concours du département de recherche INRAE Biologie et Amélioration des Plantes.



## Protéomique et spectrométrie de masse structurale pour l'analyse de protéines

La plateforme Protéomique de Toulouse, ProteoToul, 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 du secteur privé.

### Services proposés :

- Identification et quantification de protéines dans des mélanges complexes
- Interactomique, identification de partenaires de complexes protéiques
- Analyse de modifications post-traductionnelles de protéines
- Quantification ciblée de protéines d'intérêt
- Caractérisation de protéines purifiées
- Analyse bioinformatique de données protéomiques

Grâce au financement obtenu dans le cadre du projet REACT-EU OCCSiGEN, un spectromètre de masse de dernière génération, timsTOF SCP, a été installé dans les locaux de ProteoToul en septembre 2022.

Ce nouvel équipement permettra de progresser pour l'analyse de très faibles quantités de matériel et d'aborder le défi de la protéomique de cellules uniques.

### Responsable scientifique :

Odile Schiltz

### Responsable opérationnelle :

Odile Schiltz

### Contact :

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

### Twitter :

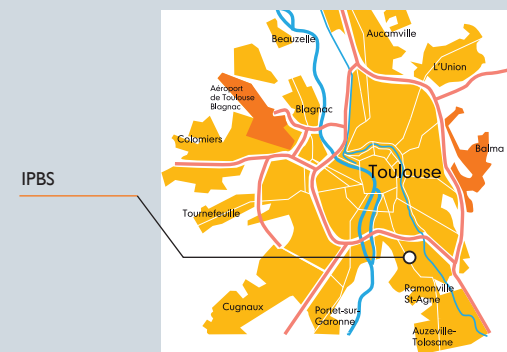
<https://twitter.com/ToulouseMass>

### Site web :

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



### Localisation des équipements





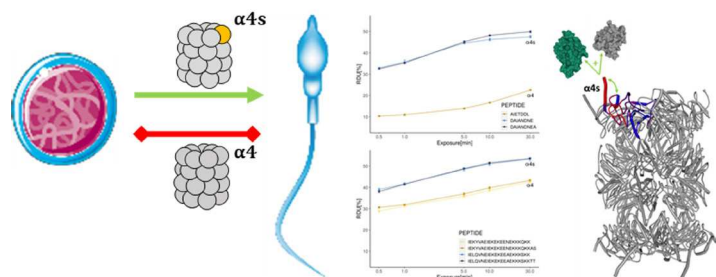
Le fait marquant scientifique :

## Le spermatoprotéasome : un complexe enzymatique clé de la spermatogenèse

Le protéasome dégrade les protéines non fonctionnelles afin d'éviter leur agrégation, qui pourrait être délétère, mais aussi pour réguler la concentration de certaines protéines clés. Ainsi, il est au centre de nombreuses voies de signalisation cellulaire. Sa localisation intracellulaire semble également cruciale pour réguler certains processus cellulaires (réplication, traduction, différenciation, etc.).

Au cours de l'évolution, le protéasome s'est diversifié pour assumer différents rôles, selon l'environnement cellulaire. Différents types de protéasomes, complexes protéiques contenant des sous-unités alternatives, sont apparus, comme le spermatoprotéasome (s20S) dans les cellules germinales (ovaires et testicules). Il diffère du protéasome constitutif (c20S) par sa sous-unité  $\alpha 4s$  non catalytique, qui remplace la sous-unité  $\alpha 4$  constitutive.

Le rôle crucial de la sous-unité  $\alpha 4s$  dans la spermatogenèse a été démontré chez la souris : les cellules germinales qui n'expriment pas cette protéine bloquent leur différenciation. Cependant, la raison pour laquelle le remplacement d'une seule sous-unité du protéasome 20S est essentiel pour ce processus reste incertaine. Pour mieux comprendre les relations structure-fonction du s20S lors de la spermatogenèse, notre équipe a analysé le protéasome de cellules germinales de mammifères à différents états de différenciation avec des stratégies avancées de spectrométrie de masse. Nous avons observé une incorporation soudaine d' $\alpha 4s$  (>98%) au cours de la spermatogenèse et une très forte activation concomitante du s20S. De plus, contrairement au c20S, le s20S interagit avec des protéines du complexe synaptonémal, cruciales pour la recombinaison homologue des chromosomes lors de la méiose. Enfin, la spectrométrie de masse structurale de type HDX-MS a permis de découvrir qu' $\alpha 4s$  est plus dynamique en solution qu' $\alpha 4$ , rationalisant ainsi les bases moléculaires de la spécificité fonctionnelle de ce sous-type de protéasome. Ces résultats pourraient permettre de mieux comprendre les mécanismes de l'infertilité masculine.



### PUBLICATION

Živković D, Sanchez Dafun A, Menneteau T, Schahl A, Lise S, Kervarrec C, Toste Rêgo A, da Fonseca PCA, Chavent M, Pineau C, Burlet-Schiltz O, Marcoux J, Bousquet MP (2022) Proteasome complexes experience profound structural and functional rearrangements throughout mammalian spermatogenesis" *Proceedings of the National Academy of Sciences* 119(15):e2116826119

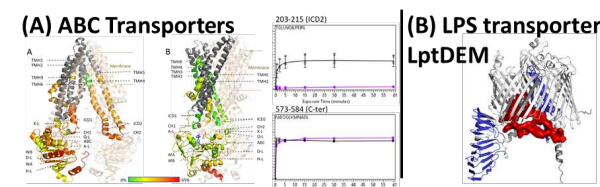
Le fait marquant technologique :

## Dynamique de transporteurs membranaires par échange hydrogène-deutérium couplé à la MS

Les « superbactéries » résistantes aux antibiotiques sont une véritable menace pour notre société et les mécanismes moléculaires de certains de leurs transporteurs membranaires sont encore mal compris. Nous utilisons l'échange hydrogène-deutérium couplé à la spectrométrie de masse (HDX-MS) pour étudier la dynamique structurale de différents transporteurs impliqués dans la résistance antibiotique. En diluant la protéine d'intérêt dans un tampon deutéré, les atomes de deutérium vont s'échanger avec les protons amidiques. La vitesse d'échange étant proportionnelle à l'accessibilité au solvant et à la dynamique de la protéine, l'HDX-MS apporte des informations complémentaires aux méthodes à haute résolution [1].

Nous avons ainsi décrypté les différentes étapes du cycle catalytique du transporteur ABC BmrA de *Bacillus subtilis* en collaboration avec l'équipe de Jean-Michel Jault (MMSB, Lyon). BmrA alterne de façon ATP-dépendante entre une conformation tournée vers l'intérieur (IF), qui permet la liaison de différentes drogues, et une conformation tournée vers l'extérieur (OF), qui permet leur relargage extra-cellulaire (Figure 1A). Malgré cette compréhension globale du cycle catalytique et de nombreuses structures haute résolution, le degré d'ouverture des domaines de liaison aux nucléotides (NBD), le couplage entre les NBD et les domaines transmembranaires (TM), et le degré de flexibilité des TM lors de la libération des drogues sont encore mal compris. Nos études d'HDX-MS sur différents mutants catalytiquement inactifs, avec ou sans ATP et/ou drogues, nous ont permis de répondre à ces questions [2,3].

En collaboration avec l'équipe de Raffaele Ieva (CBI, Toulouse), nous avons identifié un nouveau partenaire du transporteur du LPS (LptDE). Cette nouvelle sous-unité, dénommée LptM, est exprimée en cas de stress membranaire. Les analyses par HDX-MS ont permis de déterminer ses zones d'interactions avec LptDE (Figure 1B) [4].



### PUBLICATIONS

- [1] Sanchez Dafun A and Marcoux J (2022) "Structural mass spectrometry of membrane proteins" *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 21:140813
- [2] Javed W, Vallet S, Clement MP, Le Roy A, Moulin M, Härtlein M, Breyton C, Burlet-Schiltz O, Marcoux J, Orelle C, Ebel C, Martel A, Jault JM (2022) "Structural insights into the catalytic cycle of a bacterial multidrug ABC efflux pump" *J Mol Biol* 167541.
- [3] Chaptal V, Zampieri V, Wiseman B, Orelle C, Martin J, Nguyen KA, Gobet A, Di Cesare M, Magnard S, Javed W, Eid J, Kilburg A, Peuchmaur M, Marcoux J, Monticelli L, Högbom M, Schoehn G, Jault JM, Boumendjel A, Falson P (2022) "Substrate-bound and substrate-free outward-facing structures of a multidrug ABC exporter" *Science Advances* 8(4): eabg9215.
- [4] Yang Y, Chen H, Corey R, Morales V, Quentin Y, Froment Carine, Caumont-Sarcos A, Albenne C, Burlet-Schiltz O, Ranava D, Stansfeld P, Marcoux J, Ieva R (2023) "LptM promotes oxidative maturation of the lipopolysaccharide translocon by substrate binding mimicry." *BioRxiv* doi:10.1101/2023.01.02.522452

## Centre d'expertise en métabolomique & fluxomique pour l'analyse globale du métabolisme

La plateforme Metatoul propose son expertise dans le domaine de l'analyse et de la compréhension du métabolisme. Elle regroupe des compétences et des technologies de pointe en résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, robotique, (bio)-informatique, biostatistiques, biochimie, qu'elle met à disposition des communautés scientifiques académique et industrielles.

Ses sites spécialisés développent et proposent des outils et concepts pour l'analyse du métabolisme à l'échelle d'un système biologique (cellule, tissu, organe, organisme) :

La plateforme MetaToul propose son expertise dans le domaine de l'analyse et de la compréhension du métabolisme. Elle regroupe des compétences et des technologies de pointe en résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse, robotique, bioinformatique, biostatistiques, biochimie, qu'elle met à disposition des communautés scientifiques académiques et industrielles.

Ses sites développent et proposent des approches complémentaires pour l'analyse du métabolisme à l'échelle d'un système biologique (cellule, tissu, organe, organisme) pour un spectre large d'applications :

- Metatoul-Agromix : analyses qualitatives et quantitatives de métabolites de plantes et microorganismes associés par des approches ciblées ou globales.
- Metatoul-Axiom : prises d'empreintes métabolomiques sans a priori (RMN, MS), analyses qualitatives et quantitatives de xénobiotiques et de leurs métabolites (exposome), analyses statistiques.
- Metatoul-FluxoMet : analyse fonctionnelle des réseaux métaboliques par des approches d'analyse quantitative, profilage isotopique et fluxomique (RMN, MS, outils bioinformatiques)
- Metatoul-FluxoVivo : profilage isotopique et fluxomique sur organismes entiers (modèles animaux, Homme)
- Metatoul-Lipidomique : analyses qualitatives et quantitatives de différentes familles lipidiques par des approches ciblées ou globales.
- Metatoul-MetExplore : approches bioinformatiques basées sur les réseaux métaboliques pour l'analyse fonctionnelle du métabolome et la modélisation des processus métaboliques.

Pour Metatoul les défis de demain restent la réduction drastique des quantités d'échantillons mesurables jusqu'aux approches « single cell » pour augmenter la couverture métabolique des niches biologiques, l'optimisation de la prise en charge de très grandes séries d'échantillons et l'amélioration de la compréhension des systèmes biologiques complexes (jusqu'à l'organisme entier).

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

### Responsable scientifique :

Justine Bertrand-Michel  
(Directrice)

### Responsable opérationnel :

Laurent Debrauwer  
(Directeur Adjoint)

### Contact :

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

### Twitter :

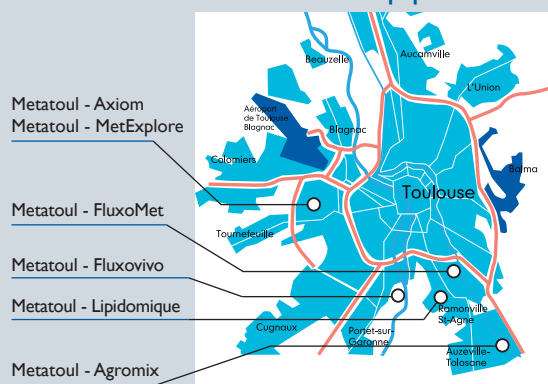
@metatoul

### Site web :

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



### Localisation des équipements



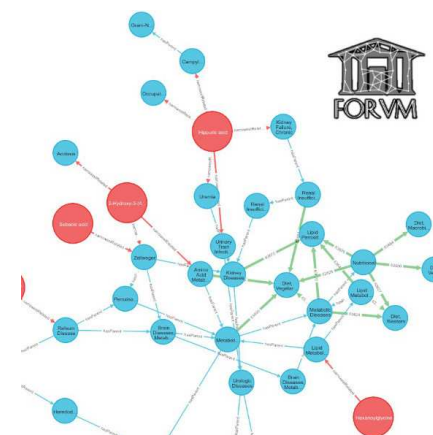
### Le fait marquant scientifique :

## Création du réseau de connaissances FORVM pour associer molécules chimiques et maladies

L'étude du lien entre perturbations métaboliques et santé nécessite de mobiliser de larges collections de données hétérogènes, mettant en relation connaissances sur le métabolisme et connaissances relatives aux modes et voies d'action conduisant aux effets adverses sur la santé humaine. L'utilisation de l'Intelligence Artificielle pour le traitement automatisé des connaissances offre des opportunités pour gérer cette surcharge d'information, en particulier via les réseaux de connaissances. Ces approches ont notamment été exploitées pour améliorer les technologies de recherche web, en intégrant des moteurs d'inférences visant à répondre directement aux questions des utilisateurs plutôt que de fournir des documents susceptibles de le faire.

Le réseau de connaissances FORVM regroupe un large ensemble d'informations nécessaires au passage de l'observation d'une perturbation métabolique à l'estimation d'un effet adverse, en agrégeant des données publiques issues de PubMed (>13 millions d'articles), ChEBI, ChemOnt, PubChem (>100 millions de composés), MetaNetX et du thésaurus MeSH. L'exploitation de ces ressources en interconnexions via des analyses statistiques a permis de les étendre en inférant des associations entre des molécules et des concepts biomédicaux, notamment des maladies humaines (>1 million d'associations significatives). FORVM est ainsi employé pour l'analyse de signatures métaboliques humaines. La création de FORVM marque ainsi un premier jalon dans l'application des méthodes de modélisation de la connaissance aux problématiques d'interprétation des données de métabolomique.

FORVM a pour vocation de s'étendre en intégrant d'autres sources de données, dont des données expérimentales produites par le consortium MetaboHUB. En parallèle de cette évolution, des travaux ont été engagés pour proposer d'autres systèmes de raisonnement automatisés, capables de suggérer des hypothèses d'associations pour des composés sous-représentés dans la littérature.



### PUBLICATION

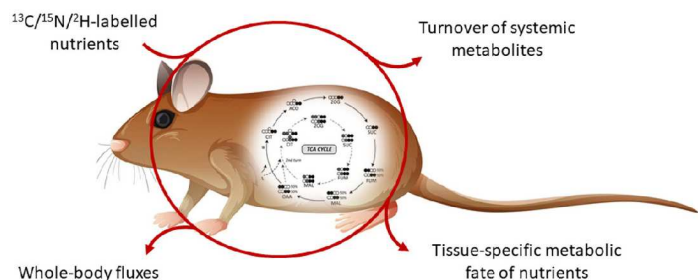
Maxime Delmas, Olivier Filangi, Nils Paulhe, Florence Vinson, Christophe Duperier, William Garrier, P.-E. Saunier, Yoann Pitarch, Fabien Jourdan, Franck Giacomoni and Clément Frainay (2021). FORVM: Building a Knowledge Graph from public databases and scientific literature to extract associations between chemicals and diseases. *Bioinformatics*. 37(21):3896-3904. doi: 10.1093/bioinformatics/btab627, <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03361495v1>.

Le fait marquant technologique :

## Un nouveau plateau dédié à la fluxomique in vivo

La fluxomique - la mesure des vitesses réelles des réactions métaboliques – représente la mesure la plus exacte de l'activité métabolique d'une cellule ou d'un organisme. Cette approche, qui donne accès à la dynamique du métabolisme, repose sur des expériences de marquage isotopique (stable) couplées à des modèles métaboliques. Pionnière en France dans ce domaine pour la mesure de flux à l'échelle cellulaire, la plateforme MetaToul se dote d'un nouveau plateau dédié à la mesure de flux à l'échelle de l'organisme entier. L'objectif est de pouvoir accéder à la fluxomique in vivo, c'est à dire à capturer la dynamique du métabolisme au sein des systèmes complexes et intégrés que sont les organismes entiers, pour des applications biomédicales. La mise en place de ce nouveau plateau « FluxoVivo », qui complète et renforce les plateaux déjà existants de la plateforme, résulte d'une initiative conjointe de MetaToul, de l'institut RESTORE et du CRCT, et bénéficiera à l'ensemble des laboratoires biomédicaux toulousains. Il est implanté au sein de RESTORE et dispose d'un équipement de spectrométrie de masse dédié aux mesures isotopiques sur biofluides et tissus, ainsi que d'un ensemble d'équipements pour la collecte et la préparation des échantillons. En complément du plateau FluxoVivo, un dispositif d'administration de molécules marquées sur souris est également accessible à RESTORE. Les informations mesurables grâce à ce nouveau plateau incluent le devenir intra-tissulaire des nutriments, la mesure du turn-over des métabolites circulants et la mesure des flux métaboliques systémiques (flux globaux d'interconversion des nutriments). Les applications principales concernent la physiologie et la santé humaines, incluant notamment le vieillissement, les maladies métaboliques, le cancer, l'inflammation et les maladies infectieuses. Ce plateau pourra venir en appui de projets pré-cliniques ou cliniques.

Contact : jean-charles.portais@inserm.fr



In vivo fluxomics: measuring whole-body metabolism dynamics

## 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 (chercheurs, ingénieurs, techniciens) 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.

PICT est une plateforme membre de 2 Infrastructures de Recherche Nationales « ChemBioFrance » et « IBISBA-FR » et d'une Infrastructure de Recherche Européenne « IBISBA-EU ».

Ses équipements et expertises se répartissent sur trois sites :

- l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) : biophysique, biologie structurale (RMN, biocristallographie et bioinformatique)
- le laboratoire de Synthèse et Physicochimie des Molécules d'Intérêt Biologique (SPCMIB) : chimie, synthèse, analyse et purification
- le 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.

PICT vous accompagne dans vos projets de recherche et développement dans le cadre de mise à disposition d'équipements, prestations de service réalisées par les personnels de la plateforme ou de collaboration de recherche, que vous soyez du secteur public ou privé.

**Responsable scientifique :**  
Virginie Nahoum

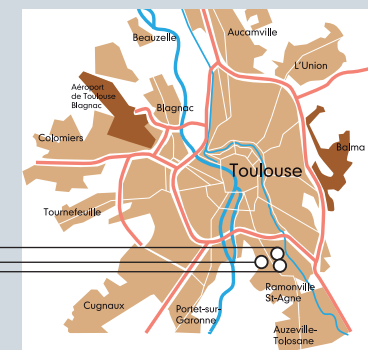
**Responsables opérationnel-le-s :**  
Sophie Bozonnet, Isabelle Fabing,  
Valérie Guillet, Olivier Saurel

**Contact :**  
[pict@ipbs.fr](mailto:pict@ipbs.fr)

**Site web :**  
<http://www.pict.ipbs.fr>



### Localisation des équipements



TBI

IPBS

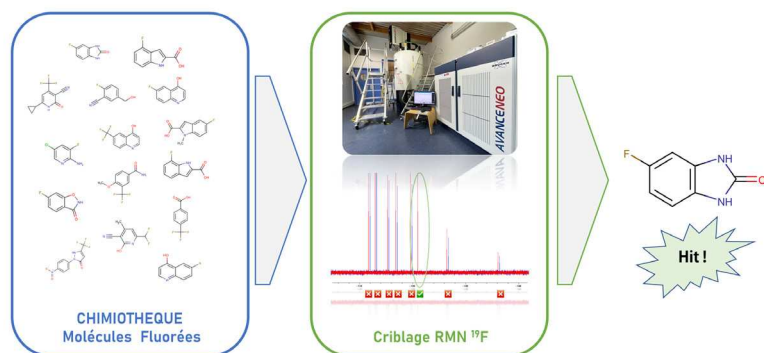
SPCMIB



Le fait marquant scientifique :

## Identification et conception d'inhibiteur de la protéine *InhA* de *M. tuberculosis* par RMN<sup>19</sup>F

L'identification de molécules organiques se liant aux protéines, appelées ligands, est la première étape nécessaire au développement de tous types d'effecteurs de protéine, et notamment d'inhibiteurs enzymatiques. Le criblage biophysique est fondé sur le suivi au niveau moléculaire des interactions fines entre la protéine et les ligands, la spectroscopie de RMN du proton (1H) est particulièrement efficace pour ce type d'analyse. La RMN 1H offre un avantage en termes de sensibilité mais aussi une limitation dû notamment au recouvrement spectral. La RMN du fluor (19F) offre une alternative intéressante, elle combine sensibilité et résolution spectrale. De plus, la présence d'atomes de fluor (20% des médicaments) est un atout car ils favorisent les propriétés ADME (Absorption Distribution Métabolisation Excrétion) du candidat médicament. Dans ce contexte, PICT s'est engagée dans une stratégie d'identification et d'optimisation de ligands fluorés dirigés contre une cible thérapeutique. Il s'agit d'un projet transversal qui mobilise les plateaux de RMN, de radiocristallographie et de synthèse chimique de PICT. La méthodologie a été implémentée sur la protéine *InhA*, cible de l'isoniazide, antibiotique de première ligne utilisé dans le cadre du traitement contre la tuberculose. Une banque de 243 molécules fluorées a été conditionnée, validée (solubilité et propriétés de relaxations adéquates) puis criblée sur *InhA* par RMN 19F. On a ainsi pu identifier 44 composés, dont 13 composés (soit 7% des ligands) qui voient leur interaction déplacée par un inhibiteur connu d'*InhA*. La détermination des structures des complexes ligand-protéine par radiocristallographie est en cours, étape préliminaire à une optimisation rationnelle des ligands par synthèse chimique. Les études interactions par RMN du fluor sont disponibles au sein de PICT par le biais prestation ou de collaboration.



Exemple d'identification d'un ligand par RMN 19F à partir d'un sous-ensemble de la fragmentothèque de molécules fluorées de PICT.

### RÉFÉRENCES

SDR enzymes oxidize specific lipidic alkynylcarbinols into cytotoxic protein-reactive species. Pascal Demange, Etienne Joly, Julien Marcoux, Patrick R. A. Zanon, Dymytrii Listunov, Pauline Rullière, Cécile Barthes, Céline Noiro, Jean-Baptiste Izquierdo, Karen Pradines, Romain Hee, Maria Vieira de Brito, Marlène Marcellin, Rémi-Félix Serre, Olivier Bouchez, Odile Burlet-Schiltz, Maria Conceição Ferreira Oliveira, Stéphanie Ballereau, Vania Bernardes-Génisson, Valérie Maraval, Patrick Calsou, Stephan M. Hacker, Yves Génisson, Remi Chauvin, Sébastien Britton. *BioRxiv preprint* 2021, <https://doi.org/10.1101/2021.09.15.460423>.

Le fait marquant technologique :

## Vers une augmentation de la sensibilité et la cadence d'analyse et de criblage biophysique

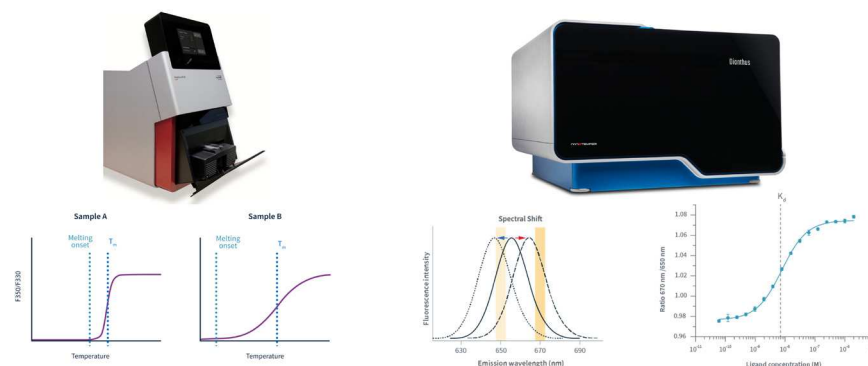
Grace au Contrat de Plan État-Région (CPER) 2021-2027, la plateforme PICT, membre fondateur de l'infrastructure nationale ChemBioFrance, renforce son plateau de biophysique dédié à l'analyse de macromolécules et leurs complexes et au criblage. Ainsi, début 2023, un appareil de caractérisation haute résolution de la stabilité des échantillons protéiques et une plateforme de criblage haut débit des interactions moléculaires ont pu être installés.

Ces deux nouveaux équipements complémentaires, installés à l'IPBS et commercialisés par la société Nanotemper, permettent de diversifier les méthodes d'analyses disponibles sur PICT mais aussi d'augmenter considérablement les cadences de criblage.

Le Prometheus est une méthode sans marquage basée sur la fluorescence intrinsèque des protéines, dédiée à la caractérisation de la stabilité thermique et de l'état d'agrégation de protéines en solution.

Le Dianthus est une plateforme de criblage en format plaque 384 puits, sans micro-fluidique, et permet de cribler des ligands qu'ils soient purifiés ou présents dans des échantillons biologiques (contenant agrégats, impuretés, ou précipités) sur la base d'affinités mesurées avec la cible. Grâce à sa très haute sensibilité le Dianthus détecte une grande gamme d'affinités de liaison allant du picomolaire au millimolaire.

Ces dispositifs, uniques sur la région, permettent d'augmenter la sensibilité et le débit des analyses biophysiques, que ce soit dans l'objectif d'un criblage de chimiothèques mais également pour toute caractérisation fine de l'état d'une protéine en solution en amont d'études biologiques, biochimiques ou structurales.



Prometheus N.T.48 (à gauche) et Dianthus (à droite) de la société Nanotemper

### RÉFÉRENCES

Nguyen-Hung Le, Patricia Constant, Samuel Tranier, Virginie Nahoum, Valérie Guillet, Laurent Maveyraud, Mamadou Daffé, Lionel Mourey, Pierre Verhaeghe and Hedia Marrakchi (2022). Drug screening approach against mycobacterial fatty acyl-AMP ligase FAAL32 renews the interest of the salicylanilide pharmacophore in the fight against tuberculosis. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 71:116938. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2022.116938>.

## 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 nouvelles évolutions technologiques 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, localisent des molécules à une résolution nanoscopique, déterminent la structure atomique de macromolécule. Cette diversité d'applications est associée à une augmentation drastique des données générées et un des enjeux actuels réside dans leur analyse. 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.

### Nos technologies en microscopie photonique, électronique, cytométrie et tri-cellulaire :

41 personnels dédiés experts sur des technologies couvrant :

- L'imagerie cellulaire & tissulaire in-vivo
- La microscopie à super-résolution
- La cytométrie en flux conventionnelle, en image et spectrale
- L'imagerie moyen et 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

### Nos principaux événements :

- Un nouveau plateau présent sur le laboratoire de l'IRSD, avec un système d'imagerie de criblage à haut contenu informatif de la plateforme organoïdes, intègre TRI
- Grâce au soutien de nos tutelles, deux nouveaux ingénieurs de recherche spécialisés en analyses d'images (électronique pour le , photonique pour INFINITY) viennent renforcer l'équipe plateforme.
- TRI fédère ainsi 16 plateaux sur 10 sites de recherche Toulousains.
- 3<sup>e</sup> « highlight en imagerie »

### Localisation des équipements

INFINITY - IRSD

(I2MC) + CMEAB

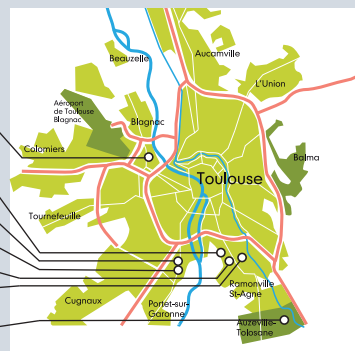
RESTORE Langlade  
INCERE

CRCT Oncopole

IPBS

CBI

FR Agrobiosciences



### Responsable scientifique :

Olivier Gadal

### Responsables opérationnel-le's :

Cécile Pouzet, Jacques Rouquette

### Contact :

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

### Site web :

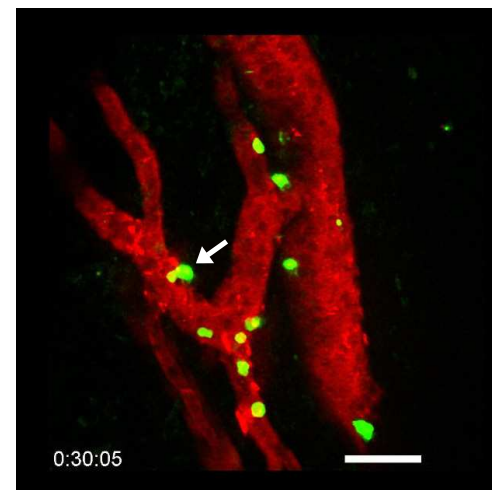
<http://trigenotoul.com>



### Le fait marquant scientifique :

## Des vaisseaux sanguins qui permettent aux lymphocytes d'accéder aux tumeurs

L'immunothérapie, une stratégie thérapeutique visant à augmenter l'activité du système immunitaire pour reconnaître et détruire les cellules cancéreuses, a révolutionné le traitement du cancer ces dix dernières années. Mieux comprendre comment fonctionne cette approche thérapeutique, et en particulier comment les lymphocytes tueurs accèdent aux tumeurs lors de l'immunothérapie, pourrait permettre d'améliorer l'efficacité des traitements. L'équipe de Jean-Philippe Girard, directeur de recherche Inserm à l'Institut de pharmacologie et de biologie structurale (CNRS/Université Toulouse III - Paul Sabatier), en collaboration avec Gustave Roussy, vient de découvrir le rôle essentiel dans ce processus de vaisseaux sanguins particuliers, appelés vaisseaux HEV associés aux tumeurs. Les scientifiques sont parvenus à filmer pour la première fois les lymphocytes se faufilant à travers la paroi des vaisseaux HEV pour entrer dans les tumeurs. De plus, les chercheurs et chercheuses ont montré dans des modèles animaux qu'augmenter la proportion de vaisseaux HEV dans une tumeur, améliore l'efficacité de l'immunothérapie et conduit à l'élimination des tumeurs. Dans un dernier temps, ils ont constaté que la probabilité de guérison de patients atteints de mélanome métastatique (cancer de la peau) et traités par immunothérapie est augmentée lorsqu'un grand nombre de vaisseaux HEV sont présents dans les tumeurs. Les résultats de cette étude ont été publiés dans le journal Cancer Cell du 3 février 2022.



Visualisation en microscopie de lymphocytes (en vert) en train de se faufiler à travers un vaisseau HEV de tumeur (en rouge) au cours du traitement par immunothérapie anti-PD-1 plus anti-CTLA-4. La flèche blanche indique un lymphocyte qui quitte la circulation sanguine et entre dans la tumeur (en noir).  
© Elisabeth BELLARD et Jean-Philippe GIRARD - IPBS (CNRS/UT3 Paul Sabatier).

### PUBLICATION

"Tumor-associated high endothelial venules mediate lymphocyte entry into tumors and predict response to PD-1 plus CTLA-4 combination immunotherapy"

Assia Asrir<sup>1,9</sup> Claire Tardiveau<sup>1,9</sup> Juliette Coudert<sup>1,9</sup> Robin Laffont<sup>1,9</sup> Lucas Blanchard<sup>1,9</sup> Elisabeth Bellard<sup>1</sup> Krystle Veerman<sup>1</sup> Sarah Bettini<sup>1</sup> Fanny Lafouresse<sup>1</sup> Estefania Vina<sup>1</sup> Dorian Tarroux<sup>1</sup> Severine Roy<sup>2,3</sup> Isabelle Girault<sup>2,3</sup> Irma Molinaro<sup>4</sup> Frédéric Martins<sup>5,6</sup> Jean-Yves Scoazec<sup>3,4,7,8</sup> Nathalie Ortega<sup>1</sup> Caroline Robert<sup>2,3,7</sup> et Jean-Philippe Girard<sup>1,10,\*</sup> Cancer Cell, 40:318-334, 2022. DOI : <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.01.002>.

Le fait marquant technologique :

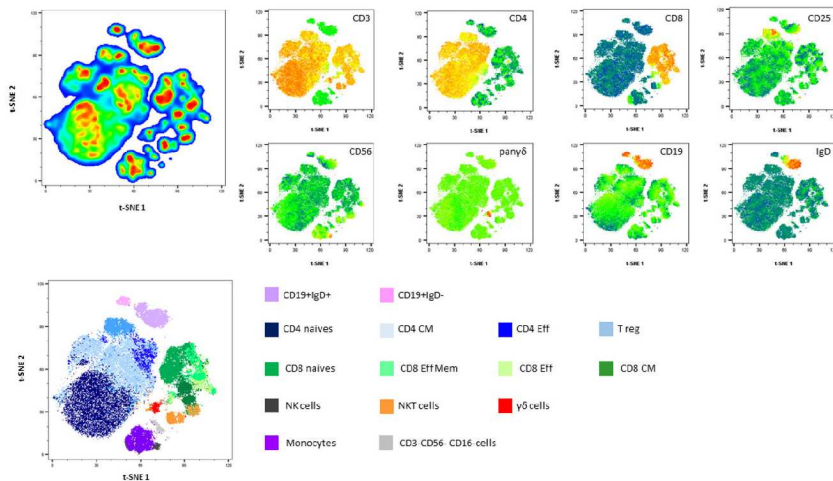
## Panels optimisés pour cartographier le système immunitaire humain et murin

La cytométrie est la technique de référence pour déterminer le phénotype de diverses populations, recueillir des données détaillées sur la réponse immunitaire et étudier des populations de cellules rares. Le plateau de cytométrie de l'Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires (INFINITY) a acquis un cytomètre Symphony A5 (Becton Dickinson) dans le cadre du projet Octopus soutenu par la Région Occitanie. Ce cytomètre haute performance permet d'analyser jusqu'à 30 paramètres simultanément sur une même cellule.

Nous avons développé deux panels multicolores complexes de 30 paramètres pour cartographier le système immunitaire humain et murin. Ces panels sont composés d'un panel CORE/commun et peuvent être implémentés à façon avec plusieurs options (phénotypage des cellules T régulatrices, subdivision des cellules lymphoïdes innées, ...) ce qui représente au total plus de 70 anticorps. Il est également possible d'analyser plusieurs échantillons en une seule fois grâce à la technique de multiplexage « Fluorescent cell barcoding » qui permet de s'affranchir de la variabilité inter-échantillons. Ces panels sont optimisés et standardisés du protocole de marquage à l'acquisition au cytomètre jusqu'à l'analyse multidimensionnelle.

Depuis janvier 2023, le plateau de Cytométrie et Tri cellulaire d'Infinity propose à l'ensemble de la communauté scientifique Toulousaine une nouvelle prestation unique en France : un panel lymphoïde humain et un panel lymphoïde murin « prêts à l'emploi » de 30 paramètres pour cartographier les cellules du système immunitaire dans le cadre de travaux sur le vieillissement, la cancérologie, l'immunologie, l'infectiologie, l'inflammation ainsi que le métabolisme.

Ce développement technologique et méthodologique apporte un élan nouveau en contribuant au développement de différents projets ambitieux de recherche au profit de la communauté Biosanté Toulousaine.



Analyse multidimensionnelle du panel lymphoïde humain : caractérisation des populations du système immunitaire

FE L'Faïhi-Olive, V. Duplan-Eche, A. L. Iscache, H. Garnier - Plateau de Cytométrie et de Tri cellulaire, INFINITY

## Création et exploration fonctionnelle de modèles animaux pour la recherche biomédicale

La compréhension du vivant et des dysfonctionnements physiologiques qui peuvent conduire à des pathologies repose sur le développement de modèles animaux adaptés et sur les équipements permettant leur étude in vivo. Partie prenante dans deux infrastructures nationales de recherche (Celpedia et France Life Imaging), la plateforme Anexplo participe au développement de stratégies innovantes pour la création de modèles animaux et contribue à la mise en place d'équipements de pointe pour l'exploration fonctionnelle de ces modèles.

Anexplo propose la création des modèles animaux reproduisant des pathologies humaines ou vétérinaires par génie génétique ou microchirurgie (CREFRE-Anexplo).

La compréhension des interactions hôte/pathogène dans des modèles intégrés est un enjeu majeur pour le développement de nouveaux traitements des maladies infectieuses. Des zones de confinement et d'expérimentation de niveau de sécurité biologique (NSB) 2 et 3 pour rongeurs, mais également pour les porcs, ovins et bovins (ENV-T-Anexplo) ont donc été ouvertes dans les différents sites d'Anexplo, en apportant une attention particulière au respect de la réglementation et de l'éthique. Ces zones intègrent des équipements permettant de réaliser des procédures expérimentales : trieur de cellules et microscope biphoton en NSB3 (IPBS-Anexplo), analyse de bioluminescence/fluorescence sur animaux vigiles et exploration du comportement en NSB2 (CREFRE-Anexplo).

La composition de la flore commensale, déterminante dans le développement de nombreuses pathologies telles que l'obésité ou le cancer, est étudiée sur le plateau permettant d'héberger des souris axéniques et gnotobiotiques, adossé à un plateau de chirurgie expérimentale (CREFRE-Anexplo).

Enfin, le suivi clinique longitudinal des modèles animaux est essentiel à leur caractérisation, c'est pourquoi Anexplo propose un ensemble de tests permettant de caractériser le comportement basal et d'analyser les fonctions cognitives chez la souris (CBI-Anexplo), des équipements d'analyse non-invasive par échographie, doppler, élastographie, TEP/CT et IRM, ainsi qu'un ensemble de systèmes permettant le phénotypage métabolique et cardiovasculaire du rongeur (CREFRE-Anexplo).

### Responsables scientifiques :

Lionel Moulédous, Elsa Suberbielle

### Responsables opérationnelles :

Magali Jacquier, Sophie Le Gonidec

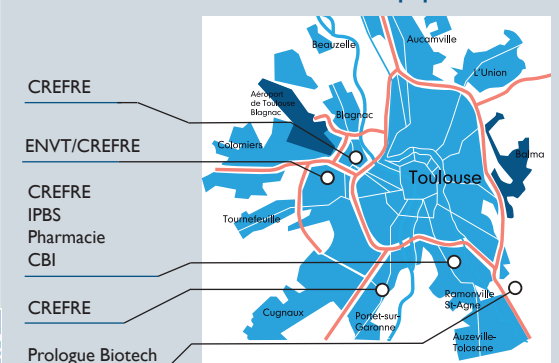
### Contact :

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

### Site web :

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

### Localisation des équipements





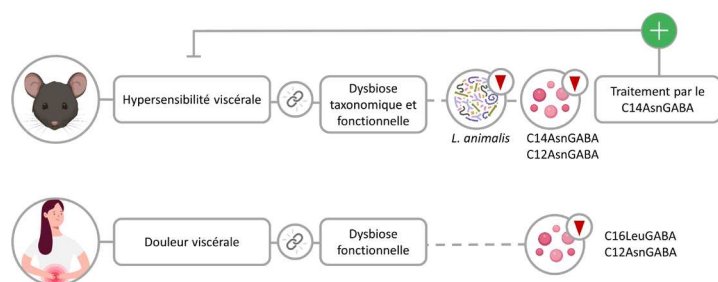
Le fait marquant scientifique :

## Identification des lipopeptides-GABA bactériens comme acteurs clés dans la douleur viscérale

Le syndrome de l'intestin irritable (SII) se caractérise par des douleurs abdominales chroniques, associées à des modifications du transit. Plusieurs études ont établi un lien entre le SII et la diminution de la diversité et de la richesse microbienne intestinale chez l'humain. Cependant, les données sur des groupes bactériens spécifiques sont trop contradictoires pour comprendre le rôle de la composante microbienne du SII. La composition taxonomique du microbiome humain varie énormément d'un individu à l'autre, tandis que sa capacité fonctionnelle est hautement conservée. Cette capacité fonctionnelle conservée est définie comme la redondance fonctionnelle du microbiote introduisant l'idée que les bactéries dans un microbiote donné sont substituables en termes de fonction. Dans ce contexte, des scientifiques toulousains ont voulu identifier les métabolites produits de manière différentielle par le microbiote intestinal des patients atteints du SII et déterminer leur effet sur l'hôte en mettant l'accent sur la douleur viscérale.

Un modèle de stress prénatal (SP) a été développé chez la souris en soumettant les mères gestantes à un stress de contention et lumineux en fin de gestation. En entraînant une augmentation significative de la sensibilité viscérale corrélée à une dysbiose taxonomique et fonctionnelle du microbiote, le SP permet de modéliser le SII chez la souris. Deux lipopeptides-GABA bactériens dont la concentration était significativement diminuée dans le côlon des souris SP et dans les selles de patients SII ont été identifiés. L'administration intracolique d'un lipopeptide-GABA, dont la concentration colique était diminuée, restaure une normosensibilité viscérale chez les souris SP. Cette étude a permis de mettre en évidence le rôle majeur du stress lors de la gestation dans la mise en place d'une hypersensibilité viscérale associée à une dysbiose taxonomique et fonctionnelle du microbiote intestinal à l'âge adulte et le rôle des lipopeptides-GABA bactériens dans le contrôle de la douleur viscérale.

Cette étude a bénéficié des services des plateformes Genotoul Anexplo ainsi que Metatoul et TRI.



### PUBLICATION

Petitfils C, Maurel S, Payros G, Hueber A, Agaiz B, Gazzo G, Marrocco R, Auvray F, Langevin G, Motta JP, Floch P, Tremblay-Franco M, Galano JM, Guy A, Durand T, Lachambre S, Durbec A, Hussein H, Decraecker L, Bertrand-Michel J, Saoudi A, Oswald E, Poisbeau P, Dietrich G, Melchior C, Boeckxstaens G, Serino M, Le Faouder P, Cenac N. Identification of bacterial lipopeptides as key players in IBS. Gut. 2022 Oct 14;gutjnl-2022-328084. doi: 10.1136/gutjnl-2022-328084. PMID: 36241390

Le fait marquant technologique :

## DVC® - Les Cages ventilées digitales pour une zootechnie numérique

L'utilisation des cages DVC apporte une standardisation en matière d'hébergement, de bien-être animal, de gestion de zootechnie et de recherche.

L'ensemble des données sur les conditions d'hébergement, les événements et l'activité dans toutes les cages DVC sont enregistrés 24h/24 et 7j/7, sans déranger ni affecter les animaux.

Outre les éléments spécifiques à l'activité zootechnique comme l'état de la litière et le niveau d'eau dans les biberons et de nourriture dans les mangeoires, l'activité locomotrice des animaux est détectée et enregistrée en permanence par la modification des champs électromagnétiques générés par 12 électrodes placées sous la cage.

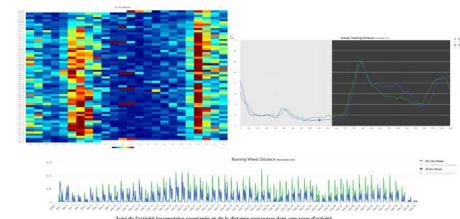


Le porteur DVC (Digital Ventilated Cages) - OTechgroup

Les cages sont également équipées de roues d'activité. Le nombre de tours et la vitesse de rotation sont mesurés. Une fois les souris équipées de puce RFID, le système est en mesure de discriminer l'animal présent dans la roue.

La collecte constante de données sur l'activité des animaux à partir du système DVC® et la consultation en temps réel sans entrer dans la pièce d'hébergement, constituent une approche robuste en matière de recherche avancée, ainsi qu'une amélioration notable du bien-être animal.

L'un des services de zootechnie expérimentale de la plateforme Anexplo (CREFRE-Anexplo) s'est doté de ce type de porteurs dans le cadre du projet toulousain INSPIRE sur le vieillissement. Ils sont aujourd'hui proposés à l'ensemble de la communauté scientifique.



Suit de l'activité locomotrice spontanée et de la distance parcourue dans une roue d'activité

## Centres de Ressources Biologiques humaines

La plateforme CRBh, centres de ressources biologiques humaines, regroupe les 3 CRB du CHU de Toulouse : Toulouse Bio Ressources (TBR), CRB Cancer, Germethèque. La mission des CRB est la réception, la préparation, la conservation et la mise à disposition de ressources biologiques humaines. Les ressources biologiques ont deux origines: 1- les protocoles de recherche médicale (RIPH) 2- la filière de soins, où les restants des prélèvements destinés à l'analyse médicale peuvent être requalifiés pour la recherche.

Les CRB sont certifiés selon les normes ISO 20387/ISO9001/NF S 96-900, assurant ainsi la qualité et la gestion des ressources biologiques et leurs données associées. Les spécificités des 3 CRB sont présentées ci-dessous:

**Toulouse Bio Ressources (TBR) est un CRB multithématique développé autour de 3 axes :**

- Axe 1 : Vieillessement : cognitif, SEP, cardiovasculaire et métabolique.
- Axe 2 : P2I : Pathologies infectieuses et Inflammatoires.
- Axe 3 : Maladies du développement : pathologies héréditaires de l'enfant, trouble de la croissance, recherche clinique.

Le CRB assure la préparation et la gestion d'une grande variété d'échantillons biologiques : sang et dérivés, ADN/ARN, PBMC....

- Le CRB Cancer est dédié à la pathologie tumorale, il dispose de prélèvements tumoraux et non tumoraux associés à la tumeur rassemblés en 12 collections. 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 regroupe les ressources biologiques qui concernent les thématiques de la fertilité, de la procréation et du développement humain.

### Responsable scientifique :

Cyril Clavel  
[clavel.c@chu-toulouse.fr](mailto:clavel.c@chu-toulouse.fr)

### Responsable opérationnelle :

Bénédicte RAZAT  
[razat.b@chu-toulouse.fr](mailto:razat.b@chu-toulouse.fr)

### Contact :

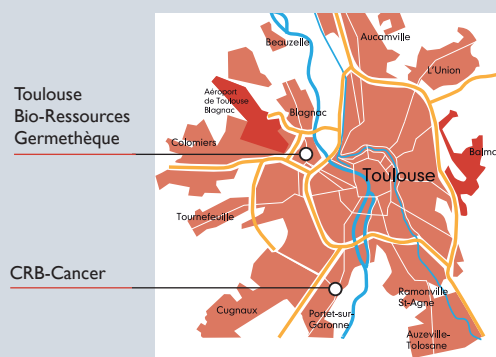
[razat.b@chu-toulouse.fr](mailto:razat.b@chu-toulouse.fr)

### Site web :

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



### Localisation des équipements



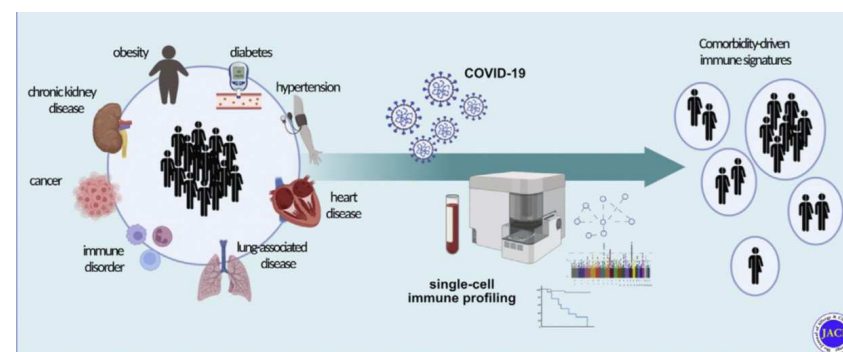
### Le fait marquant scientifique :

## Les comorbidités façonnent la réponse immunitaire associée au COVID-19 sévère

La caractérisation du profil immunitaire des patients COVID-19 a permis d'identifier de nombreuses altérations de l'immunité innée et adaptative. Cependant, on ne sait pas si ces changements sont spécifiques au SARS-CoV-2 ou induits par une réponse inflammatoire générale partagée par des patients atteints de pneumonie sévère. Dans une étude précédente (1) publiée dans Immunity en 2021, l'équipe internationale de Kreutmair et col, a pu comparer le profil immunitaire de patients ayant un COVID-19 sévère avec celui de patients en soins intensifs atteints de pneumonie non liée au SARS-CoV-2 en utilisant une approche longitudinale par cytométrie spectrale en single cell et une analyse algorithmique.

Publié dans JACI en 2022 (2) par ce même groupe, incluant les Prs Roland Liblau et Guillaume Martin-Blondel (Institut Toulousain des Maladies Infectieuses et Inflammatoires ; INSERM UMR1291 – CNRS UMR5051 – Université Toulouse III ; Département des maladies infectieuses et Tropicales, CHU de Toulouse), le but de ce travail a été d'étudier les relations complexes entre comorbidités, réponse immunitaire et devenir des patients atteints de COVID-19 par une approche méthodologique similaire, en utilisant des PBMCs pour partie isolés et conservés à Toulouse par le CRB-TBR (Biobanque COVID BioToul (NCT04385108)).

Les résultats ont montré que la réponse immunitaire associée au COVID-19 sévère a présenté des caractéristiques spécifiquement associées au type de comorbidités. Le syndrome métabolique associe des altérations de l'immunité innée et adaptative qui jouent probablement un rôle délétère dans le devenir de patients COVID-19. Enfin, la présence d'une insuffisance rénale chronique avant l'infection par le SARS-CoV-2 a été associée à un risque accru de COVID-19 sévère et liée à une modification phénotypique globale des lignées lymphoïde et myéloïde.



### PUBLICATIONS

- (1) Kreutmair S, Unger S, Gonzalo Núñez N, Ingelfinger F, Alberti C, De Feo D, Krishnarajah S, Kauffmann M, Friebe E, Babaei S, Gaborit B, Lutz M, Puertas Jurado N, Malek NP, Goepel S, Rosenberger P, Häberle HA, Ayoub I, Al-Hajj S, Nilsson J, Claassen M, Liblau R, Martin-Blondel G, Bitzer M, Roquilly A, Becher B. Distinct immunological signatures discriminate severe COVID-19 from non-SARS-CoV-2-driven critical pneumonia. Immunity 2021
- (2) Kreutmair S, Kauffmann M, Unger S, Ingelfinger F, Núñez NG, Alberti C, De Feo D, Krishnarajah S, Friebe E, Ulutekin C, Babaei S, Gaborit B, Lutz M, Jurado NP, Malek NP, Göpel S, Rosenberger P, Häberle HA, Ayoub I, Al-Hajj S, Claassen M, Liblau R, Martin-Blondel G, Bitzer M, Roquilly A, Becher B. Preexisting comorbidities shape the immune response associated with severe COVID-19. J Allergy Clin Immunol. 2022

## Expertise sur les enjeux éthiques, légaux et sociétaux associés aux biosciences

La Plateforme Éthique et Biosciences (Genotoul Societal) espace de réflexion et d'échanges, rassemble une équipe pluridisciplinaire afin de vous apporter son expertise sur les enjeux éthiques, juridiques et sociétaux associés aux biosciences. Celle-ci s'adresse à la fois aux différents acteurs professionnels du domaine et au grand public, au travers d'activités complémentaires :

- Prestations de services à destination des professionnels et des institutions en lien avec le domaine des biosciences
- Formations des doctorants et des professionnels sur les enjeux associés à la recherche scientifique et sur l'intégrité du métier de chercheur
- Animations d'événements de réflexion et d'échanges autour des enjeux de société associés aux développements scientifiques et technologiques
- Publications et veille sur les aspects éthiques, juridiques et sociétaux liés aux biosciences

En 2022, l'équipe a répondu à **13 demandes de prestations de services** (dans le cadre de financements de type ERC, H2020, HE), et a organisé ou contribué à **16 formations** et **3 animations scientifiques**, à l'échelle nationale, européenne et internationale.

La Plateforme a accueilli 4 nouveaux membres issus de différentes disciplines (généétique médicale, biologie moléculaire, biologie cellulaire, sociologie) et de différents organismes (INSERM, CNRS, INRAE, Université Toulouse III Paul Sabatier, CHU Purpan). Ces nouveaux membres permettent d'enrichir les débats au sein de la plateforme, d'apporter leur expertise et d'envisager de nouvelles collaborations et axes de développement.



Arthimedes / Shutterstock

**Responsable scientifique :**  
Emmanuelle Rial-Sebbag

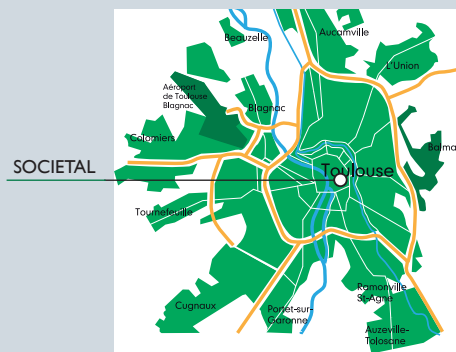
**Responsable opérationnel :**  
Gauthier Chassang

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

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



### Localisation des équipements



Le fait marquant scientifique :

## Participation au projet HT-Advance (Horizon Europe)

La Plateforme participe au Wp5 du projet Horizon Europe HT-Advance (GA : 101095407), qui porte sur la gestion personnalisée de l'hypertension artérielle (HT) en utilisant des biomarqueurs de stratification multi-omiques (MOMICS) comme outil de diagnostic compagnon pour la prescription de médicaments existants.

En s'appuyant sur l'expertise déjà développée au sein de la Plateforme sur les thématiques des données biomédicales et de l'intelligence artificielle (IA) en santé, l'Inserm (coordinateur du projet) a obtenu en 2022 le financement de ce projet de 2023 à 2029. Ce projet s'organise en collaboration avec des partenaires de 5 pays européens (France, Italie, Allemagne, Belgique, Pays-Bas).

Notre participation vise plus particulièrement à intégrer la protection des données et l'éthique de l'IA dans la conception d'un outil d'aide à la décision médicale. Il s'agira également d'explorer les complexités éthiques et réglementaires des dispositifs médicaux intégrant de l'intelligence artificielle (DMIA).



Xtack / Adobe Stock

### PUBLICATIONS

Chassang G, Sérafin A. Vers une gouvernance responsable des systèmes d'IA organisée autour de la gestion des risques. In : L'entreprise et l'intelligence artificielle, ouvrage collectif, dir. A. Caminade, éd. IFR-Lextenso, 2022

Alejandra Delfin Rossaro, Gauthier Chassang et Emmanuelle Rial-Sebbag. Outils algorithmiques et crises sanitaires : enjeux éthico-juridiques et recommandations. Droit, Santé Et Société, n° 2-3. 2022, pp. 59-66

Rumeau Pierre, Chassang G. La téléconsultation, la COVID-19 et après ? Droit, Santé et Société, n°2-3. 2022. pp. 69-75



Organisation d'animations scientifiques :

## Réflexions internationales et locales pour une recherche responsable

La Plateforme a participé à l'École d'Été de la **Chaire UNESCO Éthique, Science et Société** intitulée : « L'autonomie en santé au prisme de l'universalisme et des cultures », les 7 et 8 juin 2022. Elle a contribué à l'organisation logistique de cet événement qui a rassemblé des personnes de 12 pays en format hybride.

Ce rendez-vous scientifique interdisciplinaire a mobilisé plus de 51 participants et 19 intervenants. Un atelier pour 6 jeunes chercheurs a abouti à la remise d'un prix. Les présentations données à cette occasion seront publiées dans des actes au Journal international de bioéthique.



Dzmitry / Adobe Stock

La Plateforme organise un **atelier thématique** annuel de réflexion éthique qui est ouvert aux professionnels et au grand public. Il permet de bénéficier de l'expertise scientifique de plusieurs intervenants au travers d'axes complémentaires, tout en privilégiant les échanges et les interactions entre les participants.



### Atelier 2023 - Responsabilité environnementale de la recherche : quels enjeux pour la société ?

- Volet 1 : Défis environnementaux et sociétaux associés à la recherche, le 16 mars
- Volet 2 : Gouvernance, prise de décision et orientation de la recherche, le 11 mai
- Volet 3 : Mise en œuvre d'une recherche éco-responsable et retours d'expériences, le 8 juin

## PUBLICATIONS

Rial-Sebbag Emmanuelle, Genèse des lois relatives à la recherche sur l'homme en France : principales évolutions entre protection des personnes et soutien à l'innovation, in « 40 ans de droit(s) de la santé », coord. Isabelle Poirot-Mazères et Matthieu Touzeil-Divina, Ed. l'Épître, 2022

Matar A, Hansson M, Slokenberga S, Panagiotopoulos A, Chassang G, Tzortzatos O, Pormeister K, Uhlin E, Cardone A, Beauvais M. A proposal for an international Code of Conduct for data sharing in genomics. Dev World Bioeth. 2022 Oct 21. Epub ahead of print. doi: 10.1111/dewb.12381

Retrouvez notre collection  
de vidéos de présentation des plateformes sur  
notre chaîne Youtube !  
Et d'autres à venir très bientôt ...

New!



<https://www.youtube.com/@GISGENOTOUL>





**Genotoul**  
GENOPOLE TOULOUSE

## MERCI à tous nos partenaires 2023 pour leurs différents soutiens !

Soutien des tutelles fondatrices du Gis et de leurs équipes au quotidien...

---



**INRAE**

**Inserm**

**U** Université  
de Toulouse



Soutien financier...

---



Projet cofinancé par le Fonds Européen de Développement Régional  
Financement dans le cadre de la réponse de l'Union à la pandémie de COVID-19



toulouse  
métropole

SiCoval  
Le Sud-Est  
Toulousain



**INRAE**

**Inserm**



TOULOUSE  
**INP**

**INSA** INSTITUT NATIONAL  
DES SCIENCES  
APPLIQUÉES  
TOULOUSE

**envt** école  
nationale  
vétérinaire  
toulouse

**U** Université  
de Toulouse



Soutien valorisation...

---







# Genotoul

GENOPOLE TOULOUSE

## Contact

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

## Site web

<https://www.genotoul.fr>



@Genotoul



## MEMBRES DU GIS GENOTOUL



INRAE

Inserm



INSA

INSTITUT NATIONAL  
DES SCIENCES  
APPLIQUÉES  
DU SUD-OUEST  
TOULOUSE

envt

ÉCOLE  
NATIONALE  
D'INGÉNIEUR  
DES TRONCS  
D'ÉNERGIE

TOULOUSE  
INP



EUROBIOMED

toulouse  
métropole



Sicoval

Le Sud-Ouest  
Innovations

Hôpitaux de Toulouse

Université  
de Toulouse