

GénoPole Toulouse



Genotoul  
GENOPOLE TOULOUSE

# FAITS MARQUANTS 2017

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

Chers Collègues, chers Amis,

Comme annoncé dans le livret précédent, l'année 2017 a été pour Genotoul une année de transition et d'évolution, l'ensemble nous ayant mené à quelques **changements** et de nombreuses **actions**.

Le **changement** le plus visible a été le départ en avril de Monique Falières qui a assuré pendant de nombreuses années et depuis la création de Genotoul, son fonctionnement, son animation avec sourires et dynamisme. Qu'elle en soit, une fois de plus, remerciée. Ce départ a quasiment coïncidé avec l'arrivée de Sébastien Kandel qui assure désormais les mêmes fonctions, plus quelques-unes que je lui ai demandé de prendre en charge. Je sais pouvoir compter sur ses compétences et sa volonté. Je tiens à le remercier d'avoir accepté ce challenge ainsi que la directrice de l'INSB du CNRS, Catherine Jessus, pour le poste qu'elle a bien voulu mettre à disposition.

Parmi les nombreuses **actions** ou dossiers, je citerai plus particulièrement :

- Le montage d'un dossier dans le cadre de l'appel d'offre « Écoles Universitaires de recherche » (EUR). Même si notre candidature n'a pas été retenue, la réflexion menée, les échanges fructueux ainsi que les évolutions et pistes proposées doivent permettre d'avancer et de renforcer la visibilité de la recherche technologique en sciences de la vie.
- Le soutien et l'organisation de différentes journées et colloques.
- L'organisation de l'Assemblée Générale en février 2017, la première du genre pour Genotoul.
- L'ouverture d'un nouveau site web (<http://www.genotoul.fr/>) et d'un compte twitter (@Genotoul). Je vous encourage vivement à visiter l'un et à vous abonner à l'autre.
- La mise en place d'un appel d'offre interne, dont la première édition sera lancée en 2018 et qui aura pour objectif de favoriser l'interconnexion entre plateformes du GIS.
- Le recrutement, grâce au soutien du CNRS et de l'Inserm d'un Ingénieur Qualité afin de reconquérir la certification pour une partie (CREFRE et IPBS) de la plateforme Anexplo.

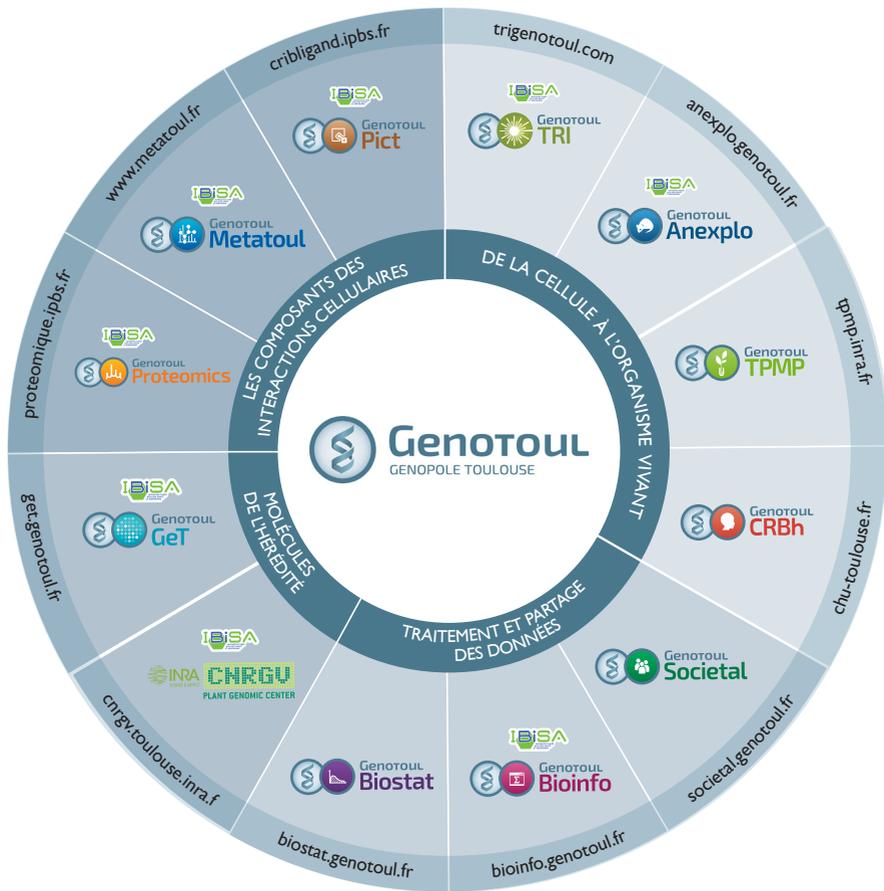
D'autres opérations sont en cours qui nous mobilisent les uns et les autres telles que l'organisation d'une nouvelle assemblée générale et d'une journée Genotoul. Quand je dis « nous » c'est l'ensemble du comité directeur, des responsables et des personnels de plateformes que je remercie pour leur implication.

Il y a un an je revenais sur les bords de la Garonne et du Canal du Midi après quelques années passées sur les rives du Suzon et de l'Ouche (pour ceux qui ne connaîtraient pas, il s'agit des deux ruisseaux, sans faire injure aux Bourguignons, passant à Dijon). La mobilisation de tous a permis des avancées que j'estime importantes et de mener la transition en douceur. Je souhaite que nous continuions à évoluer pour répondre au mieux aux attentes de tous.

Comme à chaque édition, vous découvrirez et j'en suis certain, apprécierez les nouveautés à la fois structurelles et scientifiques qui font la richesse et montrent le dynamisme des plateformes de Genotoul.

Luc Pénicaud  
Directeur de la Genopole de Toulouse

## 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

**202**

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

**59**

**projets**  
collaboratifs  
avec des entreprises

**1021**

**projets**  
nationaux en prestation



**290** agents mobilisés  
représentant  
**218** ETP

**+ de 13 M€**  
de ressources  
hors salaires permanents

### Nos plateformes sont investies dans des :

- Infrastructures nationales
- France Génomique
  - MetaboHub
  - Institut Français de BioInformatique
  - PROFI
  - CELPHEDIA
  - Biobanques
  - F-CRIN

- 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 :

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



**Interventions** dans les :  
- masters,  
- écoles doctorales,  
- écoles d'ingénieurs.

**En France comme à l'étranger**

**185**

**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 EUROPEEN DE DEVELOPPEMENT REGIONAL

# Proposer les dernières avancées de la génomique à très haut débit

Présente sur 5 sites toulousains, l'équipe GeT est maintenant constituée de 35 personnes (dont 3 permanents recrutés sur GeT-PlaGe en 2017). En 2017, la plateforme GeT a investi sur 4 axes technologiques stratégiques :

1. La détection et la quantification d'événements rares par Droplet Digital PCR (ddPCR) sur **QX200 AutoDG de Bio-Rad**.
2. L'étude du transcriptome par RNAseq sur plusieurs milliers de cellules uniques en parallèle (Single cell) sur **Chromium 10X Genomics**. Cette machine permet également l'analyse de variants, le phasing d'haplotypes et la caractérisation de variants de structure.
3. Le séquençage Long Reads sur Minion et GridION d'Oxford Nanopore pour l'assemblage de novo et toute application de séquençage nécessitant des fragments de quelques kb à plusieurs centaines de kb.
4. Le re-séquençage des génomes très haut débit sur **NOVASEQ** d'Illumina, plateforme plus productive permettant un meilleur tarif à la Gigabase.



Tous les ans, les résultats des projets pilotes sont présentés à l'occasion d'une journée, en 2017, cette journée a été labellisée ESOF. Organisée le 28 novembre 2017, elle a réuni en salle et en streaming plus de 270 participants.

Ces évolutions s'appuient sur la mise en place du LIMS « NGL » développé par le Génoscope et le CNRGH d'Évry, au développement duquel nous collaborons. Ce LIMS permettra de gérer la quantité croissante d'échantillons analysés et la diversité des applications NGS et des projets réalisés.

Afin de répondre aux demandes croissantes des entreprises privées, et compléter son offre de services, la plateforme GeT a mis en place une Business Unit INRA Transfert en collaboration avec le Laboratoire de Biotechnologie de l'Environnement. L'offre intègre notamment l'ensemble des étapes du projet, pouvant aller de la collecte des échantillons à l'analyse biostatistique des résultats.



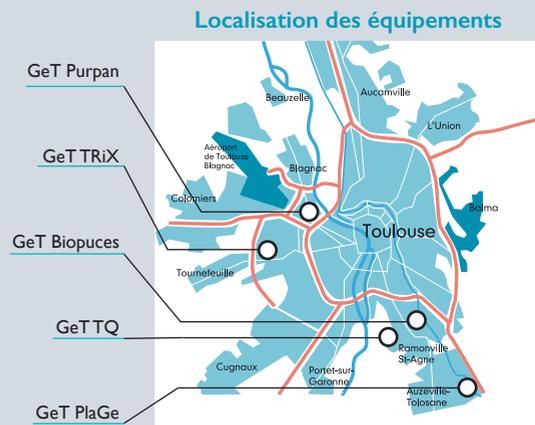
**Responsable scientifique :** Denis Milan

**Animatrice :** Cécile Donnadieu

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

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

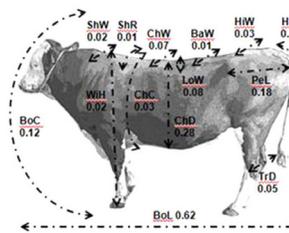
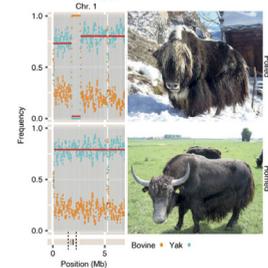
**@Get\_Genotoul**



## Le fait marquant scientifique : Le séquençage des génomes et l'étude de l'architecture des caractères

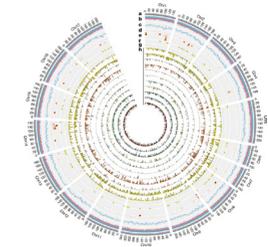
La baisse des coûts de séquençage permet d'avoir accès au génome de nombreux individus de nos populations d'intérêt. Les études de génomique des populations permettent ainsi d'identifier les régions du génome ayant répondu à la sélection au cours de l'histoire ancienne ou récente (FM1). Il est aussi possible d'identifier les mutations responsables des différences de caractères entre individus au sein d'une même race (FM2). La combinaison de techniques de séquençage complémentaires permet enfin la production de séquence de référence de très haute qualité (FM3).

**FM1 :** Le séquençage du génome de quelques yacks et leur comparaison au génome bovin a permis de montrer que le génome du yack, contient 1,3% de gènes d'origine bovine. La majorité de ces gènes est impliquée dans le développement et la régulation du système nerveux et la communication entre neurones. Ces découvertes suggèrent que l'hybridation avec le bovin sur une période d'au moins 1500 ans a participé au processus de domestication du yack par la sélection de gènes favorisant la docilité. Travaux internationaux coordonnés par l'unité GABI de l'INRA de Jouy et publiés dans la revue *Nature Genetics*.



**FM2 :** Le séquençage réalisé sur GeT a également permis à l'équipe de Jouy d'identifier les mutations responsables de 6 maladies génétiques existantes chez les bovins dont certaines ont un équivalent humain comme le syndrome de CHARGE affectant une naissance humaine sur 12 à 15.000, avec une mortalité néonatale élevée. Ces travaux montrent que la vache peut être un modèle pertinent pour l'étude d'anomalies génétiques humaines. Travaux publiés dans *Scientific Reports*.

**FM3 :** Par ailleurs, l'expertise acquise sur le séquençage de longs fragments sur séquenceur PacBio, et présentée l'année dernière dans les faits marquants a permis la publication d'un nouvel assemblage de très bonne qualité du génome de tournesol. Travaux coordonnés par l'équipe toulousaine du LIPM (INRA/CNRS) et publiés dans *Nature*.



## PUBLICATIONS

- Capitan et al., Whole-genome analysis of introgressive hybridization and characterization of the bovine legacy of Mongolian yaks. *Nature Genetics*, 2017
- Bourneuf et al., Rapid Discovery of De Novo Deleterious Mutations in Cattle Enhances the Value of Livestock as Model Species. *Scientific Report*, 2017
- Langlade et al., The sunflower genome provides insights into oil metabolism, flowering and Asterid evolution, *Nature*, 2017

## Le fait marquant technologique : Le Chromium de 10x Genomics

Au cours de cette année, la plateforme GeT a renforcé son offre technologique en « single molecule » et « cellule unique ». En effet, il y a 5 ans, la plateforme s'était positionnée parmi les premiers en « early access » sur un automate de préparation « Single Cell » : le CI de la société Fluidigm.

Le Système « Single Cell » CI, basé sur une technologie microfluidique, permet d'isoler et traiter de 96 à 800 cellules pour des analyses d'expression ciblées (sur 96 cibles) et du séquençage NGS sur acides nucléiques (mRNAseq pleine longueur, 3' ou DNaseq). Fin 2016, la plateforme s'est équipée d'une machine permettant de façon massive et parallèle l'isolement d'une cellule dans une gouttelette, et ce jusqu'à 10000 cellules et de préparer des bibliothèques 3' barcodées à partir des ARNm contenus dans chaque gouttelette. Cette machine est le Chromium de la société 10x Genomics. Après préparation des bibliothèques, le séquençage s'effectue sur HiSeq3000 (50 à 100 k reads par cellule) d'Illumina.

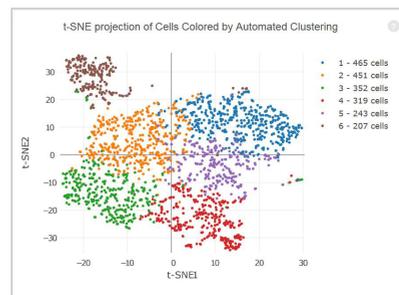


Cette nouvelle technologie vient en complément du CI et permet, à l'échelle de la cellule, de réaliser des études de diversité cellulaire et de caractériser l'ensemble des populations présentes dans un échantillon.

Utilisée en aval d'un trieur de cellules, directement avec des cellules en culture, ou sur cellules congelées et/ou fixées, elle a déjà permis avec succès l'étude de l'expression génique de nombreuses sous-populations de différents types cellulaires. C'est le cas pour l'étude des cellules progénitrices de neurones de Zebrafish (collaboration avec l'équipe du Dr. Laure Bally-Cuif de l'institut Pasteur, Paris), des myéloblastes humains (collaboration avec l'équipe de recherche du Dr. Jean-Emmanuel Sarry du CRCT, Toulouse), des lymphocytes T (collaboration avec l'équipe du Dr. Joost Van Meerwijk du CPTP, Toulouse) et des cellules embryonnaires de truies (collaboration avec le Dr. Hervé Acloque du laboratoire GenPhyse, INRA Toulouse).

De nombreux projets sont en cours de réalisation au niveau local (cellules stromales ou progénitrices du tissu adipeux avec le centre STROMALab et cellules de drosophile avec l'équipe du Dr. Olivier Cuvier, LBME, Toulouse).

Le Chromium est localisé sur la plateforme GeT-PlaGe (INRA Castanet), dans une pièce pré-PCR, dispose d'un environnement de travail dédié aux ARNs et un microscope permettant le contrôle des cellules avant manipulation.



## Innover grâce à une meilleure compréhension de la structure des génomes des plantes



Le Centre National de Ressources Génomiques Végétales (CNRGV) est une infrastructure nationale spécialisée dans la génomique. En proposant des ressources et des solutions innovantes pour l'étude des génomes complexes, le CNRGV joue un rôle clé sur la scène internationale.

Plus de 20 millions d'échantillons sont disponibles au CNRGV

148 nouvelles banques de BACs ont été construites depuis 2015, correspondant à différents génotypes de 28 espèces de plantes comme : le blé, l'orge, le maïs, le tournesol, le pois ou récemment le pêcher et la betterave sucrière.

### L'équipe du CNRGV a accueilli 3 nouvelles personnes au cours de cette année 2017

En février, **Sandrine ARRIBAT**. Elle est plus particulièrement impliquée dans la construction de cartes optiques dans le but de caractériser physiquement divers génomes de plantes.



Carine Satge (à gauche) et Céline Chantry

En juin, **Carine SATGE**. Elle développe de nouvelles approches visant à faciliter l'étude ciblée des régions d'intérêt chez les végétaux.



Isabelle Dufau (à gauche) - atelier récolte de plantes en vue d'une extraction d'ADN de haut poids moléculaire

Et également **Isabelle DUFAU**, responsable à présent de la gestion des ressources génomiques au laboratoire.



Le laboratoire a participé à la **nuit européenne des chercheurs**, afin de partager avec les plus petits comme avec les plus grands, ses connaissances en génomique végétale.

**Responsable scientifique :**  
Hélène Bergès

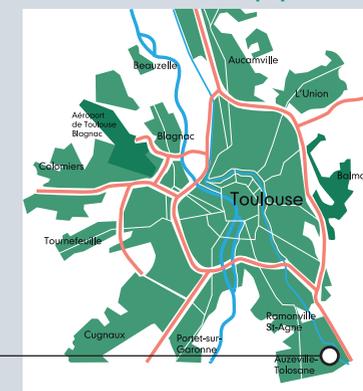
**Responsables opérationnels :**  
Arnaud Bellec – Sonia Vautrin

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

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

@CNRGV

### Localisation des équipements



CNRGV

Le fait marquant scientifique :

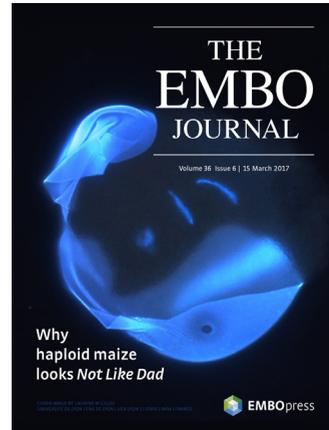
## « Not Like Dad » : découverte d'un gène majeur pour la sélection végétale

**BAC to the Future** : ou l'utilité des banques génomiques pour des découvertes majeures.

Le CNRGV propose une approche qui permet de cibler des régions génomiques d'intérêt. L'utilisation de ces ressources génomiques a ainsi permis, dans le cadre de projets en collaboration avec des laboratoires internationaux, de décrypter finement des processus biologiques complexes.

### L'exemple du gène « Not Like Dad » chez le maïs :

Depuis des décennies, les sélectionneurs de maïs exploitent un phénomène unique dans le monde végétal. Le pollen d'une plante dite « inductrice » déclenche, une fois déposé sur l'épi d'une autre plante le développement d'une descendance qui ne porte que les caractères de la mère.



Les chercheurs de l'INRA, en collaboration avec le CNRS, l'ENS de Lyon, l'Université Claude Bernard Lyon I et Limagrain, ont découvert le gène responsable de ce phénomène et l'ont baptisé « Not Like Dad » (« pas comme papa »), puisque l'information génétique du père ne se retrouve pas dans la descendance. Ces résultats, fruits de 8 années de recherche et publiés dans la revue EMBO Journal le 22 février 2017, ouvrent notamment des perspectives importantes dans la compréhension de la fécondation des plantes et dans le transfert de cet outil de sélection vers d'autres espèces cultivées.

## PUBLICATIONS

- Gilles L, Khaled A, Laffaire JB, Chaignon S, Gendrot G, Laplaige J, Bergès H, Beydon G, Barret P, Comadran J, Martinant JP, Rogowsky PM and Widiez T (2017) Pollen-specific phospholipase Not Like Dad (NLD) triggers gynogenesis in maize. *The EMBO Journal*. 36(4): 389–564 doi:10.15252/embj.2017196603
- Tsuchimatsu T, Goubet PM, Gallina S, Holl AC, Fobis-Loisy I, Bergès H, Marande VV, Prat E, Meng D, Long Q, Platzer A, Nordborg M, Vekemans X, Castric V. (2017) Patterns of polymorphism at the self-incompatibility locus in 1,083 *Arabidopsis thaliana* genomes. *Mol Biol Evol*. doi: 10.1093/molbev/msx122.
- Holušová K, Vrána J, Šafář J, Šimková H, Balcárková B, Frenkel Z, Darrier B, Paux E, Cattonaro F, Berges H, Letellier T, Alaux M, Doležel J, Bartoš J. (2017) Physical Map of the Short Arm of Bread Wheat Chromosome 3D. *Plant Genome*. 10(2). doi : 10.3835/plantgenome2017.03.0021

Le fait marquant technologique :

## Des cartes optiques pour atteindre une grande qualité d'assemblage des génomes complexes

Afin de faciliter l'étude des génomes complexes dans leur globalité le CNRGV s'est doté de la technologie lrys® de BioNano Genomics (<http://bionanogenomics.com/>). C'est un outil précieux pour avoir une vision globale de l'organisation des génomes. La cartographie optique est basée sur la visualisation directe de longues molécules d'ADN (100 kb à 2 Mb) marquées par fluorescence par une enzyme reconnaissant une séquence spécifique. Les images des molécules d'ADN marquées et séparées sur une puce dans des nanochannels, sont analysées afin d'obtenir un « code-barre » spécifique pour chaque molécule. En comparant leurs codes-barres, les molécules d'ADN sont ensuite assemblées pour donner une carte physique du génome étudié. Les principales applications de cette technologie sont la finition de l'assemblage des séquences génomiques et l'étude des variations structurales entre différents génotypes. Cette technologie offre donc de nouvelles possibilités pour contribuer à la compréhension des génomes.

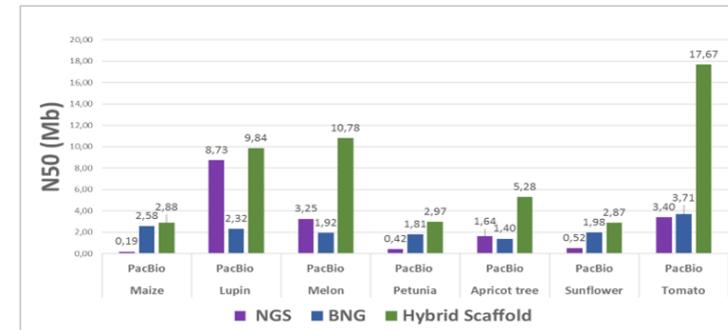
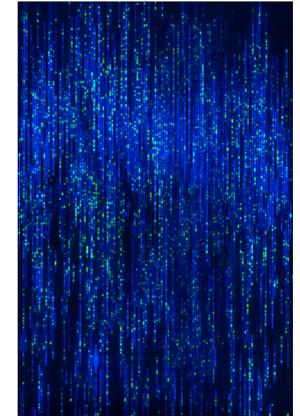


Figure 1 : Augmentation de la N50 par la stratégie d'assemblage hybride

Dans le cadre de plusieurs projets menés en collaboration avec divers laboratoires, un assemblage hybride (Hybrid Scaffolding) combinant la carte optique Bionano et des données de séquences obtenues avec les dernières technologies de séquençage a permis d'améliorer la qualité de l'assemblage final. Ce travail a été réalisé sur une diversité d'espèces végétales (lupin, maïs, pétunia, abricotier, tournesol, melon et tomate). L'assemblage hybride a ainsi permis de réduire le nombre de scaffolds tout en augmentant leur taille moyenne (Figure 1).

## VALORISATION

Badouin H, et al., (2017) The sunflower genome provides insights into oil metabolism, flowering and Asterid evolution. *Nature*. 546 (7656):148-152. doi : 10.1038/nature22380.

## Répondre aux besoins de traitement à grande échelle en sciences de la vie

La plateforme met à disposition de ses utilisateurs une infrastructure matérielle et logicielle performante dédiée aux sciences de la vie comprenant :

- Un cluster de calcul de plus de 3000 cœurs
- Un espace de stockage de plus de 2 Po
- Des serveurs hébergeant plus de 100 machines virtuelles
- Près de 1000 logiciels du domaine mutualisés
- Plus de 200 banques de données mises à jour, indexées et partagées

Fin 2017, l'équipe rassemble sept personnels permanents (5,4 ETP) et un non permanent (1 ETP).



F. Cabanette Ch. Gaspin C. Hoede Ch. Klopp D. Laborie J. Mariette C. Noirot M.-S. Trotard

Elle s'appuie sur son savoir-faire interne et son réseau de compétences pour accompagner les besoins des programmes scientifiques 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 continue à l'utilisation de l'infrastructure et au traitement de données
- Le support aux plateformes de production de données



### Responsable scientifique :

Christine Gaspin

### Responsable technique :

Christophe Klopp

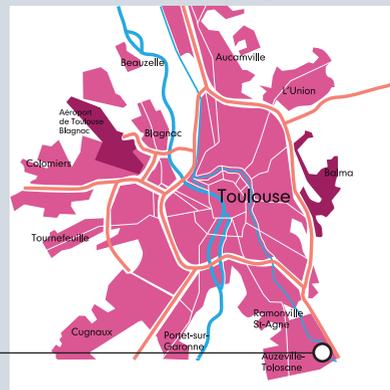
### Contact :

anim.bioinfo@toulouse.inra.fr

Site web : <http://bioinfo.genotoul.fr>

@BioinfoGenotoul

### Localisation des équipements



Genotoul  
Bioinfo  
INRA

## Les faits marquants scientifiques : L'analyse comparative de génomes au rendez-vous...

La disponibilité d'un nombre croissant de génomes séquencés, d'espèces proches ou plus éloignées, a donné un formidable élan à leur analyse comparative. Dans ce domaine, la plateforme bioinformatique met en avant cette année deux de ses contributions portant respectivement sur la reconstruction de génomes ancestraux de plantes et l'analyse de l'évolution des ARN non codants (ARNnc) régulateurs et de leur co-évolution avec les gènes codants dans le genre *Listeria*.

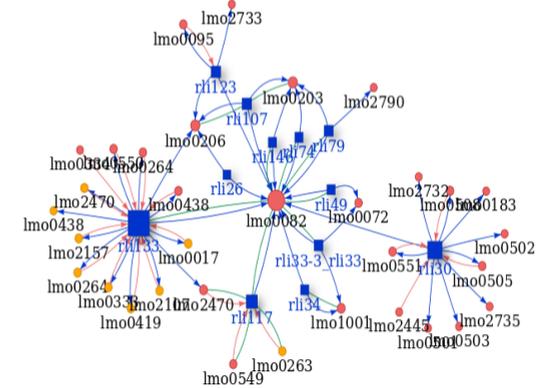


### Reconstruction du génome ancestral de plantes

En comparant la séquence d'ADN d'une trentaine de génomes de plantes, le groupe qui a mené ce travail a reconstruit le génome ancestral le plus récent de la première plante à fleurs. Ce génome ancestral serait constitué de 15 chromosomes et de plus de 20.000 gènes. L'apparition de copies de gènes ainsi que la réorganisation des chromosomes ancestraux au cours de l'évolution seraient à l'origine de nouvelles espèces végétales. Pour en savoir plus : Murat et al., Nature Genetics, 2017

### Analyse de l'évolution des ARNnc régulateurs et de leur co-évolution avec les gènes codants dans le genre *Listeria*

Cette analyse *in silico* a permis de produire l'histoire évolutive des ARN non codant (ARNnc) régulateurs et de leur co-évolution avec les gènes codant pour des protéines. Elle a été mise en œuvre sur près de 80 génomes du genre *Listeria* et a permis de mettre en évidence un réseau de 12 ARNnc qui co-évoluent avec des gènes codants pour des protéines de la paroi ainsi que des facteurs de virulence. Pour en savoir plus : Cerutti et al., BMC Genomics, 2017



## PUBLICATIONS

- Murat F, Armero A, Pont C, Klopp C, Salse J. Reconstructing the genome of the most recent common ancestor of flowering plants. Nat Genet. 2017 Apr; 49(4):490-496.
- Cerutti F, Mallet L, Painset A, Hoede C, Moisan A, Bécavin C, Duval M, Dussurget O, Cossart P, Gaspin C, Chiappello H. Unraveling the evolution and coevolution of small regulatory RNAs and coding genes in *Listeria*. BMC Genomics. 2017 Nov 16; 18(1):882.

## Le fait marquant technologique : L'infrastructure de calcul et de stockage innove...

La période 2017-2018 marque l'acquisition de nouveaux équipements, qui seront hébergés dans le data center du site Inra d'Auzeville-Tolosane. Cette nouvelle infrastructure, qui s'inscrit à terme dans le projet d'infrastructure nationale IFB vise à déployer des solutions répondant aux besoins des utilisateurs des sciences de la vie sur les différents nœuds du réseau de la fédération nationale académique.



Data center du site INRA



Le nouveau cluster

Le nouveau service apportera de l'agilité au cluster de calcul traditionnel. Il permettra d'augmenter les performances et la capacité du système de stockage parallèle. Il deviendra aussi plus facile de déployer des environnements logiciels complets correspondant à la demande.

### 2017 : les nouveaux nœuds de calcul sont en test

- 48 nœuds avec deux processeurs Intel Broadwell E5-2683v4 (16 cœurs, 2,1 GHz), 256 Go de RAM
- 1 nœud Bigmem SMP avec 48 cœurs, 2,2 GHz, 1536 Go de RAM, 22 To de stockage dédié
- 1 nœud de visualisation avec deux processeurs Intel Broadwell E5-2683v4 (16 cœurs, 2,1 GHz), 128 Go de RAM, carte GPU Nvidia Tesla K40
- Une interconnexion haut débit et faible latence (56Gbits/s)

### 2018 : les pratiques changent...

- Pour une répartition optimale des jobs, SLURM remplacera SGE
- La visualisation 3D à distance devient possible
- Les technologies du cloud seront évaluées.

## VALORISATION

### Nos utilisateurs

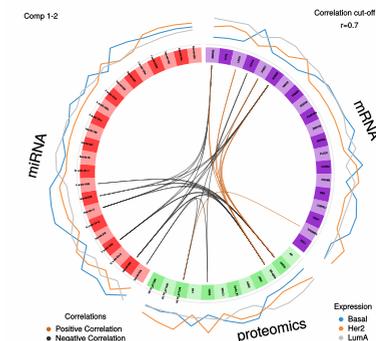
Plus de 1100 utilisateurs utilisent les ressources de la plateforme bioinformatique Génotoul Bioinfo en 2017 dont plus de 50% sont localisés en région Occitane.

### Ils nous remercient ou publient avec nous.

Plus de 50 articles remercient la plateforme bioinformatique Génotoul Bioinfo en 2017 (<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

Outre les formations périodiques, la plateforme de Biostatistique a proposé en 2017 deux nouvelles formations sur l'analyse biostatistique. Celles-ci suivent l'évolution du langage d'analyse statistique R et du package d'intégration de données « omiques » *mixOmics* :

- Octobre 2017 : Initiation à ggplot2 et aux graphiques interactifs avec R.
- Octobre 2017 : Animation du *mixOmics* Advanced Workshop, atelier sur invitation dédié à la présentation et à la mise en œuvre des nouveaux outils implémentés dans *mixOmics*.

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. Nous poursuivons en particulier, notre cycle de formation en biostatistique avec R (niveaux débutant et avancé) et nos formations sur l'analyse de données RNA-seq (en partenariat avec la plateforme Bioinformatique de Toulouse) et des réseaux biologiques.

### Animateurs :

Sébastien Déjean, David Rengel, Nathalie Villa-Vialaneix

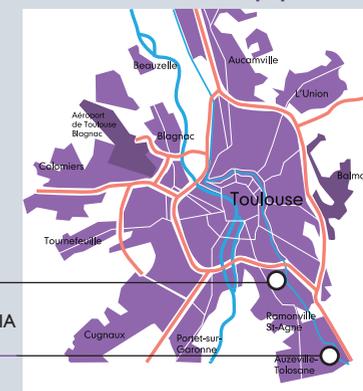
### Contact :

[biostat@math.univ-toulouse.fr](mailto:biostat@math.univ-toulouse.fr)

### Site web :

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

### Localisation des équipements



Les faits marquants scientifiques :

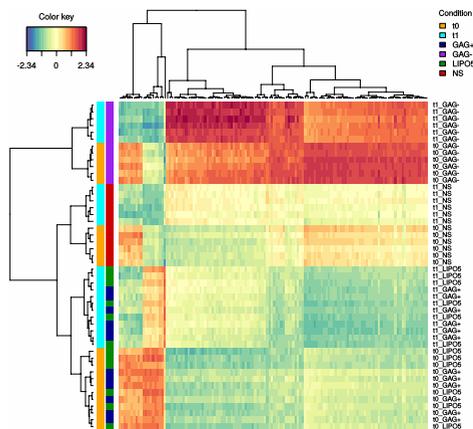
## Participation au projet METAhCOL et à un encadrement de thèse

### ANR METAhCOL

Le fait marquant de l'année 2017 de la plateforme de Biostatistique est le financement par l'ANR du projet METAhCOL, porté par Dominique Lagadic-Gossman (IRSET, Inserm Rennes) et dont la plateforme de Biostatistique est partenaire, responsable d'un « Workpackage ». L'objectif est de mieux comprendre l'impact de certains polluants alimentaires dans le cancer colorectal. La plateforme de Biostatistique prendra en charge l'analyse des données et sera en particulier, en charge de l'intégration et la modélisation des données expérimentales multi-omiques (transcriptomiques, métabolomiques et lipidomiques) avec les données physiologiques et biochimiques.

### Thèse Harold Duruflé

Enfin, durant l'année 2017, Harold Duruflé a soutenu sa thèse initiée en octobre 2014 et menée entre le Laboratoire de Recherche en Sciences Végétales et l'Institut de Mathématiques de Toulouse, sur l'étude de la plasticité de la paroi d'*Arabidopsis thaliana*. Ce projet a donné un cadre d'application à des méthodologies récemment développées dans le package mixOmics autour de l'analyse PLS multi-block. Il a été accompagné par la plateforme de Biostatistique via une participation au comité de thèse et une implication renforcée lors de l'exploitation des données générées par le projet.



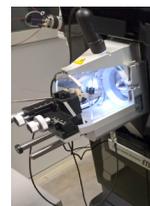
## PUBLICATIONS

- H. Duruflé, V. Hervé, P. Ranocha, T. Balliau, M. Zivy, J. Chourré, H. San Clemente, V. Burlat, C. Albenne, S. Déjean, E. Jamet, C. Dunand. Cell wall modifications of two *Arabidopsis thaliana* ecotypes, Col and Sha, in response to sub-optimal growth conditions: an integrative study. *Plant Science*, 263, 183-193.
- Bolton, J., Montastier, E., Carayol, J., Bonnel, S., Mir, L., Marques, M. A., Astrup, A., Saris, W., Iacovoni, J., Villa-Vialaneix, N., Valsesia, A., Langin, D., & Viguerie, N. (2017). Molecular biomarkers for weight control in obese individuals subjected to a multi-phase dietary intervention. *The Journal of Clinical Endocrinology And Metabolism*, 102(8), 2751-2761.

## VALORISATION

- Villa-Vialaneix N., Imbert A. (2017) RNAseqNet: Log-Linear Poisson Graphical Model with Hot-Deck Multiple Imputation. R package version 0.1.1.

## Étudier les protéines dans tous leurs états



L'Infrastructure Protéomique de Toulouse dispose d'une instrumentation en spectrométrie de masse et des 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,...

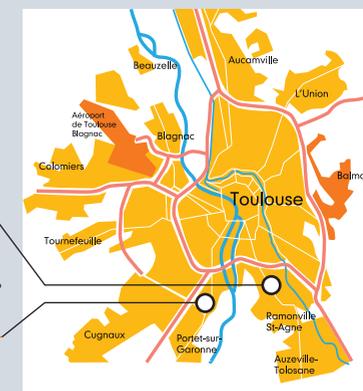
Son personnel expert vous accompagne dans vos projets de recherche et développement au travers d'un service allant de la prestation ponctuelle à la collaboration de recherche, que vous soyez du secteur public ou privé.

### Services proposés :

- Identification de protéines dans des mélanges complexes
- Analyse de modifications post-traductionnelles
- Analyse de complexes protéiques, interactomique
- Protéomique quantitative à large échelle
- Analyse ciblée de protéines d'intérêt
- Analyse de protéines purifiées par spectrométrie de masse structurale
- Interactions moléculaires par résonance plasmonique de surface



### Localisation des équipements



### Responsable scientifique :

Odile Schiltz

### Responsable site principal IPBS :

Odile Schiltz

### Responsable site partenaire CRCT :

Frédéric Lopez

### Contact :

proteomique@ipbs.fr

### Site web :

http://proteomique.ipbs.fr/

Site principal :  
IPBS, CNRS,  
UMR5089

Site partenaire,  
CRCT, Inserm,  
U 1037



## 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) et Spectrométrie de Masse (MS), dans le domaine de l'analyse globale 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).

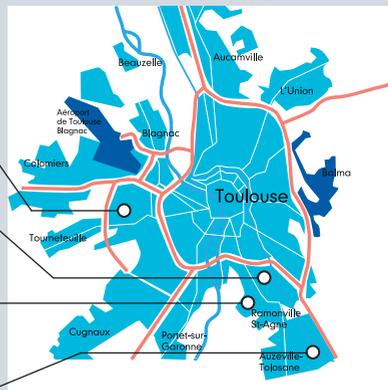
Elle regroupe 4 sites spécialisés :

- **Metatoul-Axiom** : développe et propose des méthodes de prise d'empreintes métabolo-miques 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.
- **Metatoul-Lipidomique** : développe et propose des analyses qualitatives et quantitatives de différentes familles lipidiques 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 dans le domaine de la métabolomique, du profilage isotopique et de la fluxomique.
- **Metatoul-Métabolites Végétaux** : propose des analyses qualitatives et quantitatives de métabolites de plantes.

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.

### Localisation des équipements



#### Directeur scientifique :

Jean-Charles Portais

#### Co-directeurs :

Justine Bertrand-Michel,  
Laurent Debrauwer

#### Contact :

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

#### Site web :

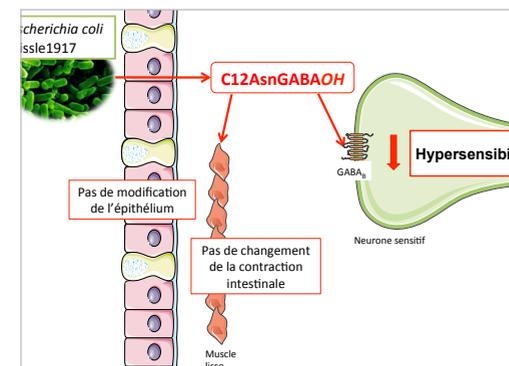
<https://www6.toulouse.inra.fr/metatoul>

Le fait marquant scientifique :

## Une bactérie probiotique produit un puissant antidouleur..

Le syndrome de l'intestin irritable est une maladie chronique caractérisée par des douleurs abdominales associées à des troubles du transit. Cette pathologie hautement invalidante diminue drastiquement la qualité de vie des patients, car il n'existe pas de traitement vraiment efficace pour cette pathologie.

La bactérie *Escherichia coli* Nissle 1917, probiotique découvert pendant la Première Guerre mondiale, a récemment été utilisée par voie orale comme traitement thérapeutique alternatif du syndrome de l'intestin irritable. C'est dans ce contexte qu'un projet visant à caractériser l'activité probiotique de la souche *E. coli* Nissle 1917 a été entrepris.



L'analyse par spectrométrie de masse haute résolution d'extraits lipidiques bactériens a conduit à l'identification d'un lipopeptide constitué du GABA (acide gamma aminobutyrique) lié à un acide gras. Suite à cette identification, une méthode de quantification de ce lipopeptide a été développée. Ces analyses ont permis de mettre en évidence que la liaison de cet acide gras par la bactérie permet au GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux, de pouvoir passer la barrière intestinale. Il peut ensuite se fixer sur son récepteur pour diminuer l'activation des neurones sensitifs et ainsi diminuer la douleur. Le GABA n'a en revanche pas la

capacité de franchir, seul (sans son acide gras), la barrière intestinale.

Ainsi, des premières expériences ont été menées sur des neurones sensitifs de souris en culture. L'exposition de ces neurones à la capsaïcine entraîne une augmentation des flux de calcium caractéristiques de leur hypersensibilité, par rapport aux neurones contrôles.

Ces changements de flux calciques ne sont pas retrouvés chez ces mêmes neurones prétraités par un ajout de lipopeptide de synthèse au milieu de culture. Ces mêmes expériences ont ensuite été conduites sur des souris. Dès lors qu'elles ingéraient le lipopeptide de synthèse, les souris hypersensibles retrouvaient des contractions abdominales équivalentes à celles des souris contrôles.

Cette étude a permis de breveter une nouvelle famille de molécules pouvant être utilisables comme médicaments antidouleur. Cette découverte démontre l'importance d'une meilleure connaissance des modes d'action des probiotiques actuellement utilisés et le potentiel thérapeutique des lipopeptides produits par le microbiote intestinal.

### PUBLICATION

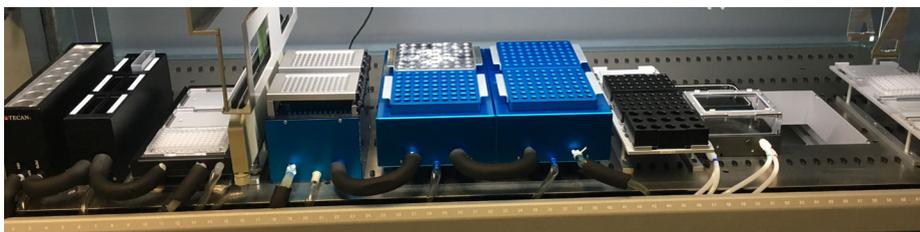
- Identification of an analgesic lipopeptide produced by the probiotic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 Pérez-Berezo T, Pujo J, Martin P, Le Faouder P, Galano JM, Guy A, Knauf C, Tabet JC, Tronnet S, Barreau F, Heuillet M, Dietrich G, Bertrand-Michel J, Durand T, Oswald E and Cenac N. Nat Commun. 2017 Nov 3; 8(1):1314. doi : 10.1038/s41467-017-01403-9

Le fait marquant technologique :

## Une plateforme robotique pour la préparation d'échantillons

Les approches omiques à haut débit (HT) permettent d'analyser à grande échelle le métabolisme ainsi que sa régulation. Parmi l'ensemble de ces approches, la fluxomique (analyse des flux métaboliques) vise à mesurer les taux réels des réactions biochimiques dans les réseaux métaboliques. Cette approche permet d'obtenir une compréhension globale du métabolisme cellulaire dans de nombreux domaines d'investigation (biologie fondamentale, biotechnologie, santé...).

La fluxomique est à l'origine une méthode à faible débit, qui limite le nombre d'organismes, de souches et de conditions qui peuvent être étudiés en parallèle. Pour augmenter le débit et la robustesse de la fluxomique tout en réduisant les coûts expérimentaux et la contribution humaine, un workflow complet a été mis en place allant du design des expériences jusqu'à l'interprétation des données<sup>1</sup>. Afin d'automatiser et de paralléliser les expériences, deux robots ont été intégrés à ce workflow.



En 2012, nous avons déjà développé avec TECAN, un robot capable de gérer de façon automatisée la culture et l'extraction de 48 bioréacteurs en parallèle<sup>2</sup>. Dernièrement, une nouvelle plateforme robotisée a été conçue afin d'automatiser complètement la préparation des échantillons biologiques en vue de leurs analyses en spectrométrie de masse et en RMN (résonance magnétique nucléaire). Le dispositif est capable de traiter une gamme complète de portoirs d'échantillons (tubes RMN, flacons, plaques multipuits, vials, cryotubes...), ainsi que de réaliser différents types de manipulations comme la dilution, l'aliquotage, l'ajout de tampon et d'étalon interne tout ceci en assurant la traçabilité de l'ensemble des échantillons. Étant donné que ce robot permet de travailler sur 96 échantillons en parallèle, le débit de préparation des échantillons est nettement augmenté. Outre les avantages de temps, la robustesse est également accrue, car tous les échantillons sont préparés de manière identique.

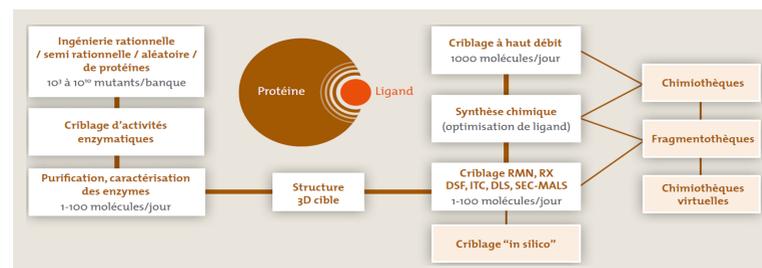
### VALORISATION

<sup>1</sup> Heux.S & al - Curr Opin Biotechnol. (2017). Recent advances in high-throughput 13C-fluxomics.

<sup>2</sup> Heux.S & al – Metabolic Eng. (2014). A novel platform for automated high-throughput fluxome profiling of metabolic variants.

## 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 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 et synthèse parallèle automatisée) ;
- le Laboratoire d'Ingénierie des Systèmes Biologiques et des Procédés (LISBP : 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, Élimination, Toxicité) et de la pharmacologie clinique.

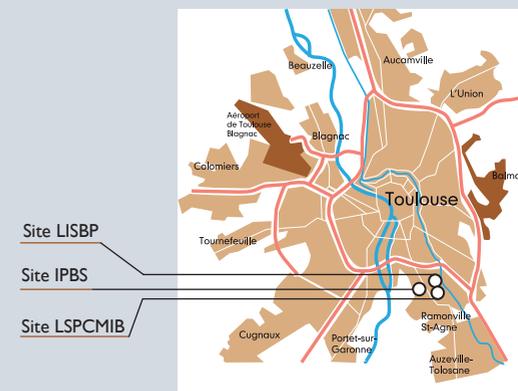
**Responsable scientifique :**  
Laurent Maveyraud

**Responsable opérationnel :**  
Virginie Nahoum

**Contact :**  
pict@ipbs.fr

**Site web :**  
<http://cribligand.ipbs.fr/>

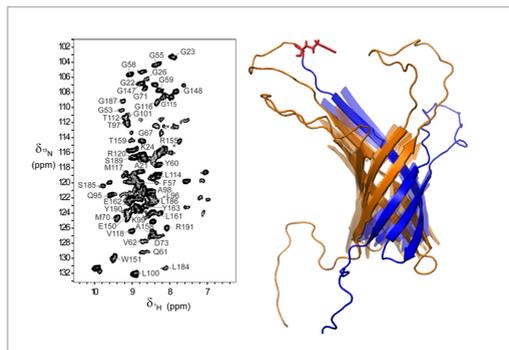
### Localisation des équipements



Les faits marquants scientifiques :

## Biologie Structurale et Biophysique, des outils complémentaires pour l'étude des protéines

Caractérisation de la dynamique d'une protéine membranaire par RMN du solide



En utilisant des approches de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du solide en rotation à angle magique à très haute vitesse (60 kHz), nous avons caractérisé finement la dynamique globale et locale d'une protéine membranaire. La protéine OmpA de *Klebsiella pneumoniae* a été produite dans *Escherichia coli*, puis reconstituée en liposomes. Ses mouvements globaux et locaux ont été quantifiés par analyse des temps de relaxation  $^{13}\text{C}$  (en collaboration avec G. Pintacuda, CRMN, Lyon). La technique de rotation à très haute vitesse, qui permet la détection des protons en RMN du solide (et ainsi un gain considérable en sensibilité et en résolution), est disponible sur le spectromètre 700 MHz de la plateforme PICT à l'IPBS.

Caractérisation de l'interaction entre une antitoxine et son chaperon moléculaire par fluorimétrie différentielle à balayage

Les systèmes toxines-antitoxines bactériens sont des éléments de réponse au stress associés à des processus cellulaires importants. *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent causal de la tuberculose, possède un grand nombre de tels systèmes qui pourraient être associés à sa capacité à persister à long terme chez l'hôte. En collaboration avec l'équipe de Pierre Genevaux (LMGM-CBI, Toulouse), nous avons caractérisé un système toxine-antitoxine atypique de *M. tuberculosis* contrôlé par un chaperon moléculaire apparenté au chaperon canonique SecB, impliqué dans l'export de protéines chez les bactéries Gram négatives. Nous avons caractérisé par fluorimétrie différentielle à balayage la formation de complexes entre le chaperon et des peptides dérivés de la région carboxy-terminale de l'antitoxine et ainsi démontré *in vitro* l'importance de cette dernière pour l'interaction. Nous avons également montré que ces peptides interagissent avec un mutant de SecB d'*Escherichia coli* ayant acquis la capacité à contrôler les systèmes toxine-antitoxine de *M. tuberculosis*.

## PUBLICATIONS

- Saurel, O. et al., Local and global dynamics in *Klebsiella pneumoniae* outer membrane protein A in lipid bilayers probed at atomic resolution, *J Am Chem Soc*, 2017.
- Bordes, P. et al., Chaperone addiction of toxin-antitoxin systems. *Nat Commun*, 2016.
- Sala, A.J., et al., Directed evolution of SecB chaperones toward toxin-antitoxin systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017.

Le fait marquant technologique :

## Acquisition d'une chromatographie ionique triple détection

Le plateau de chimie de PICT, localisé au LSPCMB, s'est doté en 2017 d'un nouvel ensemble de chromatographie analytique haute pression (ICS5000+-PDA-Cond-ISQ EC MS) unique dans le paysage académique français. Doté d'un système de détection triple, il représente la solution idéale pour analyser simultanément de nombreux composés ioniques, positifs et négatifs, et/ou pour les purifier en mode semi-préparatif.

De nouvelles applications sont désormais possibles dans des domaines très variés allant de l'analyse environnementale à la chimie moléculaire :

- analyses quantitatives de liquides ioniques anioniques, contre-ions et impuretés et leurs purifications ;
- analyses des ions dans les boissons et aliments ;
- analyses de pesticides, herbicides et autres polluants cationiques et anioniques ;
- analyses et purification des acides organiques.

Ce nouvel équipement de chromatographie vient compléter les ressources analytiques déjà présentes au sein de PICT. Ainsi, le plateau analytique situé au LISBP (PICT-ICEO) est constitué de plus de 13 systèmes de chromatographie (HPLC ou GC), afin de s'adapter à une gamme de conditions de séparation étendue (systèmes aqueux, solvants, gradient...) et de couvrir la plus grande diversité de molécules analysables possible (sucres, lipides, peptides...). Plusieurs types de détecteurs sont associés à ces chaînes chromatographiques : UV, RI, DEDL, Corona, PAD, MS pour les chromatographies liquides et FID et MS pour les chromatographies gaz.

Tous ces équipements constituent un ensemble cohérent, en continuelle évolution, adapté aux besoins de la communauté scientifique académique ou industrielle.



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

La plateforme TRI (Toulouse Réseau Imagerie) a pour objectif la visualisation des fonctions biologiques, de l'échelle nanométrique à l'organisme entier. Elle présente 3 champs de compétences, la microscopie photonique, la microscopie électronique et la cytométrie et tri cellulaire. Elle fédère les plateaux d'imagerie de sept sites de recherche Toulousains. Elle accueille annuellement 800 chercheurs et étudiants appartenant à 180 équipes de recherche, dont plus de 17 laboratoires privés.

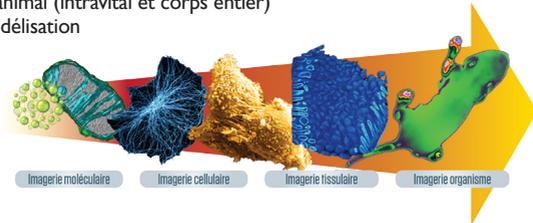
Les domaines d'expertises de la plateforme TRI dans les techniques de pointe en imagerie et en cytométrie-tri cellulaire sont :

- La biologie animale : depuis la bactérie et la levure jusqu'à l'homme, en passant par les insectes (drosophile, abeille), le poisson, l'amphibien, le poulet, la souris, le rat, le mouton, le singe.
- La biologie végétale : plantes, champignons et bactéries (en particulier interactions plante-microorganismes, développement).

Pour tous ces modèles, les observations sont réalisées sur des cultures cellulaires, des préparations tissulaires, des embryons, des organes entiers, l'animal entier ou encore des plantules.

37 personnels dédiés (ingénieurs et techniciens) mettent en œuvre leurs compétences et expertises sur des technologies extrêmement vastes et de très haut niveau couvrant les domaines de :

- L'imagerie cellulaire & tissulaire in-vivo (16 confocaux, 5 multiphotons, 1 système de pinces optiques, 17 champ large, 2 SPIM, 1 macroSPIM, 3 macroflu)
- La microscopie à super-résolution (STED, SIM, STORM/PALM, TIRF)
- La cytométrie, l'imagerie moyen & haut débit (12 cytomètres, 3 trieurs, 1 cyto-imageur, 4 scanners de lames, 1 système HCS)
- La microscopie électronique à transmission et à balayage ; les cryométhodes (3 MET dont 1 tomographique et 1 en perte d'énergie, 1 MEB FEG HR)
- La microscopie à force atomique (2 AFM bio)
- L'imagerie des interactions moléculaires (1 multi et 1 mono-photons-FLIM, 2 streak-FLIM)
- L'imagerie du petit animal (intravital et corps entier)
- Le traitement & modélisation



**Responsable scientifique :**  
Olivier Gadal

**Responsable opérationnel :**  
Jacques Rouquette

**Contact :**  
tricontact@genotoul.fr

**Site web :**  
http://trigenotoul.com

SFR BMT Purpan  
(CPTP)

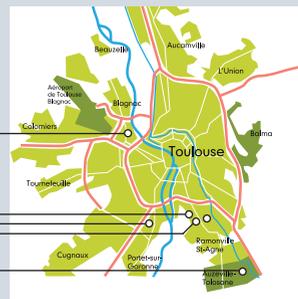
SFR BMT Rangueil  
(I2MC)

SFR BMT ITAV / Ctr.  
P. Potier

FRBT Sites IPBS et CBI

FR Agrobiosciences

### Localisation des équipements

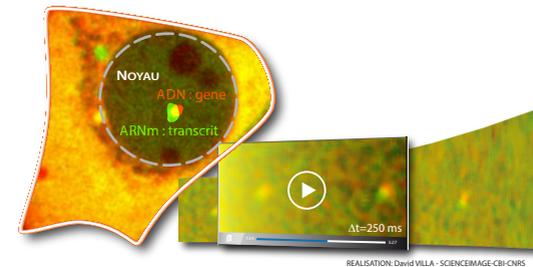


## Le fait marquant scientifique : La transcription freine la mobilité d'un gène unique

L'organisation du génome humain dans le noyau joue un rôle essentiel dans la régulation de son expression. Une équipe de chercheurs du Centre de Biologie Intégrative de Toulouse (CNRS / Université Toulouse III – Paul Sabatier) a récemment réussi à optimiser une technique d'étiquetage de l'ADN appelée ANCHOR, leur permettant de suivre pour la première fois, la dynamique d'un gène isolé en cellules humaines en temps réel.

La technique d'étiquetage ANCHOR profite du système de ségrégation des chromosomes bactérien ParB/parS. ANCH est une séquence d'ADN courte comprenant des sites parS spécifiquement reconnus par la protéine ParB/OR. ANCH peut être insérée à proximité immédiate d'un gène cible dans les cellules humaines. Il est alors possible de localiser précisément le gène d'intérêt par simple transfection de protéines OR fluorescentes. Le système ANCHOR, breveté par l'équipe s'adapte à tout type de cellules eucaryotes et offre des nombreuses applications pour l'analyse des fonctions du génome.

Le système ANCHOR, combiné au système MS2/MCP (permettant l'étiquetage de l'ARN messager par un mécanisme similaire), a permis de décrire les mouvements du gène étiqueté, avant et après activation de la transcription dans la même cellule. Le comportement dynamique du gène, marqué par une protéine fluorescente rouge, a pu être analysé en conditions physiologiques par vidéo-microscopie, et la stimulation de son activité transcriptionnelle par l'estradiol, contrôlée par l'apparition d'ARN messager quant à lui marqué par une protéine fluorescente verte.



Les résultats de l'analyse quantitative de ces travaux, publiés dans *Biophysical Journal*, révèlent que le mouvement du gène se trouve confiné, quelques minutes à peine après l'initiation de la transcription. Le mouvement du gène est freiné dès son activation par l'ARN polymérase II et le recrutement concomitant de nombreux cofacteurs. La forme active de la polymérase est connue pour s'établir en amas plutôt statiques, ce qui est parfaitement cohérent avec l'idée que le gène soit enfermé dans une cage de protéines lors de sa transcription. À l'intérieur de cette cage, le gène a plus de chance d'entrer en contact avec ses éléments régulateurs. À terme, ceci pourrait composer la signature d'un gène actif et permettre le criblage de nouvelles molécules pharmacologiques agissant sur la transcription.

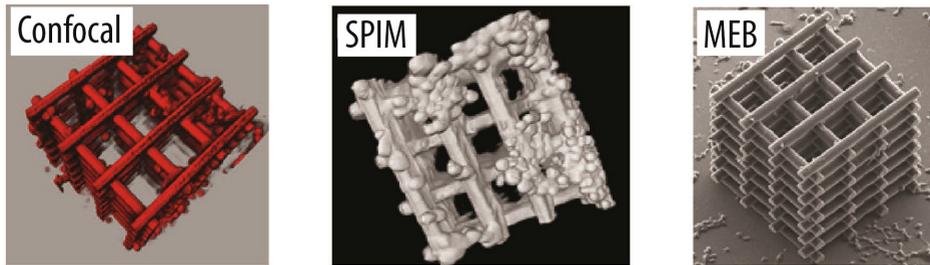
### PUBLICATION ET VALORISATION

- Germier, T., S. Kocanova, N. Walther, A. Bancaud, H.A. Shaban, H. Sellou, A. Zaccaria Politi, J. Ellenberg, F. Gallardo, and K. Bystricky. 2017. **Real-time chromatin dynamics at the single gene level during transcription activation.** *Biophys J.* 2017 Oct 3; 113(7):1383-1394
- La société NeoVirTech SAS, spin-off du laboratoire hébergé à l'Institut des Technologies Avancées du Vivant (ITAV, USR3039), exploite cette technologie dans le but de développer des virus autofluorescents pour le criblage de molécules à activités antivirales de nouvelle génération.

## Le fait marquant technologique : Architectures 3D & colonisations cellulaires...

Les architectures 3D sont des outils essentiels qui, en recréant des environnements de cultures cellulaires biomimétiques, permettent l'étude de la croissance cellulaire, de la prolifération et de la différenciation. Des chercheurs du LAAS (CNRS), en partenariat avec les plateformes de TRI-Genotoul du CPTP et de l'ITAV, sont parvenus, grâce au gravage laser réalisé à l'aide de microscopes multiphotons, à fabriquer des échafaudages 3D autoportants. Ces supports ont été ensuiteensemencés par des cellules neurales puis caractérisés à l'aide d'approches avancées d'imagerie par fluorescence 3D. Les résultats publiés dans la revue Small de Advanced Science news se révèlent particulièrement encourageants.

La technique employée, autorise un processus de fabrication beaucoup plus fin ( $\approx 200$  nm) que les technologies habituelles d'impression 3D classiques.



Les échantillons ainsi créés ont ensuite été étudiés par de la microscopie électronique à balayage (MEB) précisant ainsi la morphologie des cellules et les connexions cellulaires autour de l'architecture 3D. Le positionnement du noyau, inaccessible par l'imagerie MEB conventionnelle, est quant à lui dévoilé par microscopie de fluorescence en feuille de lumière (SPIM) et imagerie confocale multiphotonique.

Ces différentes techniques ont mis en évidence de longues extensions neuritiques et une colonisation cellulaire optimale autour et à l'intérieur de l'échafaudage 3D.

Ces nouvelles architectures et techniques de caractérisation ouvrent des perspectives intéressantes à la fois pour la culture et l'observation de cellules neurales.

### VALORISATION

- Accardo A, Blatché MC, Courson R, Loubinoux I, Thibault C, Malaquin L, Vieu C. Multiphoton Direct Laser Writing and 3D Imaging of Polymeric Freestanding Architectures for Cell Colonization. Small. 2017 Jul; 13(27).

## 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.

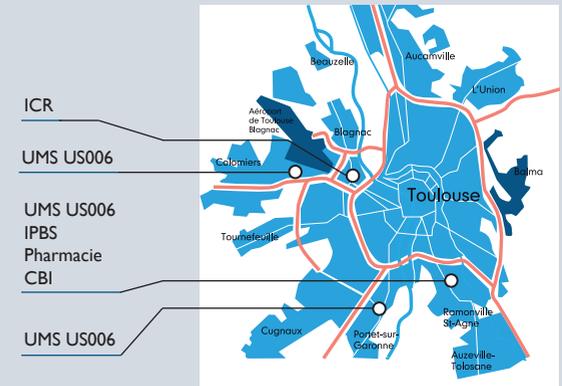
### Recherche et développement :

- En concertation avec Celphedia, le développement de la technologie CRISPR/Cas9 sur le poisson-zèbre et la souris a été entrepris par les plateaux techniques d'Anexplo.
- Le service de cryoconservation/décontamination de l'US006 a développé la congélation et décongélation d'embryons de souris et de rat et la FIV chez la souris permettant l'archivage et la reviviscence de modèles animaux.

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

- La compréhension des interactions hôtes/ pathogènes 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, ovins et bovins ont été développées dans les différents sites d'expérimentation animale rattachés à Anexplo. Outre la possibilité de stabuler 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 niveau ABLS3, CPTP : IVIS permettant l'analyse de bioluminescence et fluorescence in vivo sur animaux vigiles et CBI : un laboratoire d'étude comportementale).
- Le suivi clinique de modèle 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/SRM Tesla qui complète les SPECT/CT et TEP/CT pour l'imagerie multimodale non invasive du petit animal.

### Localisation des équipements



**Responsables scientifiques :**  
Sylvie Guerder, Olivier Neyrolles,  
Eric Oswald

**Responsables opérationnels de site :**  
Yara Barreira, Perrine Bonneville,  
Daniel Cussac, Magali Jacquier,  
François Schelcher, Pascal Roulet

**Contact :**  
anexplo@genotoul.fr

**Site web :**  
http://anexplo.genotoul.fr/

Le fait marquant scientifique :

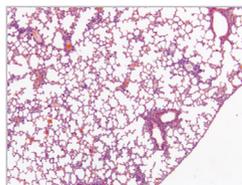
## Différences liées au sexe dans l'asthme allergique : le coupable identifié



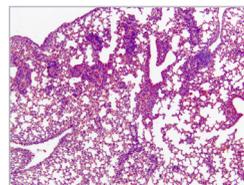
De g à d : Jean-Charles Guéry, Eve Blanquart, Sophie Laffont

Les données épidémiologiques sont assez claires sur ce point : avant l'âge de 10 ans, la prévalence de l'asthme allergique est plus importante chez les garçons que chez les filles, mais cette tendance s'inverse après la puberté. De quoi suspecter un lien entre le système immunitaire, impliqué dans cette pathologie, et les hormones sexuelles. C'est pour mieux comprendre ces liens que Jean-Charles Guéry et son équipe du Centre de physiopathologie de Toulouse-Purpan se sont intéressés à étudier l'impact des hormones sexuelles sur les cellules immunitaires impliquées dans l'asthme. Ils ont d'abord montré que comme chez l'homme, les souris mâles développent un asthme allergique aux acariens moins sévère que les souris femelles.

Ils ont observé une diminution du nombre de cellules immunitaires lymphoïdes innées de type 2 (ILC2) dans les poumons des souris mâles. Cette différence disparaît lorsque les mâles sont castrés, ce qui suggère un rôle protecteur des hormones mâles comme la testostérone. En effet, la testostérone inhibe le développement des ILC2 et l'inflammation pulmonaire dépendante de ces cellules. Le récepteur aux androgènes pourrait représenter une nouvelle cible thérapeutique, dans le but d'inhiber l'action des cellules lymphoïdes innées de type 2 chez les patients asthmatiques. Ces travaux se sont appuyés sur les plateformes ANEXPLO du CREFRE (Histopathologie et Expérimentation animale).



Souris mâle + IL-33



Souris femelle + IL-33

Copyright : INSERM, Dr. L. Pelletier

**Légende :**

Coupes de poumons de souris mâle ou femelle ayant reçu de l'IL-33. L'IL-33 agit sur les ILC2 résidents des poumons pour les activer et promouvoir leur prolifération. Les cytokines produites par les ILC2 activés vont attirer d'autres cellules comme les éosinophiles. Les poumons des souris femelles présentent des infiltrats inflammatoires (indiqués par les flèches) beaucoup plus nombreux que ceux des mâles. (Coloration Hématoxyline & Éosine)

Le fait marquant technologique :

## Le plateau d'analyse du comportement chez la souris

Responsables scientifiques : Pascal Rouillet et Cédric Florian  
Centre de Biologie Intégrative, Toulouse

Le nouveau plateau d'étude du comportement chez la souris permet d'explorer aussi bien les fonctions comportementales de base que les fonctions cognitives complexes grâce à des paradigmes comportementaux adaptés.

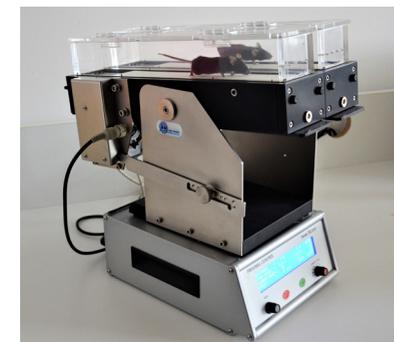
Le plateau est centré sur le modèle souris qui offre les plus larges potentialités pour l'application des méthodes modernes d'ingénierie génétique et d'étude expérimentale du comportement.



Test de coordination motrice, souris sur un rotarod



Test d'anxiété, souris sur le labyrinthe en croix surélevé



Test de fatigabilité, souris sur tapis roulant

Ce plateau a pour vocation :

- de permettre un phénotypage comportemental afin de caractériser le comportement basal (activité motrice, force musculaire, coordination motrice, fatigue, fonction cardiaque, sensibilité à la douleur) de souris génétiquement modifiée (par exemple, recherche de l'effet de l'inactivation d'un gène sur le comportement) ou ayant subi un traitement pharmacologique (par exemple, identification d'effets secondaires d'un nouveau médicament).
- d'évaluer les fonctions cognitives (attention, motivation, apprentissage, mémoire) de souris normales (par exemple, étude de l'impact d'un stress précoce sur le développement d'une mémoire traumatique, en lien avec le trouble stress post-traumatique) ou de souris modèles de certaines pathologies (par exemple, étude du déclin des fonctions mnésiques chez des souris KO, modèles de la maladie d'Alzheimer).
- de permettre la réalisation dans des conditions optimales, d'expériences de stéréotaxique.

### PUBLICATION

- Laffont S, Blanquart E, Savignac M, Cénac C, Laverny G, Metzger D, Girard JP, Belz GT, Pelletier L, Seillet C, and JC Guéry. (2017) Androgen signaling negatively controls type 2 innate lymphoid cells. *J Exp Med* 221:4: 1581-1592.

## 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**. Les missions sont la préparation, le conditionnement, le stockage et la mise à disposition des ressources biologiques humaines pour une utilisation en recherche scientifique. Ces ressources 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** assurent une stricte conformité réglementaire et la gestion informatisée des ressources et données associées. Ils sont partenaires de nombreux programmes de recherche nationaux et internationaux publics ou privés.

- **Toulouse Bio-Ressources (CRB – TBR)** est multithématique, comportant des collections déclarées, développées autour de 3 axes majeurs : 1°) le vieillissement ; 2°) les maladies du développement et de l'enfant; 3°) les pathologies infectieuses. Il assure la préparation et la gestion de toute une variété d'échantillons biologiques : sang et dérivés, ADN génomique, liquide céphalo-rachidien, urines, fèces, biopsies tissulaires, cellules en culture. Le CRB est également adossé aux **plateaux techniques analytiques du laboratoire de biologie médicale (LBM)** du CHU.
- Le **CRB-Cancer**, dédié à la pathologie tumorale, dispose de **prélèvements tumoraux et non tumoraux associés à la tumeur** rassemblés en 12 collections (lymphomes, tumeurs cérébrales, tumeurs mélaniques, tumeurs colorectales, tumeurs du sein, tumeurs urologiques, tumeurs pulmonaires, tumeurs ORL, tumeurs des tissus mous, tumeurs gynécologiques, tumeurs cutanées, tumeurs osseuses et série échantillons tumoraux). 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. 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.

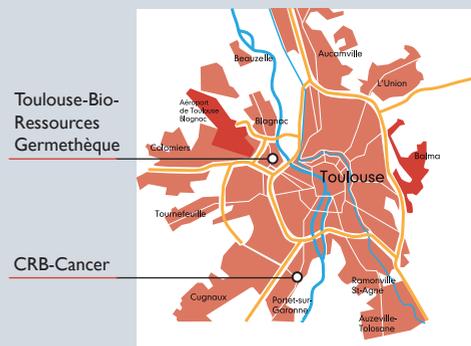
**Responsable médical :**  
Bertrand Perret

**Responsable opérationnel :**  
Bénédicte Razat

**Contact :**  
perret.b@chu-toulouse.fr

**Site web :**  
<http://www.chu-toulouse.fr/-centre-de-ressources-biologiques-toulouse-bio->

### Localisation des équipements

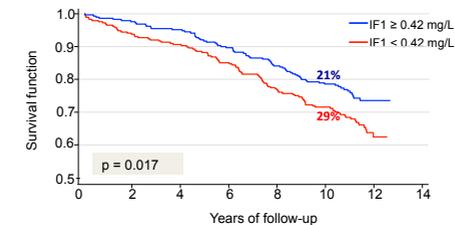


### Le fait marquant scientifique :

## Valorisation scientifique des collections biologiques humaines : un nouveau bio-marqueur pronostique de la maladie coronarienne

De nombreuses études épidémiologiques ont établi que le HDL-cholestérol est un facteur protecteur indépendant vis-à-vis du risque cardio-vasculaire. Une série d'observations a montré que la FI-ATPase, un élément central de la machinerie énergétique dans la mitochondrie, est aussi localisée sur la membrane de plusieurs types cellulaires où elle se comporte comme un récepteur de haute affinité pour les HDL. Plusieurs effets protecteurs des HDL font intervenir cette FI-ATPase membranaire. En s'appuyant sur des approches de protéomique ciblée développée au sein de la plateforme dédiée de Génotoul, la présence, dans le sang circulant, de la protéine IF1, le principal régulateur physiologique de cette FI-ATPase a été démontrée, puis un immuno-dosage d'IF1 circulant a été développé. Cette découverte a été le point de départ d'un programme de recherche translationnelle portant sur l'évaluation d'IF1 sérique comme marqueur du risque cardiovasculaire. Ce programme a résulté d'une collaboration impliquant des équipes toulousaines, de l'IMC (L. MARTINEZ), de la Fédération de Cardiologie et du Service d'Epidémiologie (J. FERRIÈRES), de Biochimie et du CRB - Toulouse Bio-Ressources (B. PERRET). Ce programme s'est appuyé sur la collection biologique adossée à la cohorte GENES, grande enquête cas - témoins sur la pathologie coronarienne réalisée avec le soutien de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (CHU).

Survival of CAD patients as a function of IF1 levels



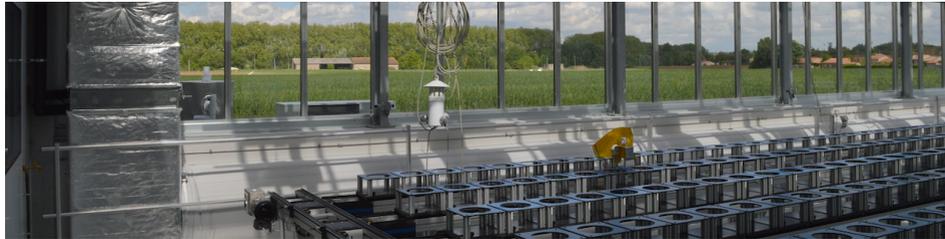
Genoux A, BMC Medicine (2016) 14:125  
Martinez L, Curr Opin Lipidol (2017) 28:337

Les données portent sur 577 sujets coronariens suivis pendant plus de 10 ans, les données cliniques et les prélèvements biologiques ayant été recueillis à l'inclusion. Après 10 ans de suivi, la mortalité totale était plus basse chez les patients ayant un taux élevé d'IF1, supérieur à la médiane, comparés aux individus ayant des taux inférieurs (21% et 29%, respectivement, figure). Cette association était retrouvée en considérant la seule mortalité d'origine cardiovasculaire. La valeur prédictive d'IF1 persiste après prise en compte d'un panel étendu de facteurs de risque, de paramètres cliniques prédictifs de complications vasculaires, et même des bio-marqueurs actuels utilisés dans le diagnostic et le suivi des pathologies coronariennes et insuffisances cardiaques (troponine, BNP), démontrant la puissance de ce marqueur pronostique. L'évaluation d'IF1 comme nouveau biomarqueur va être maintenant étendue à d'autres cohortes européennes explorant différentes pathologies cardio-vasculaires.

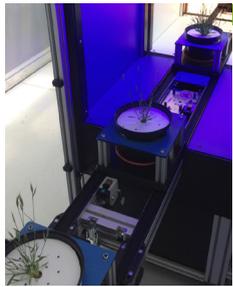
### PUBLICATIONS

- Serum levels of mitochondrial inhibitory factor I are independently associated with long-term prognosis in coronary artery disease: the GENES Study. Genoux A, Lichtenstein L, Ferrières J, Duparc T, Bongard V, Vervueren PL, Combes G, Taraszkiwicz D, Elbaz M, Galinier M, Nassar B, Ruidavets JB, Perret B, Martinez LO. BMC Med. 2016 Aug 23; 14(1):125. doi: 10.1186/s12916-016-0672-9
- Serum inhibitory factor I, high-density lipoprotein and cardiovascular diseases Martinez LO, Genoux A, Ferrières J, Duparc T, Perret B. Curr Opin Lipidol. 2017 Aug; 28(4):337-346.

## Phénotypage végétal dédié à l'analyse des plantes dans leur environnement biotique et abiotique



La plateforme met à disposition une infrastructure performante dédiée à l'analyse des plantes dont :



**1** Un robot végétal ou « phénoserre » permettant le contrôle automatisé de la croissance et le phénotypage d'environ 350 plantes cultivées dans un conteneur 3 L. L'imagerie est réalisée en modes fluorescents, RGB et NIR.

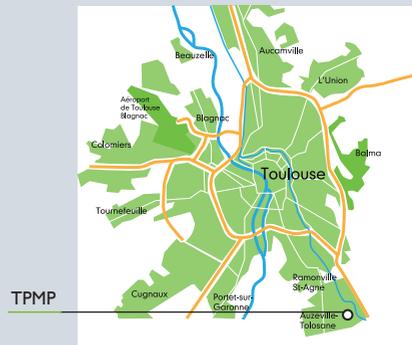


**2** Un robot végétal ou « phénopsis » capable de contrôler automatiquement la croissance d'environ 500 petites plantes et qui peut également enregistrer les images des plantes par caméras multispectrales et à fluorescence de chlorophylle.

**3** Un robot de phénotypage OmniLog capable d'analyser automatiquement jusqu'à 500 propriétés cataboliques individuelles de microbes cultivées dans des plaques à 96 puits.

TPMP a obtenu en 2017 un financement PLant2Pro / Institut Carnot qui permettra le recrutement d'un spécialiste en analyse d'imagerie et de signal (Projet PhenOr, Stéphane Munos-LIPM, Nemo Peeters-LIPM-TPMP, Christophe Jestin-Terres Inovia).

### Localisation des équipements



### Responsable scientifique :

Nemo Peeters

### Contact :

tpmp@inra.fr

### Site web :

http://tpmp.inra.fr



@Inra\_TPMP

Le fait marquant scientifique :

## Conquête ou virulence : comment *Ralstonia* module sa stratégie d'attaque ?

Dans deux articles parus fin 2016 dans la revue PLoS Pathogens, l'équipe INRA/CNRS du LIPM a combiné modélisation mécanistique « prédictive » et données expérimentales dans une approche de biologie des systèmes afin de reconstruire l'ensemble du réseau métabolique de la bactérie *Ralstonia solanacearum* en utilisant des ressources (OmniLog) pourvues par TPMP.



### Générer un modèle métabolique du pathogène

Les auteurs se sont attelés à réaliser un modèle mécanistique de l'ensemble des réactions catalysées par cette bactérie pour faire le lien entre son génotype, son phénotype et sa capacité à produire des facteurs de virulence. Ils ont intégré l'ensemble des connaissances disponibles sur *Ralstonia*, afin de créer un modèle prédictif de phénotypes. L'approche est classique en biotechnologies, c'est l'application à la modélisation d'un pathogène de plante qui fait toute la nouveauté. Utilisant ensuite ce modèle, ils ont pu quantifier précisément les coûts des différentes fonctions de virulence de la bactérie et analyser l'articulation entre les flux de consommation des substrats, de production des facteurs de virulence et de génération de descendance.

### Les mutants non virulents prolifèrent mieux que les autres

Les auteurs ont ensuite créé des mutants dans lesquels ils supprimaient les voies de biosynthèse de facteurs de virulence, parmi lesquels figurent les exopolysaccharides (EPS) qui sont associés au flétrissement de la plante. Ces EPS étant très coûteux à produire énergétiquement, les bactéries mutantes qui n'en produisent pas peuvent donc allouer des ressources supplémentaires pour leur prolifération, mettant en lumière un exemple de compromis entre prolifération et virulence.

### Caractériser les gènes responsables

À la suite de la publication de ce premier article, les auteurs se sont demandés si un tel mécanisme pouvait être associé à des mutations. En effet, en maintenant la croissance des bactéries sur plus de 300 générations dans la plante, des mutants d'un gène *efpR* sont apparus présentant un gain en termes de dissémination dans l'hôte en comparaison de la souche sauvage. *EfpR* serait donc un acteur central du réseau de régulation de la virulence de *R. solanacearum* et un suspect idéal de la régulation du compromis entre prolifération et virulence.



## PUBLICATIONS

- Peyraud R, Cottret L, Marmiesse L, Gouzy J, Genin S (2016) A Resource Allocation Trade-Off between Virulence and Proliferation Drives Metabolic Versatility in the Plant Pathogen *Ralstonia solanacearum*. PLoS Pathog 12(10): e1005939. doi:10.1371/journal.ppat.1005939
- Perrier A, Peyraud R, Rengel D, Barlet X, Lucasson E, Gouzy J, et al. (2016) Enhanced in planta Fitness through Adaptive Mutations in *EfpR*, a Dual Regulator of Virulence and Metabolic Functions in the Plant Pathogen *Ralstonia solanacearum*. PLoS Pathog 12(12): e1006044. doi:10.1371/journal.ppat.1006044

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

La Plateforme Genotoul Societal, espace de réflexion et d'échanges, rassemble une équipe pluri-disciplinaire afin de vous apporter son expertise sur les aspects éthiques, légaux 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 aspects éthiques et sociétaux de la recherche scientifique ;
- Animations d'événements de réflexion et d'échanges autour des enjeux associés à la génomique et aux biotechnologies ;
- Publications et veille sur les enjeux éthiques, légaux et sociétaux associés aux biosciences.

Le sous-titre « Génétique et Société » a été renommé « Éthique et Biosciences », afin de mieux correspondre aux thématiques actuelles de la plateforme, qui a élaboré un nouveau site internet (<http://societal.genotoul.fr>).

En 2017, l'équipe a répondu à 16 demandes d'accompagnement de projets de recherche nationaux et européens dans le cadre de financements de type ERC, H2020, JAI.

### Responsable scientifique :

Emmanuelle Rial-Sebbag

### Co-responsable :

Gauthier Chassang

### Coordinatrice :

Lucie Serres

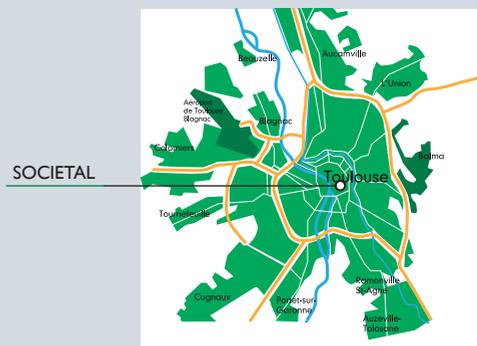
### Contact :

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

### Site web :

<http://societal.genotoul.fr>

### Localisation de la plateforme

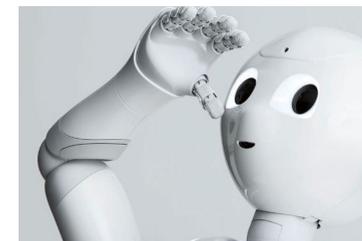


## Atelier

# Éthique, robotique, et applications en santé

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 2017, l'atelier a porté sur : « Éthique, robotique, et applications en santé ». En effet, les perpétuelles avancées scientifiques et technologiques en matière de robotique amènent aujourd'hui à de nombreuses applications, y compris dans le domaine de la santé, où les robots sont appréhendés en tant qu'outils d'assistance à la chirurgie, à l'imagerie, à la rééducation ou aux personnes. A cela s'ajoute le développement de l'intelligence artificielle qui vise à amplifier l'« autonomie » des robots.



La robotique apporte alors de nombreux avantages aux applications en santé, mais cela n'est pas sans poser des questions éthiques, juridiques, et sociétales amenant à réinterroger plusieurs notions telles que la responsabilité, la propriété, ou encore le statut juridique de ces robots et leur place au regard de l'humanité. Créés en tant que ressources d'appui aux activités humaines, les robots et leurs programmes pourraient-ils développer leur autonomie ? Quel serait alors leur statut ?



Les trois volets de cet atelier, à la fois distincts et complémentaires, abordent ce sujet d'actualité sous différents angles que sont l'impact de la robotique sur la société, les relations robot-robot et robot-humain, et les algorithmes.

### LES ALGORITHMES EN DÉBAT

Lors du troisième volet intitulé « Éthique des algorithmes, enjeux pour la santé », qui s'inscrit dans le cadre du débat public relatif à la consultation de la CNIL, des données qualitatives issues des échanges entre les participants ont pu être recueillies. Des données quantitatives ont également été intégrées dans un rapport de synthèse transmis à la CNIL. Pour

la première fois, l'utilisation de boîtiers de votes électroniques a ainsi été proposée au cours d'une session interactive, et même si ces résultats ne prétendent pas être représentatifs de la population générale, ils illustrent les connaissances, les pratiques, et les perceptions des participants sur cette thématique.

## ATELIER

- Volet 1 : « Robotique, santé, humanité », le 24 février 2017
- Volet 2 : « Aspects éthiques des relations robot-robot et robot-humain », le 11 mai 2017
- Volet 3 : « Éthique des algorithmes, enjeux pour la santé », le 22 juin 2017

Ce troisième volet s'inscrit dans le cadre du débat public relatif à la consultation de la CNIL portant sur « Éthique et numérique : les algorithmes en débat ».

## Publications

# Partager l'expertise bioéthique du régional à l'international

**Les Comités d'Éthique de la Recherche et la Recherche Biomédicale en France et en Chine : comparaison des systèmes et des réglementations concernant l'indépendance et les principes du consentement éclairé.**

De nombreux pays, comme la France et la Chine, se sont engagés, au niveau international, à mettre en place des systèmes nationaux efficaces d'évaluation éthique des projets collaboratifs de recherche biomédicale. Cet article adopte une approche juridique comparative des systèmes français et chinois. Il donne, pour chaque pays, une description de l'organisation et de la réglementation actuelle des comités d'éthiques de la recherche et fournit un aperçu des caractéristiques communes et des spécificités de chaque système. Nous mettons ensuite l'accent sur deux sujets importants pour l'évaluation éthique des protocoles à savoir les exigences relatives au consentement éclairé et les garanties d'indépendance des comités. Enfin, nous identifions des défis à considérer pour améliorer la protection des participants dans chaque pays dans le respect des particularités culturelles.



## Nouvelles techniques en biotechnologie agricole.

Cette note explicative sur les nouvelles techniques de biotechnologie utilisées en agriculture (chez les plantes, les animaux et les microorganismes) répond à une demande faite au groupe de conseillers scientifiques de haut niveau par Vytenis Andriukaitis, commissaire européen à la santé et à la sécurité alimentaire. Elle fournit une description scientifique et technique relative à différents procédés de modification génétique (y compris CRISPR Cas9) et aux nouvelles techniques de multiplication et propagation des espèces. La note compare ces différentes techniques selon divers critères, notamment : la maturité de la technique, la vitesse et le coût avec lesquels le résultat souhaité peut être atteint, ainsi que la capacité de détecter et d'identifier les changements dans les produits finaux résultant de l'emploi de ces techniques. Ces analyses doivent servir de support aux futures réglementations concernant en particulier les techniques d'édition du génome.



## PUBLICATIONS

- G. Chassang, H. Man, X. Cheng, E. Meslin, E. Rial-Sebbag, A. Cambon-Thomsen, A.-M. Duguet, Research Ethics Committees and Biomedical Research in France and in China: comparing systems and regulation regarding independence and informed consent principles, in *Droit, Santé et Société / Law, Health and Society* 2017/1 n° 1, ed. ESKA, p.42-58, ISBN 978-2-7472-2696-7, July 2017.
- European Commission, *New techniques in agricultural biotechnology*, Directorate-General for Research and Innovation, Scientific Advice Mechanism (avec la participation d'A. Boudet), Brussels, 28 April 2017.



**Genotoul**  
GENOPOLE TOULOUSE

Adresse

EFS Pyrénées-Méditerranée  
Site 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

