



Genotoul
GENOPOLE TOULOUSE

FAITS MARQUANTS 2020

Un réseau de compétences et de plateformes de recherche en sciences du vivant, actuellement engagé dans la lutte contre la COVID 19

Vous avez dit « faits marquants ? »

Voici le nouvel opus des faits marquants de Genotoul, version 2020. Il fait suite à une année de transition pour Genotoul.

Luc Pénicaud, après cinq années à la direction du GIS, a passé le relais en janvier 2021 pour profiter d'une retraite à l'agenda bien rempli. Tous les acteurs de Genotoul, sur les plateformes comme dans les laboratoires, se joignent à moi pour le remercier très chaleureusement d'avoir mené à bien cette mission d'animation et de coordination des moyens technologiques en sciences du vivant à laquelle la communauté toulousaine est très attachée. Son mandat aura vu, en particulier, l'élaboration d'une nouvelle feuille de route pour l'équipement des plateformes dans le cadre de la préparation du CPER qui nous engage pour l'avenir.

Comment écrire sur des faits marquants 2020 autres que ceux que nous avons tous connus et qui font encore notre quotidien ? Genotoul n'a pas été épargné par la crise sanitaire du Covid-19. Avec tous les laboratoires de recherche toulousains, les plateformes ont été fermées pendant plusieurs semaines lors du premier confinement, et certaines ont été fortement impactées par la baisse de l'activité. Aujourd'hui, plusieurs mettent leurs technologies et leurs savoir-faire au service de projets visant à comprendre la dynamique de l'infection par le SARS-CoV-2, à la diagnostiquer, à élaborer de nouvelles pistes thérapeutiques, ou à formaliser les aspects éthiques et réglementaires liés au Covid-19.

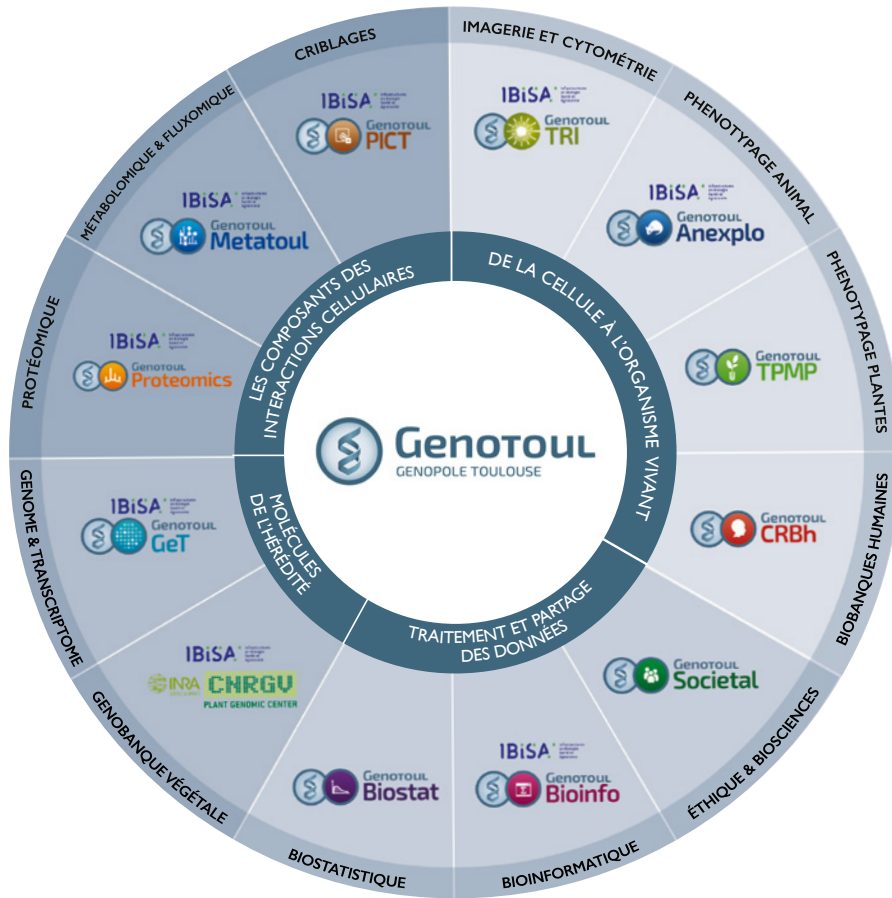
Mais 2020 est loin de se résumer aux seules difficultés de la crise sanitaire. En dépit de ce contexte compliqué, les plateformes de Genotoul ont continué à faire progresser leur offre de service et ont participé à des projets novateurs en lien avec le tissu académique et industriel de la région toulousaine et au-delà. Mécanismes infectieux, symbiose chez les plantes, biorecyclage du plastique, sexe des truites, dents préhistoriques, veille éthique, les sujets de ces faits marquants illustrent la remarquable diversité et le dynamisme des sciences biologiques et des biotechnologies en Occitanie Pyrénées. Un nouveau microscope regarde les molécules piégées dans la glace pour en résoudre la structure, un autre réalise directement des cartographies métaboliques des tissus. La génomique et la protéomique gagnent encore en vitesse et en précision. Des méthodes d'analyse sont développées pour combiner les grands jeux de données produits par ces approches à haut débit qui demandent de puissants moyens de calcul partagés. De nouveaux partenariats académie-industrie se lient comme le projet *Seqoccin*.

En février, nous avons été nombreux à suivre l'atterrissage du rover *Perseverance* sur Mars, un exploit technologique formidable... et en partie toulousain. Peut-être ce robot aidera-t-il à trouver des traces de vie sur Mars ? Voilà qui serait passionnant. Mais pour l'humanité, la vie restera longtemps encore une spécificité terrestre, et Genotoul concentre de formidables moyens pour explorer cette inépuisable source d'étonnement et d'inspiration qui se trouve partout où porte notre regard.

Vous en trouverez quelques illustrations dans les pages qui suivent.

Pierre-Emmanuel Gleizes
Directeur du Gis Genotoul

Un réseau de plateformes en sciences du vivant



IBiSA Initiative de Bioinformatique en Santé et en Agriculture - Gis - Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie

10900 m² mobilisés sur les différents sites

253

projets
en partenariat national,
européens, internationaux

43

projets
collaboratifs
avec des entreprises

695

projets
nationaux en prestation

Nos plateformes sont investies dans des :

- Infrastructures nationales
- 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
- EU-IBISBA
- INFRAFRONTIER
- PhenoMeNaI

Démonstrateur

- METABOHUB
- TWB

Equipex

- METEX+
- ALADIN
- ANINFIMIP
- MUDIS4LS

Toutes sont ouvertes
vers le monde de l'industrie



321

 agents mobilisés

+ de 9 M€

de ressources
hors salaires permanents

Formations dispensées par les plateformes :

1208

 personnes formées
(public-privé)


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

En France comme à l'étranger

241

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 DÉVELOPPEMENT RÉGIONAL

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

L'équipe GeT compte aujourd'hui 42 personnes affectées sur 4 sites : GeT-PlaGe, GeT-Biopuces, GeT-TriX et GeT-Santé.

Une plus grande compatibilité des équipements des sites GeT

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 15 kb à plusieurs centaines de kb), ainsi que divers appareils complémentaires pour l'étude de puces d'expression, de qPCR haut débit, ou d'étude single cell. Pour faciliter le déploiement des technologies courts fragments à petit ou moyen débit, GeT-Biopuces et GeT-TRI-X ont été équipés en 2020 de petits séquenceurs Illumina (MiSeq et iSeq), permettant une production autonome sur sites, en complément du très haut débit disponible sur GeT-PlaGe. GeT-Santé, garde une orientation single cell importante qui sera renforcée dans le cadre du prochain CPER.

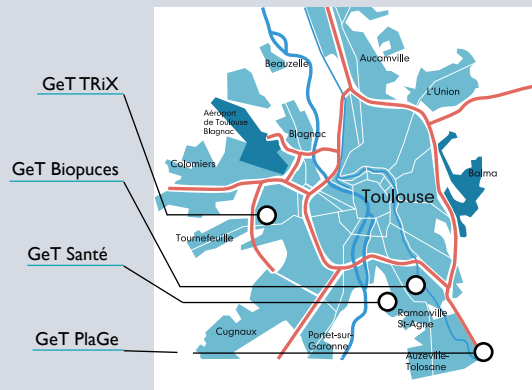
Les évolutions en 2021 pour le séquençage en Longs et Courts fragments

En 2020, GeT a pu accroître son expertise sur le séquençage Longs fragments en ajoutant le séquençage sur Sequel II (PacBio) en complément du séquençage Nanopore sur GridION ou PromethION. Le projet SeqOccIn (voir fait marquant technologique) a grandement permis d'approfondir notre expertise dans ce domaine

- Séquençage Longs Fragments** : pour répondre à la demande GeT-PlaGe s'équipe début 2021 d'un deuxième Sequel II de Pacific Biosciences pour le séquençage de molécules uniques longs fragments de 10 à 25 kb avec une forte fiabilité (99 % voire 99,9 %).
- Séquençage Courts fragments** : En 2021, l'offre de GeT sur ce créneau reste principalement focalisée sur l'offre d'Illumina, qui a significativement réduit ses prix sur le très haut débit. GeT reste attentif à l'offre proposée par MGI (filiale du chinois BGI), avec la possibilité d'une forte baisse du prix des séquences courts fragments à moyen terme.



Localisation des équipements



Responsable scientifique :

Denis Milan

Responsables sites :

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

Contact : get@genotoul.fr

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

@Get_Genotoul

Le fait marquant scientifique :

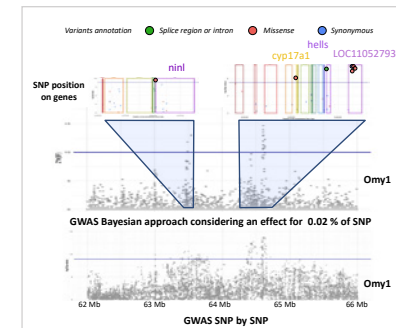
Le déterminisme du sexe chez la truite

Chez les poissons, le déterminisme du sexe est très variable d'une espèce à l'autre. Chez la truite arc en ciel, le mâle est hétérogamétique (XY). Le déterminant majeur du sexe est le gène sdY, qui a évolué à partir d'une duplication du gène irf9 (interferon regulatory factor9). L'existence de mâles génétiquement XX, avait fait suspecter l'existence de déterminants mineurs du sexe, et suscité l'intérêt pour l'identification des gènes complémentaires impliqués.



Une détection de QTL de masculinité chez des individus XX au génome entièrement séquençé

Chez la truite, il est possible d'induire la masculinisation de femelles XX par voie hormonale. Croisés avec des femelles XX, ces mâles XX obtenus par inversion hormonale produisent des descendance exclusivement femelles (XX). L'observation du sexe dans ces descendance XX, non porteuses du gène sdY, permet de détecter et de cartographier les déterminants mineurs du sexe.



1152 descendants XX (femelles ou masculinisés) ont été génotypés avec la puce Affymetrix contenant 57k SNP par la plateforme INRAE Gentyane. En parallèle, le génome des 60 mères utilisées pour produire les animaux a été intégralement séquençé sur GeT-PlaGe. A partir des génotypes obtenus sur puce, et de la connaissance des haplotypes présents grâce au séquençage, la séquence complète du génome a pu être reconstruite pour tous les individus génotypés. L'analyse génétique a mis en évidence une forte héritabilité de la masculinité de ces truites XX ($h^2 \approx 0.6$). Quatre régions QTL ont été identifiées. Celle ayant l'effet le plus fort, sur le chromosome Omy1, explique 14 % de la variance génétique du caractère.

La connaissance de la séquence complète permet de rechercher dans la région QTL les gènes responsables de la masculinisation spontanée des animaux XX et l'identification des mutations potentiellement causales. Trois gènes candidats ont été repérés, dont le gène *cyp17a1*, un gène important de la voie de régulation de stéroïdogenèse, et le gène codant pour la protéine LOC110527930 à la fonction encore inconnue, qui est le plus significatif avec 15 SNP dont certains induisant des mutations faux sens.

Pour les pisciculteurs, ces études ouvrent la voie à une sélection plus efficace de lignées de truites XX, aux descendants presque tous femelles, ce qui est l'objectif de sélection car les femelles ont de meilleures croissance et qualité de chair que les mâles.

PUBLICATION

- Fraslin et al., Genetic determinism of spontaneous masculinization in XX female rainbow trout: new insights using medium throughput genotyping and whole-genome sequencing Scientific Reports, 2020 <https://www.nature.com/articles/s41598-020-74757-8>

Le fait marquant technologique :

L'apport du séquençage Longs Fragments à la génomique, l'épigénétique et la métagénomique

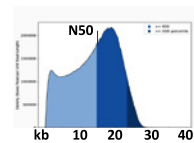
Les plateformes GeT et Bioinfo bénéficient du projet SeqOcln (Séquençage Occitanie Innovation, 6 M€ sur 2019-21, dont 5,6 M€ cofinancés par le FEDER Occitanie et 26 entreprises), pour acquérir une expertise avancée de l'usage des technologies de séquençage de longs fragments pour la connaissance du génome, de l'épigénome et du métagénome.

Le séquenceur Novaseq d'Illumina, permet de séquencer simultanément le génome de 130 mammifères en profondeur 15 X (chaque endroit du génome est séquencé 15 fois), sous forme de fragments de 150 bases. Ces données de très bonne qualité permettent d'assembler les régions uniques du génome, mais trop courtes, elles ne permettent pas de traverser les régions répétées. En permettant le séquençage de fragments de 10 à quelques centaines de kb, les technologies longs fragments traversent la plupart des séquences répétées et permettent l'identification de séquences uniques flanquant ces répétitions nécessaires à la construction des contigs. Il est alors possible de produire un assemblage complet du génome.

GeT-PlaGe dispose des deux technologies longs fragments disponibles sur le marché :

- Sur PromethION ou GridION, la technologie ONT permet de séquencer efficacement des fragments allant jusqu'à environ 60 kb (avec la moitié de la séquence présente dans des fragments de plus de 25 kb) mais avec un taux d'erreur de l'ordre de 10-15 %.
- Sur Sequel II en mode Hifi, la technologie Pacific Biosciences permet de séquencer des fragments jusqu'à 20-25 kb avec un taux d'erreur de moins de 1%.

Distribution taille des séquences HiFi PacBio



Apport du séquençage Longs fragments à l'assemblage de génome de novo

Pour déterminer l'apport des différentes technologies de séquençage à des fins d'assemblage de novo, GeT PlaGe et Bioinfo ont séquencé et analysé des génomes de bovin et de maïs, avec les technologies : i) Illumina, ii) ONT, iii) Pacific Biosciences (en mode standard et en mode HiFi). A des fins d'ordonnement des contigs et de contrôle qualité des assemblages, nous avons aussi produit :

- des données 10xGenomics (étiquetage de séquences courtes illumina produites à partir de fragments de 80-100 kb),
- des données Hi-C (séquençage illumina de fragments courts proches dans le noyau, et donc proches sur les chromosomes),
- des données de cartes optiques Bionano Genomics (en collaboration avec le CNRGV).

Technologie	Couverture nécessaire
ONT Err : 16% N50 : 30 kb (<1Mb)	50 X
PacBio CLR Err : 15% N50 : 30 kb (<200kb)	50 X
PacBio HiFi Err : 1% N50 : 15 kb (<40 kb)	20-40 X
10x Genomics +Illumina Err : 0,2% 150b / fragments 80kb	70 X
Hi-C +Illumina Err : 0,2% 150 bases/contact 20 kb+	20 X
Cartes Optiques Bionano Sur molécules 300 kb	

Produire des assemblages de novo de grande qualité pour de nombreuses races ou variétés

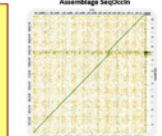
Malgré des progrès importants, et le séquençage de très longs fragments, la technologie ONT n'est pas encore stabilisée. En raison du taux d'erreur de 15 %, les temps de calcul pour une même quantité de séquence à assembler sont 5 à 10 fois plus long qu'avec les données Hifi Pacific Biosciences présentant moins de 1% d'erreur, et la qualité du résultat plus incertaine.

Assemblage Lignée Maïs

- Données et traitement :
 - Contigage : 33X HiFi reads avec HiFiiasm
 - scaffolding : 18X Hi-C reads avec 3Dhine
 - Édition manuelle : Hi-C map
 - Vérification qualité : Chromium map (65X)

Statistique de l'assemblage	
Taille totale des scaffolds	2 253 133 943 → 2,25 Gb
% du génome couvert	93,9%
Plus long scaffold	305 kb = chromosome complet
N50 des scaffolds	222Mb
Score BUSCO	92,1 % Génomes complets

- Avec une couverture 33X HiFi : 90 % du génome est assemblé au sein de 44 contigs !
- Des contigs proches de la taille d'un chromosome
- 50 % de la séquence totale présente au sein de scaffold de plus de 222 Mb
- Score BUSCO SeqOcln (92.1%) > Score BUSCO génome référence (91.5%)
- Des contigs non assignés sur le génome de référence sont intégrés à l'assemblage SeqOcln



Un assemblage de novo de très bonne qualité peut être obtenu à coût raisonnable, en combinant des données Hifi produites sur Pacific Biosciences (pour produire les contigs), et des données Hi-C (pour relier en « scaffolds » et orienter les contigs indépendants).

Sur nos échantillons bovins et maïs, nous avons pu produire ainsi des assemblages d'une qualité supérieure à la qualité des génomes de référence disponibles.

Le séquençage Longs Fragments permet aussi la détection de variants structuraux de grande taille, non détectés par Illumina. Un outil important pour la recherche de mutations causales influençant les caractères d'intérêt chez les plantes et animaux, ou les maladies et susceptibilités génétiques chez l'homme. En 2021, l'expertise acquise sera déployée à plus grande échelle sur les espèces bovine, ovine, porcine, ainsi que sur le maïs dans le cadre de SeqOcln, avant d'être proposée plus largement à tous.

Le séquençage en molécules uniques pour l'épigénétique

La technologie Oxford Nanopore permet de distinguer les bases méthylées ou non comme les C et 5mC, notamment dans les îlots CpG. Pour de meilleurs résultats il est nécessaire d'entraîner les modèles en disposant de données totalement déméthylées ou totalement méthylées. Des travaux sont en cours sur la caille, le porc et le bovin pour permettre l'étude de la méthylation à l'échelle du génome.

Le séquençage longs fragments pour la métagénomique

La technologie Pacific Biosciences en mode Hifi permet de séquencer des fragments de 10-20 kb avec un taux d'erreur de moins de 1%. C'est une alternative pour le séquençage de l'ensemble de la région 16S et une identification plus fréquente allant jusqu'à l'espèce.

Les partenaires du projet

Plateformes



UMR associées

GenPhySE
MIAT
GABI
GQE Le Moulon

Partenaires privés



Une réponse aux besoins en bioinformatique pour le 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 pour les sciences du vivant. Cette infrastructure comprend :

- Un cluster de calcul de plusieurs milliers de cœurs ;
- Un espace de stockage de plusieurs Péta octets ;
- Des serveurs hébergeant une cinquantaine de machines virtuelles ;
- Près de 700 logiciels du domaine ;
- Plus de 200 banques de données mises à jour, indexées et partagées.

Genotoul Bioinfo est une plateforme membre de l'Infrastructure de Recherche Nationale « Institut Français de Bioinformatique » (IFB).

Début 2020, l'équipe est composée de 9 permanents (6,3 ETP) et 5 non permanents (5 ETP). Elle 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 ;
- L'utilisation de l'infrastructure et le traitement de données par des cycles d'apprentissage ;
- Le support aux plateformes de production de données.


Animation de la plateforme :

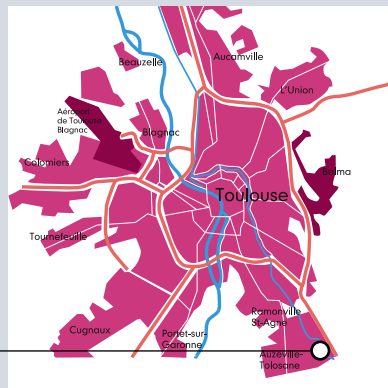
Christine Gaspin
Claire Hoede
Christophe Klopp

Contact :

anim.bioinfo@toulouse.inrae.fr

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

 @BioinfoGenotoul



Genotoul
Bioinfo

Fait marquant scientifique :

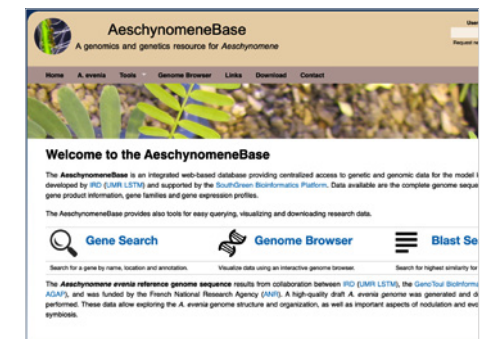
Mieux comprendre la fixation de l'azote par l'analyse du génome d'*Aschynomene evenia*

Les légumineuses tropicales du genre *Aeschynomene* utilisent un processus d'infection Nod-indépendant unique qui est considéré comme l'état ancestral de la symbiose fixatrice d'azote rhizobium-légumineuse. L'étude de ce système a permis de mettre à jour les mécanismes de base du processus de nodulation chez les légumineuses.

Cependant, l'intérêt d'un tel système symbiotique ne fait qu'émerger et les connaissances sur la génétique et la génomique des *Aeschynomene* sont encore limitées. Pour contourner ces limitations, le Laboratoire des Symbioses Tropicales et Méditerranéennes (UMR LSTM) a récemment identifié *A. evenia* (2n=20, 430 Mb) comme étant une espèce adéquate pour constituer une nouvelle légumineuse modèle (Arrighi et al., 2012 ; 2017).

En générant une population mutagénisée pour cribler des mutants de plante altérés pour la nodulation, en développant un génome de référence pour *A. evenia* avec les technologies NGS et en couplant des approches de clonage positionnel et de reséquençage pour identifier les gènes symbiotiques, le projet ANR Jeune Chercheur AeschyNod (*Aeschynomene* Nodulation), coordonné par Jean-François Arrighi (CIRAD, Montpellier) et réalisé entre 2015 et 2020, a permis l'identification des déterminants moléculaires contrôlant le processus Nod-indépendant chez cet organisme.

En tant que partenaire du projet, la plate-forme Genotoul Bioinfo a conduit les analyses bioinformatiques permettant d'assembler et d'annoter le génome, de construire une base de données intégrant les annotations et d'identifier les voies métaboliques de fixation de l'azote chez *Aeschynomene evenia*.



<http://aeschynomenebase.fr/>

PUBLICATION

- J. Quilbé, L. Lamy, L. Brottier, P. Leleux, ...25 co-auteurs, ... E. Giraud, C. Klopp & J-F. Arrighi. Genetics of nodulation in *Aeschynomene evenia* uncovers mechanisms of the rhizobium-legume symbiosis. *Nature Communications* 12, 829 (2021) <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21094-7>

Contact : christophe.klopp@inrae.fr

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.

Mise à jour du volet formation

En 2020, la plateforme de Biostatistique a poursuivi ses actions de formation en s'adaptant à la situation pour proposer des formations en distanciel ou en mode hybride (mi-présentiel / mi-distanciel).

- Septembre : Initiation à la statistique avec R
- Octobre : Initiation à ggplot2 et aux graphiques interactifs avec R
- Novembre : Initiation à la programmation R

Les formations récurrentes ou les formations ponctuelles que nous assurons continuent à évoluer à partir des sollicitations que nous recevons et des retours des participants. En particulier, les formations à R intègrent de plus en plus les nouveautés liées à tidyverse, un ensemble de packages dédiés à la science des données dont la popularité est grandissante dans la communauté (bio-) statistique.

Lancement du projet ASTERICS

Le rôle de la plateforme biostatistique est d'appuyer les biologistes pour leurs expertises statistiques. Or, les nombreuses demandes provenant des biologistes ne peuvent être complètement couvertes par les personnels impliqués dans l'animation de la plateforme. Un axe d'évolution de la plateforme est donc, à moyen et long terme, de déplacer une partie des questions pouvant être traitées en routine vers un outil ergonomique et facile d'utilisation et d'investir des efforts dans la formation et la maintenance. Ceci ayant également pour objectif d'améliorer, aux niveaux local, national et international, la facilité d'analyse et d'exploitation des données omiques. C'est dans cet objectif de développement de la plateforme que s'inscrit le projet ASTERICS.

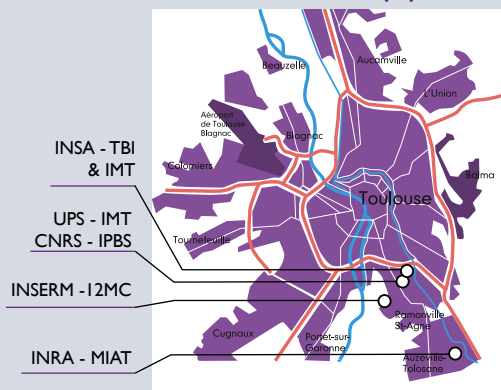


Animateurs :
Sébastien Déjean,
Nathalie Vialaneix.

Contact :
biostat@math.univ-toulouse.fr

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

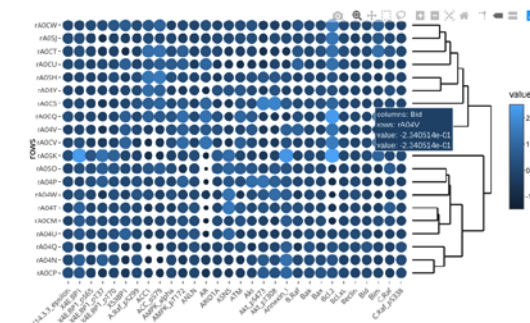
Localisation des équipements



Le fait marquant scientifique :

Lancement du projet ASTERICS

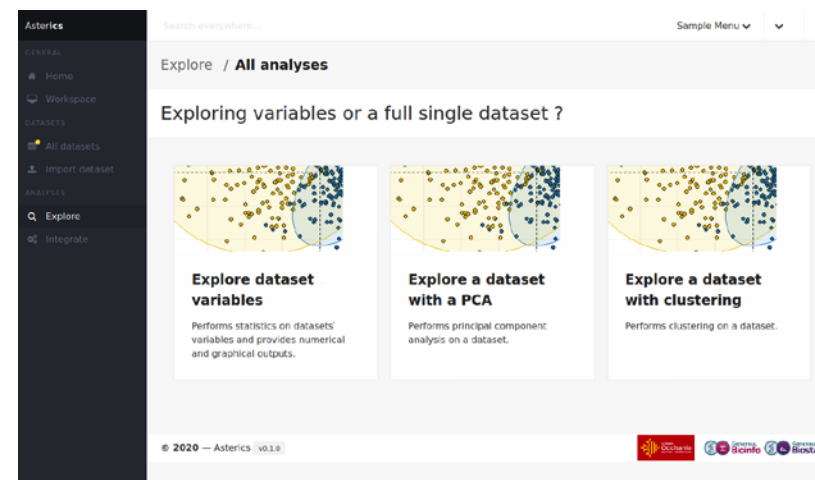
L'année 2020 a vu le démarrage du projet ASTERICS, A Tool for the ExploRation and Integration of omiCS data. Ce projet financé par la Région Occitanie dans le cadre du programme Plateformes Régionales de Recherche et Innovation (PRRI) combine les compétences spécifiques des deux plateformes de Genotoul Biostatistique et Bioinformatique, ainsi que celle d'un partenaire privé Hyphen-Stat (www.hyphen-stat.com). En particulier, les packages mixOmics et mixKernel co-développés par la plateforme de biostatistique seront rendus facilement accessibles à la communauté scientifique confrontée à des données biologiques volumineuses et hétérogènes.



1/ Exploration interactive des relations expression de gènes / échantillon avec une matrice de points

Un projet pilote

Afin de valider la pertinence de la démarche, les partenaires du projet s'appuient notamment sur le projet PORCINET porté par le laboratoire INRAE GenPhySE, partenaire biologiste du projet ASTERICS. Le projet PORCINET concerne des expériences menées dans les dernières semaines du développement fœtal et à la naissance des porcelets afin de mieux comprendre les processus biologiques permettant d'améliorer leur survie à la naissance.



2/ Accueil du menu d'analyse de l'interface ASTERICS

Innové grâce à une meilleure compréhension de la structure des génomes des plantes

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). C'est à la fois un Centre de Ressources Biologiques (CRB) 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, le CNRGV 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 leur permettent de s'adapter à leur environnement.

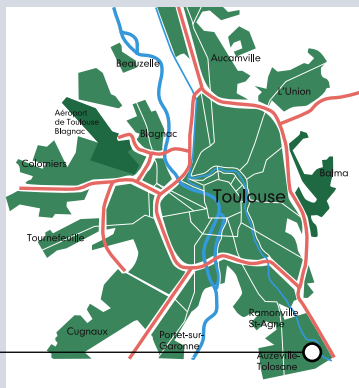
Au cours de l'année 2020 le CNRGV a collaboré à plusieurs projets de recherche d'impact pour la compréhension des génomes végétaux et la caractérisation de gènes d'intérêt agronomique.

Bibliographie sélective :

- The wild grape genome sequence provides insights into the transition from dioecy to hermaphroditism during grape domestication - Badouin et al. - *Genome Biology*, 21:223. (2020)
- Influence of CNV on transcript levels of HvCBF genes at Fr-H2 locus revealed by resequencing in resistant barley cv. 'Nure' and expression analysis - Mareri et al. - *Plant Science*, 290:1. (2020)
- Fonio millet genome unlocks African orphan crop diversity for agriculture in a changing climate - Abrouk et al. - *Nature communications*, 11:4488. (2020).



Localisation des équipements



Responsables scientifiques et opérationnels :

Sonia Vautrin - Arnaud Bellec

Contact : INRAE-CNRGV

24 Chemin de Borde Rouge - Auzanville -
CS 52627 31326 Castanet Tolosan cedex

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

 @CNRGV

Le fait marquant technologique :

Le CNRGV dessine les cartes de génomes des plantes

Le CNRGV propose la technologie de cartographie optique des génomes. Le système Saphyr (Bionano Genomics) permet de dresser la carte physique d'un génome par l'analyse optique de grandes molécules d'ADN marquées à des sites spécifiques. Un traitement informatique des images générées permet de mesurer les distances physiques entre ces sites qui déterminent un code barre spécifique pour chaque molécule d'ADN. L'assemblage in silico de ces données constitue la carte optique et révèle la structure du génome étudié. La carte optique peut ensuite être combinée à des informations de séquence pour fournir un assemblage de génome de haute qualité appelé assemblage hybride.

La technologie présente au CNRGV depuis 2016 a permis de dresser les cartes de plus de 150 génomes pour 50 espèces de plantes différentes, en s'appuyant sur une expertise développée depuis 15 ans pour l'extraction de l'ADN de très grande taille.

Le CNRGV a été récemment certifié en tant que « service provider » par Bionano Genomics au terme d'une revue minutieuse de l'ensemble des processus mis en œuvre pour garantir la production de données d'excellente qualité, depuis l'extraction de l'ADN jusqu'à la diffusion des résultats et l'accompagnement pour leur utilisation. Cette reconnaissance, qui sera prochainement complétée par l'installation de la dernière version du Saphyr, récompense et met en lumière l'expertise du CNRGV pour l'analyse de la structure des génomes végétaux.

bionano
GENOMICS



Le fait marquant scientifique :

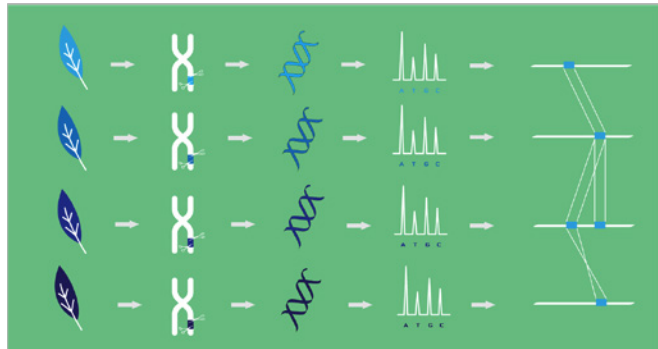
Méthodes de capture et d'analyse de grands fragments d'ADN

Le CNRGV conserve des ressources génomiques végétales depuis 2004 pour permettre de relier les informations issues de l'analyse des phénotypes aux séquences d'ADN qui les contrôlent. Lorsqu'un seul génotype est ciblé, le criblage d'une banque de clones BAC est une stratégie efficace pour isoler la région génomique d'intérêt qui sera ensuite séquencée. Mais elle montre ses limites si l'objectif est de caractériser les différentes versions d'une région d'intérêt au sein de plusieurs variétés constituant la diversité d'une espèce végétale. En réponse à cette problématique, le CNRGV a développé et optimisé deux méthodes de capture de grands fragments d'ADN permettant d'étudier simultanément de multiples cultivars.

Ces méthodes sont basées sur la technologie Crispr-Cas9 in vitro qui permet de cibler avec une très grande précision des régions d'intérêts pour ensuite les capturer. Elles ont été testées et validées sur différentes espèces végétales (tournesol, maïs, courgette, vigne, banane, blé). Elles ont prouvé leur efficacité pour capturer et séquencer des régions d'intérêt de 20 à 200 kb sur un panel de plusieurs dizaines de génotypes.

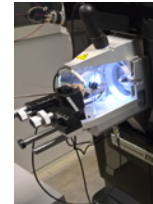
Les projets de capture de grands fragments d'ADN sont réalisés dans le cadre d'une collaboration.

Ces méthodes ont été développées grâce aux soutiens de la région Occitanie et de l'institut Carnot Plant2Pro.



Légende figure d'illustration ci-contre : Les méthodes CATCH sont utilisées pour étudier la variabilité structurale de régions génomiques au sein de la diversité d'une espèce.

Présentation de la plateforme



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, ...

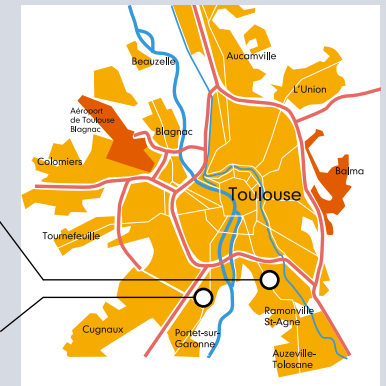
Son personnel expert vous accompagne dans vos projets de recherche et développement au travers d'un service allant de la prestation ponctuelle à la collaboration de recherche, que vous soyez du secteur public ou privé.

Services proposés :

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



Localisation des équipements



Responsable scientifique :

Odile Schiltz

Responsable site principal IPBS :

Odile Schiltz

Responsable site partenaire CRCT :

Frédéric Lopez

Contact :

proteotoul@ipbs.fr

Site web :

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

Site principal :
IPBS, CNRS,
UMR5089

Site partenaire,
CRCT, Inserm,
U 1037

Le fait marquant scientifique :

Paléoprotéomique : la protéomique au service de la caractérisation d'échantillons anciens

Accéder à l'information biomoléculaire (ADN, protéine) contenue dans les échantillons anciens (os, dents) reste un défi majeur pour pouvoir établir avec précision la phylogénie des fossiles. Contrairement à l'ADN, les protéines résistent mieux à la dégradation et il est possible de retrouver leurs traces sur des échelles de temps plus longues (> 1Ma). De plus, étant le reflet de l'expression fonctionnelle des gènes, les protéines permettent d'avoir un aperçu des caractères phénotypiques de l'individu étudié et de son état physio(patho)logique. La paléoprotéomique consiste à caractériser les protéines anciennes grâce à des technologies performantes de spectrométrie de masse à haute résolution et des outils bioinformatiques adaptés. Elle représente une approche prometteuse pour élucider certains aspects de l'évolution humaine. En collaboration avec Catherine Mollereau (AMIS, Toulouse), ProteoToul a développé des approches de paléoprotéomique afin de caractériser des échantillons archéologiques de dents de primates humains et non-humains.

Étude en profondeur du protéome de dents humaines âgées de 5000 ans (Site Néolithique du Mont-Aimé) (1)

Les protéines d'échantillons anciens sont difficiles à identifier par des approches classiques de protéomique, car elles sont fortement modifiées et dégradées. Nous avons développé une stratégie d'analyse bioinformatique originale basée sur un processus itératif de recherche en banque de données. Cette approche a permis d'identifier 5 fois plus de protéines par rapport aux approches classiques, dont les principales protéines spécifiques de la dent. Nous avons ensuite optimisé une méthode de protéomique ciblée afin de suivre, de façon plus sensible et reproductible, les 2 marqueurs peptidiques sexuels de l'amélogénine, protéine codée par les chromosomes sexuels. Nous avons ainsi pu réaliser le sexage des individus (Figure 1).

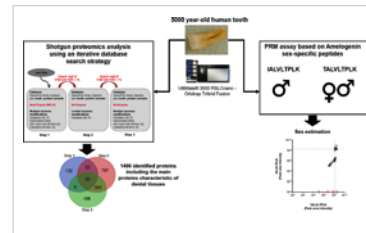


Fig1. Stratégie protéomique pour l'étude du protéome dentaire d'échantillons anciens et le sexage des individus.

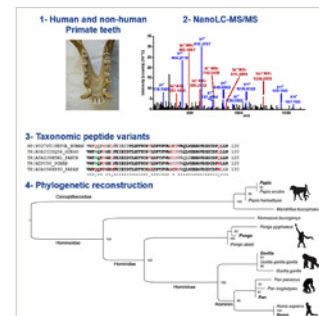


Fig2. Identification de variants peptidiques spécifiques pour distinguer des taxons.

Comparaison des protéomes dentaires de primates humains et non-humains (2)

Nous avons réalisé une analyse protéomique globale de dents de Babouin, de Gorille, de Chimpanzé, d'Orang-Outan et d'Humain. Afin d'augmenter les identifications de variants non reportés dans les bases de données, nous avons optimisé une analyse bioinformatique des données combinant l'identification en banques de données et le séquençage de novo. Cette stratégie nous a permis d'identifier des variants peptidiques d'intérêt taxonomique permettant de discriminer les différents primates (Figure 2).

PUBLICATIONS

- (1) Froment C, Hourset M, Sáenz-Oyhéréguay N, Mouton-Barbosa E, Willmann C, Zanolli C, Esclassan R, Donat R, Thèves C, Burette-Schiltz O, Mollereau C. Analysis of 5000 year-old human teeth using optimized large-scale and targeted proteomics approaches for detection of sex-specific peptides. *J Proteomics*. 2020 Jan 16;21(1):103548.
- (2) Froment C, Zanolli C, Hourset M, Mouton-Barbosa E, Moreira A, Burette-Schiltz O, Mollereau C. Protein sequence comparison of human and non-human primate tooth proteomes. *J Proteomics*. 2021 Jan 16;23(1):104045

Le fait marquant technologique :

Le logiciel Proline pour une validation et une quantification très performantes des protéines à partir de données protéomiques à large échelle

La quantification relative à large échelle de plusieurs milliers de protéines est devenue une approche mature de protéomique. L'instrumentation a rapidement évolué ces dernières années et elle fournit des données à hautes résolution et sensibilité. Cependant, l'analyse quantitative différentielle sans marquage isotopique (dite «label-free») des données reste complexe. Elle repose sur des algorithmes sophistiqués, capables de réaliser une détection exhaustive des pics au cours de l'analyse, mais surtout de fournir un appariement correct de ces signaux quantitatifs aux travers des échantillons comparés. Malgré cela, des faux positifs ou des faux négatifs existent dans les résultats finaux et peuvent biaiser les conclusions biologiques en lien avec le sujet d'étude.

ProteoToul s'est engagé, depuis plusieurs années, dans la mise au point du logiciel Proline, en collaboration avec les autres laboratoires de protéomique de l'Infrastructure nationale, ProFI. Nous avons développé une solution «open-source», dont les performances ont été évaluées par comparaison avec le logiciel de référence MaxQuant (1). Nous avons montré que Proline conduit à une quantification relative des protéines plus juste (Figure 1), offre un meilleur rapport sensibilité/spécificité (Figure 2) et permet la visualisation des résultats (Figure 3).

Proline et MaxQuant au banc d'essai

Pour évaluer les performances de Proline, nous avons défini et analysé des échantillons protéiques standards composés d'un protéome de levure (Yeast) en quantité constante et de 48 protéines humaines (UPS) en quantités variables connues.

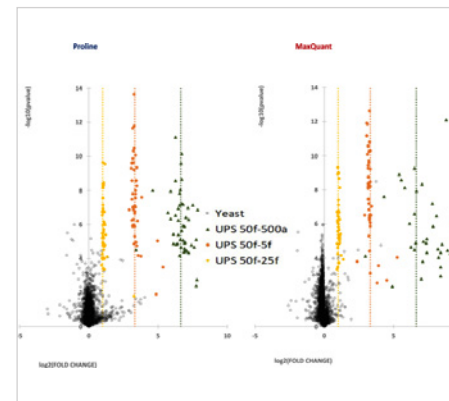


Fig1. Volcano plots (T-test p-value versus fold change) présentant les résultats de trois quantifications relatives. Le standard à 50 fmol de protéines humaines est comparé aux standards à trois autres quantités (25fmol, 5fmol, 500amol), soit des rapports attendus de 2, 10 et 100.

Les courbes ROC, en synthétisant les données des Volcano plots, montrent clairement que Proline discrimine mieux les protéines qui varient de celles qui ne varient pas.

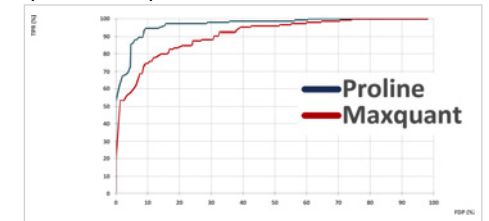


Fig2. Courbes ROC présentant les rapports sensibilité/spécificité de Proline et MaxQuant pour différentes valeurs seuils de p-value.

Proline : visualisation des données LC-MS



Fig3. Capture d'écran de l'interface web de Proline. Entre 50 fmol et 100 amol d'UPS, tous les signaux sont quantifiés. L'absence de signal est indiquée par une barre verticale orange.

PUBLICATION

- Bouysi D, Hesse AM, Mouton-Barbosa E, Rompais M, Macron C, Carapito C, Gonzalez de Peredo A, Couté Y, Dupierri V, Burel A, Menetrey JP, Kalaitzakis A, Poisat J, Romdhani A, Burette-Schiltz O, Cianféroni S, Garin J, Bruley C. Proline: an efficient and user-friendly software suite for large-scale proteomics. *Bioinformatics*. 2020 May 1;36(10):3148-3155. doi: 10.1093/bioinformatics/btaa118.

Centre d'expertise en métabolomique & fluxomique

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

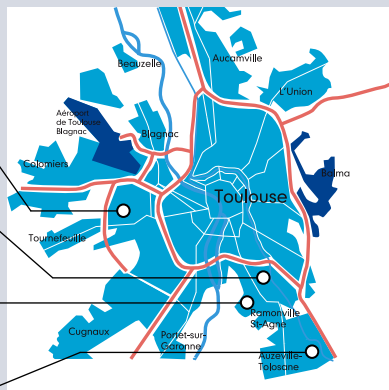
Elle regroupe 4 sites spécialisés :

- **Metatoul-Axiom** : développe et propose des méthodes de prise d'empreintes métabolomiques sans a priori (RMN, MS), une expertise en analyse statistique et bio-informatique des données, ainsi que l'analyse ciblée ou non de xénobiotiques et de leurs métabolites (exposome).
- **Metatoul-Lipidomique** : développe et propose des analyses qualitatives et quantitatives de différentes familles lipidiques par des approches ciblées ou globales.
- **Metatoul-Agromix** : propose des analyses qualitatives et quantitatives de métabolites de plantes par des approches ciblées ou globales.
- **Metatoul-Réseaux Métaboliques** : spécialisé dans l'analyse fonctionnelle des réseaux métaboliques, le plateau conçoit, développe et met à disposition des approches analytiques (RMN, MS) et des outils bioinformatiques dans le domaine de la métabolomique, du profilage isotopique et de la fluxomique.
- **e-MetaToul** : des services numériques pour l'étude du métabolisme allant du traitement des données de métabolomique (VWorkflow4Metabolomics) à l'analyse des données dans le contexte des réseaux métaboliques (MetExplore). La plateforme développe également des codes informatiques ouverts (e.g. pour le calcul de flux à partir de données de marquage isotopique).

Ces approches utilisent des expertises fortes en chimie analytique (RMN, MS) mais aussi en robotique, 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 :

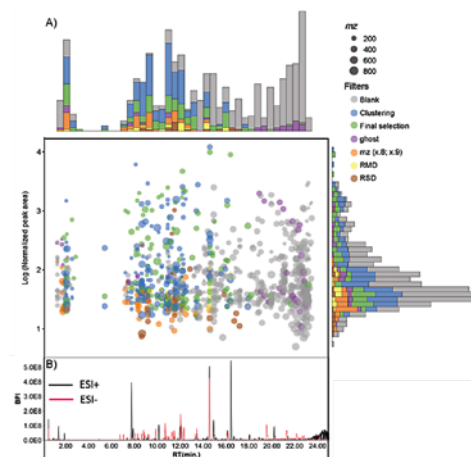
<https://www6.toulouse.inrae.fr/metatoul>

Le fait marquant scientifique :

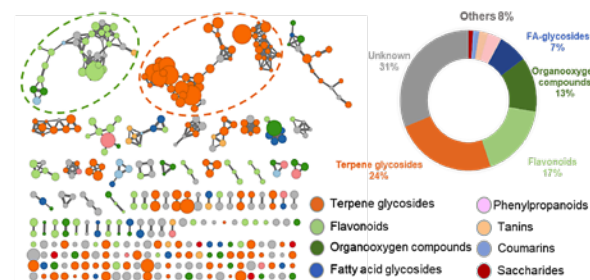
MS-CleanR, un outil innovant pour améliorer l'annotation en métabolomique non-ciblée

La métabolomique non ciblée a pour objectif de cartographier l'ensemble du métabolome d'un système biologique complexe. Grâce à sa sensibilité, les analyses sont réalisées par spectrométrie de masse mais l'analyste se heurte au traitement et à l'annotation des spectres en données métaboliques contextualisées.

Grâce à une collaboration entre la plateforme Metatoul, l'institut de recherche en informatique de Toulouse (IRIT) et l'université RIKEN (Center for Integrative Medical Science-Japon), un outil de traitement semi-automatique des spectres LC-MS a été développé, permettant d'augmenter la qualité des annotations tout en diminuant le temps nécessaire à l'analyse des données. MS-CleanR ouvre la voie au déploiement de méthodes permettant de combiner des données spectrales complémentaires afin d'améliorer la cartographie du métabolome.



Combiner les technologies pour une meilleure couverture du métabolome



Dans le cadre de l'infrastructure **MetaboHUB** et de son objectif « Metabolomics: from population to single cells », la plateforme MetaToul participera activement aux développements de nouveaux outils, basés sur MS-CleanR, permettant d'obtenir des empreintes métabolomiques quantitatives et qualitatives en combinant les données instrumentales (RMN/SM; LC-CCS-MS...) acquises pour une cohorte d'échantillons biologiques.

PUBLICATION

Fraisier-Vannier Ophélie, Justine Chervin, Guillaume Cabanac, Virginie Puech, Sylvie Fournier, Virginie Durand, Aurélien Amiel, Olivier André, Omar Abdelaziz, Bernard Dumas, Hiroshi Tsugawa and Guillaume Marti. « MS-CleanR: A Feature-Filtering Workflow for Untargeted LC-MS Based Metabolomics ». *Analytical Chemistry* 92, no 14 (21 juillet 2020): 9971-81. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.0c01594>»

Le fait marquant technologique :

Une nouvelle dimension dans l'étude des petites molécules des organismes vivants

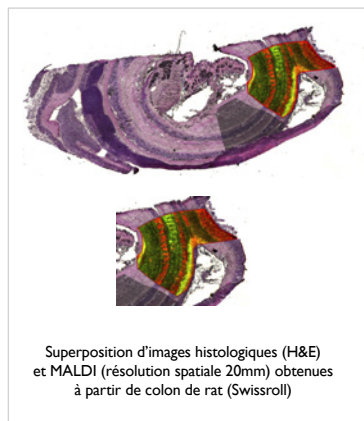


Dans le cadre de l'opération « Métabolomique horizon 2020 » soutenue par l'Etat, la région Occitanie, Toulouse Metropole et INRAE, la plateforme MetaToul, fondatrice et partenaire de l'infrastructure MetaboHUB, a pu renforcer son potentiel de recherche et d'innovation dans ce champ puissant d'étude et de caractérisation du vivant qu'est la métabolomique. La plateforme MetaToul a ainsi réceptionné sur son plateau adossé au laboratoire TOXALIM du centre INRAE Occitanie-Toulouse, un système d'imagerie par spectrométrie de masse, véritable « microscope chimique » qui permet la localisation spatiale précise d'une espèce moléculaire.

Equipé d'une source d'ionisation MALDI, d'un analyseur à haute résolution, de l'accès à la MS/MS, d'une cellule de mobilité ionique, et doté de logiciels dédiés au traitement d'images MS, ce nouvel équipement (le premier en France de cette configuration), permet d'élargir le champ d'exploration du métabolisme et ouvre des perspectives nouvelles.

Il permet en effet de déterminer in situ au sein d'un tissu ou d'un organe, non seulement la nature et la quantité de molécules endogènes ou exogènes comme les protéines, les lipides ou les xénobiotiques (médicaments, contaminants) et leurs métabolites, mais aussi leur localisation spatiale (éventuellement en 3 dimensions), avec des résolutions spatiales compatibles avec l'échelle cellulaire (10-20 µm) à partir de coupes de tissus.

Ceci permet de dresser de véritables cartographies moléculaires et d'aborder le métabolisme in situ avec de nouvelles possibilités pour la distinction d'espèces moléculaires structurellement proches.



Superposition d'images histologiques (H&E) et MALDI (résolution spatiale 20nm) obtenues à partir de colon de rat (Swissroll)

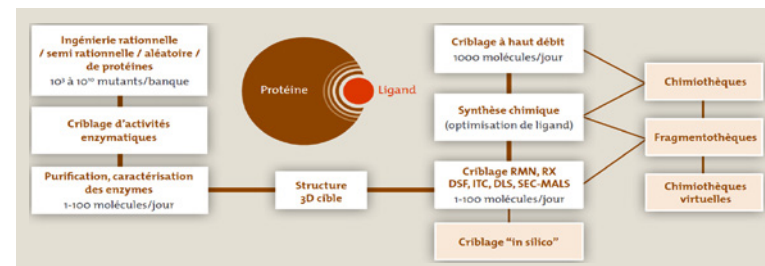
Un instrument unique en région Occitanie pour un enjeu national et international

Il s'agit d'un instrument de rupture qui permet à la plateforme d'élargir son offre de services en développant des approches de métabolomique in situ en soutien de programmes de recherche dans de très vastes champs thématiques. Il apporte une nouvelle dimension à l'analyse du métabolome pour de nouvelles applications dans les domaines de la toxicologie (localisation de marqueurs précoces de pathologies, détection de toxiques au niveau des cibles, ...) et de la santé (cancérologie, maladies métaboliques, maladies infectieuses).

Une large communauté scientifique publique ou privée pourra bénéficier de cette approche actuellement non disponible au niveau régional, du fait des nombreuses applications potentielles de cette technique dans les domaines de la santé, de la pharmacologie, de la biologie végétale ou de la microbiologie.

Du criblage au design moléculaire

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



Ces équipements et expertises se répartissent sur trois sites :

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

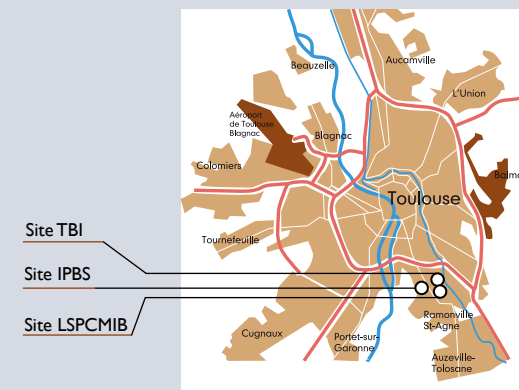
PICT occupe ainsi une position centrale dans le processus de développement de nouveaux médicaments, en aval de la découverte et de la validation d'une cible thérapeutique et en amont des études ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination, Toxicité) et de la pharmacologie clinique.

Responsable scientifique :
Virginie Nahoum

Contact :
pict@ipbs.fr

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

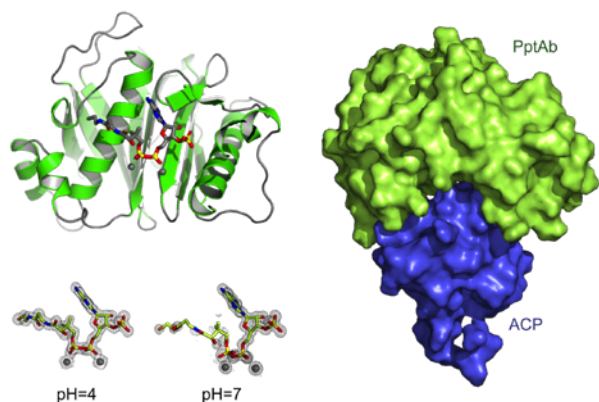
Localisation des équipements



Fait marquant scientifique :

Étude de la flexibilité conformationnelle du coenzyme A et son impact sur la modification post-traductionnelle des transporteurs d'acyl par les 4'-phosphopantéthéinyl transférases

Une question centrale concernant la biosynthèse d'acides gras et de produits naturels dérivés de polykétides est de savoir comment les 4'-phosphopantéthéinyl transférases (PPTases) dialoguent avec les domaines essentiels que sont les transporteurs d'acyl des mégasynthèses (FAS, acide gras synthases ; PKS, polykétide synthases ; NRPS, enzymes de synthèse des peptides non ribosomiques) pour accomplir l'étape initiale d'activation. En effet, assez peu d'informations fonctionnelles et structurales sur les PPTases, notamment dans des conditions physiologiques de pH, sont disponibles, ce qui peut conduire à un biais dans notre compréhension du mécanisme d'action de ces enzymes extrêmement importantes dans tout le règne du vivant. Nous avons décidé d'aborder ce problème central à l'échelle atomique grâce à la radiocristallographie des rayons X (1). Ainsi, nous avons résolu plusieurs structures à très haute résolution de la PPTase PptAb de *Mycobacterium abscessus*, un agent pathogène impliqué dans des complications respiratoires chez les patients atteints de mucoviscidose. Ces structures ont été résolues à différents pH et en présence du cofacteur (le coenzyme A) et de cations divalents, et également en complexe avec son substrat ACP, un domaine transporteur d'acyl d'une PKS mycobactérienne. Nous avons ainsi pu montrer que le pH a un profond impact sur la coordination des ions métalliques et sur la conformation du coenzyme A. Par ailleurs, en combinant la cristallographie et la résonance magnétique nucléaire (RMN), nous avons pu apporter des informations importantes quant à la dynamique conformationnelle de ce domaine ACP isolé et en complexe avec l'enzyme PptAb. Ces résultats suggèrent un mécanisme alternatif pour la modification post-traductionnelle des mégasynthèses modulaires.



Analyse structurale de PptAb de *M. abscessus* seule (en vert) et en complexe avec le domaine ACP (en bleu). Le bras Ppant du coenzyme A (CoA) présente une densité électronique mal définie à pH physiologique en raison de sa grande flexibilité. Le CoA et les résidus sont représentés sous forme de bâtonnets (azote, bleu ; oxygène, rouge ; soufre, orange). Les ions Mn^{2+} sont affichés sous forme de boules grises.

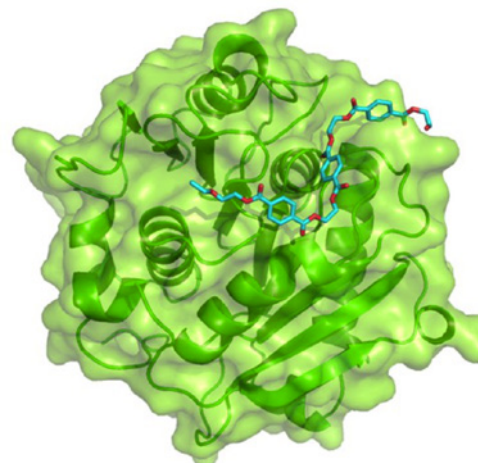
Fait marquant scientifique :

Le biorecyclage du plastique grâce à une nouvelle enzyme

Au printemps 2020, une équipe de scientifiques de Toulouse Biotechnology Institute en collaboration avec la société Carbios a fait la couverture de la revue scientifique *Nature*, pour des travaux ayant bénéficié de l'appui technologique de la plateforme PICT. Au cœur de l'étude, la problématique des déchets plastiques et leur recyclage par voie enzymatique. L'article décrit ainsi le développement d'une nouvelle enzyme capable de dépolymériser les déchets plastiques en polyéthylène téréphtalate (PET). Ce PET est un des polymères thermoplastiques les plus courants du marché, utilisé pour fabriquer des bouteilles, des emballages alimentaires ou des fibres textiles polyester pour ne citer que quelques exemples.

Une cutinase, préalablement identifiée comme capable de dégrader le polyéthylène téréphtalate (PET), a bénéficié d'un programme d'optimisation en profondeur, afin d'améliorer sa thermostabilité et son activité à 65 °C, une température où l'enzyme native souffrait d'une dénaturation précoce. En combinant l'ingénierie et le design moléculaires, les chercheurs français ont pu améliorer les performances de la dépolymérase pour lui permettre de conduire très efficacement la réaction de déconstruction du PET en acide téréphtalique et mono-éthylène-glycol, atteignant une productivité de 16,7 g/L/h d'acide téréphtalique à partir d'une suspension à 200 g/kg de déchets PET, une productivité multipliée par 100 par rapport à celles publiées jusque-là. Pour arriver à ces résultats, les chercheurs de TBI ont pu compter sur les installations de purification de protéine et de cristallisation des protéines de la plateforme PICT localisées à TBI (PICT-ICEO) et à l'Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale IPBS (PICT-RX).

Ce travail constitue un jalon important et démontre le rôle clé des enzymes et des biotechnologies dans la mise en place d'une économie circulaire, ce nouveau modèle visant la production de biens et de services de manière durable en limitant la consommation des ressources et la production des déchets.



Structure tridimensionnelle de la cutinase LCC (Leaf branch Compost Cutinase) avec un modèle de chaîne de PET.

(Image par S. Gavalda et B. David)

PUBLICATION

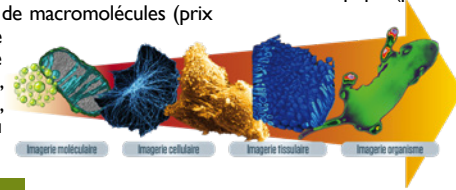
- (1) Nguyen, M.C., Saurel, O., Carivenc, C., Gavalda, S., Saitta, S., Tran, M.P., Milon, A., Chalut, C., Guilhot, C., Mourey, L., and Pedelacq, J.D. (2020). Conformational flexibility of coenzyme A and its impact on the post-translational modification of acyl carrier proteins by 4'-phosphopantetheinyl transferases. *FEBS J* 287:4729-46.

PUBLICATION

- Tournier V, Topham CM, Gilles A, David B, Folgoas C, Moya-Leclair E, Kamionka E, Desrousseaux ML, Texier H, Gavalda S, Cot M, Guémard E, Dalibey M, Nomme J, Cioci G, Barbe S, Chateau M, André I, Duquesne S, Marty A (2020). An engineered PET depolymerase to break down and recycle plastic bottles. *Nature* 580:216-9.

Observer c'est connaître, mesurer c'est comprendre

L'imagerie du vivant connaît un essor considérable, issu de la synergie des compétences des biologistes, mathématiciens, informaticiens, physiciens et chimistes. Sans cesse, de nouveaux équipements et de nouvelles méthodes apparaissent, permettant d'observer les fonctions du vivant en trois dimensions, en temps réel, en profondeur, de la molécule unique à l'organisme entier. Les chercheurs suivent le trafic ou les interactions de protéines d'intérêt (prix Nobel de Chimie en 2008), localisent des molécules à une résolution nanoscopique (prix Nobel de Chimie 2014), déterminent la structure atomique de macromolécules (prix Nobel de Physique 2017)... Le champ d'application de l'imagerie est immense. Il concerne l'ensemble du monde animal et végétal, depuis les microorganismes jusqu'à l'homme, ainsi que l'ensemble des processus qui régissent le vivant, depuis les plus jeunes stades du développement de l'individu jusqu'à la sénescence, en situation normale ou pathologique.



Actu : Nouveaux plateaux

- Trois nouveaux laboratoires/fédération Infinity, Restore et CBI, issus d'une fusion ou d'un renouvellement de laboratoires ont été nouvellement créés au 1^{er} janvier 2021.
- Acquisition et installation du Cytomètre Symphony (Projet Octopus). Le plateau de Cytométrie et Tri Cellulaire d'Infinity (UMR Inserm I291 CNRS 5051, Université Toulouse III) a acquis grâce au soutien de la Région Occitanie, un cytomètre multiparamétrique à haute capacité (30 paramètres). Cet analyseur haute performance, installé en juillet 2021, est un outil d'analyse puissant qui permet d'identifier finement et de quantifier des phénotypes bien distincts dans des populations hétérogènes. Cet équipement innovant, ouvert à l'ensemble de la recherche académique et privée régionale, permettra un saut technologique pour le développement de nombreux projets de recherche pour l'ensemble de la Biosanté Toulousaine.

Nos technologies

39 personnels dédiés qui mettent en œuvre compétences et expertises sur des technologies de très haut niveau couvrant :

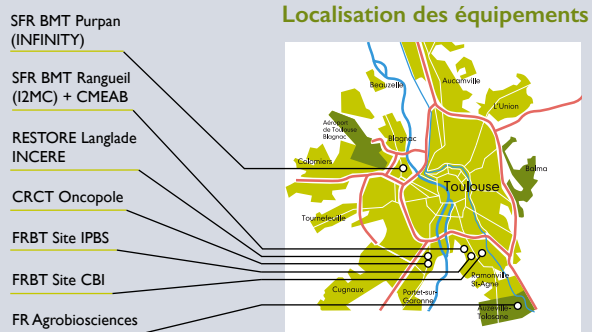
- L'imagerie cellulaire & tissulaire in-vivo
- La microscopie à super-résolution
- La cytométrie, l'imagerie moyen & haut débit
- La microscopie électronique à transmission et à balayage
- Les cryométhodes
- La microscopie à force atomique
- L'imagerie des interactions moléculaires
- L'imagerie du petit animal
- Le traitement & la modélisation
- Une plateforme dédiée au contrôle qualité de cellulesthérapeutiques

3 champs de compétences

- Microscopie photonique
- Microscopie électronique
- Cytométrie et tri cellulaire

Localisation

La plateforme fédère **8 sites de recherche Toulousains**. Elle accueille annuellement 800 chercheurs et étudiants appartenant à 180 équipes de recherche, dont plus de 17 laboratoires privés.



Responsable scientifique :

Olivier Gadad

Responsables opérationnels :

Cécile Pouzet, Jacques Rouquette

Contact :

tricontact@genotoul.fr

Site web :

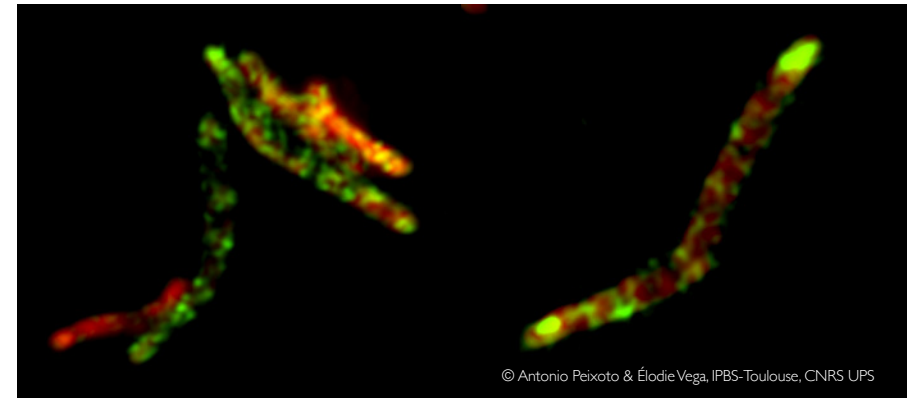
<http://trigenotoul.com>

Le fait marquant scientifique :

Microscopie super-résolution par illumination structurée pour l'étude des mécanismes d'action d'anti-infectieux

La microscopie photonique est un atout majeur pour les études dans le domaine de la biologie, car elle permet d'étudier des processus biologiques *in situ* avec un niveau de résolution de l'ordre de quelques nanomètres. Le financement de la Région Occitanie et les fonds FEDER ont permis à la plateforme TRI-Genotoul (site IPBS) d'acquiesir la nouvelle technologie de microscopie super-résolution par illumination structurée en Lattice (Lattice SR-SIM), développé par Eric BETZIG récompensé par le Prix NOBEL de Chimie en 2014. Depuis son installation en 2020, grâce à sa rapidité et à sa sensibilité, cet équipement a déjà permis de lever plusieurs verrous technologiques pour des études du vivant au niveau subcellulaire et sur des microorganismes tels que les bactéries.

Parmi les projets scientifiques reposant sur cette technologie, nous avons contribué de façon significative à la compréhension des mécanismes d'action de différents agents anti-infectieux. En partenariat avec la société Antabio, nous avons participé à l'étude du biofilm de *Pseudomonas aeruginosa*, bactérie associée aux infections chroniques chez les patients atteints de mucoviscidose, et des effets d'un anti-infectieux développé par Antabio. En collaboration avec différentes équipes françaises (LASYROC à Strasbourg, ITAV et SPCMIB à Toulouse) et internationales, la technologie Lattice SR-SIM a permis d'identifier la localisation de la cible d'un agent antituberculeux reconnu (ie la thiacétazone) au sein de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent causal de la tuberculose (Figure). Cette dernière étude vient d'être publiée dans la revue internationale «ACS Infectious Diseases», dont des membres de la plateforme TRI-Genotoul sont co-auteurs.



Mycobacterium tuberculosis (rouge), anti-infectieux (vert)

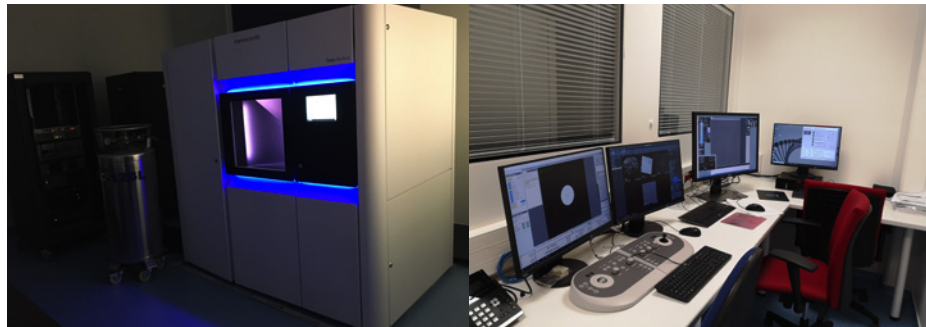
PUBLICATION

- I. Farjallah, Asma, Laurent R. Chiarelli, Martin Forbak, Giulia Degiacomi, Mathieu Danel, Fernanda Goncalves, Chantal Carayon, et al. "A Coumarin-Based Analogue of Thiacetazone as Dual Covalent Inhibitor and Potential Fluorescent Label of HdaA in *Mycobacterium tuberculosis*." *ACS Infectious Diseases*, February 22, 2021. <https://doi.org/10.1021/acinfecdis.0c00325>.

Le fait marquant technologique :

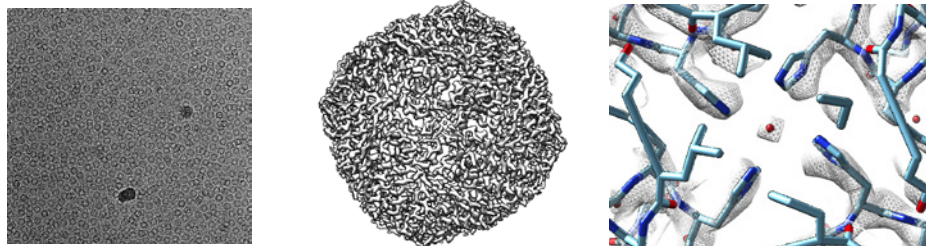
La cryo-EM dernière génération au METi

Un nouveau venu dans la communauté des microscopes de TRI! Depuis octobre 2020, le METi abrite un cryomicroscope électronique (Talos Arctica, ThermoFisher Scientific) entièrement automatisé et équipé d'une caméra à détection directe d'électrons couplée à un filtre de perte d'énergie (K2 summit BioQuantum, Gatan). Ce microscope électronique en transmission est dédié à l'observation haute résolution/haut débit d'échantillons biologiques et organiques congelés dans de la glace amorphe.



Le nouveau cryo-microscope du METi (photo de gauche) et son poste de pilotage déporté (photo de droite). Photos : JY Prost ; V.Soldan

Une des applications majeures de la cryomicroscopie électronique est la détermination de la structure 3D de macromolécules à une résolution quasi atomique. Cette approche, qui a permis d'accéder à la structure des coronavirus par exemple, ouvre des perspectives très importantes en biologie structurale, pharmacologie, virologie, enzymologie... Lors des essais de qualification, une première série d'acquisitions d'images a conduit à la détermination de la structure de l'apoferritine, enzyme « test » bien connue des biologistes structuraux, à une résolution de 2.35 Å en quelques jours.



Molécules d'apoferritine observées sur le Talos Arctica toulousain (droite) et structure 3D de l'apoferritine résolue à 2.35 Å (milieu : vue de surface globale ; droite : détail de la structure et modèle atomique dérivé).

Ce Talos Arctica permettra également d'étudier la structure tridimensionnelle de cellules ou d'autres nano-objets, biologiques ou non, par cryotomographie électronique. Avec ce nouvel appareil, Toulouse entre dans le club pour l'instant très restreint des sites français équipés en cryomicroscopes haut débit / haute résolution. Installé dans le nouveau bâtiment 4R4 du Centre de Biologie Intégrative, le Talos Arctica toulousain sera ouvert aux projets de la communauté scientifique locale et nationale dès le printemps 2021.

Explorer les physiopathologies *in vivo*

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

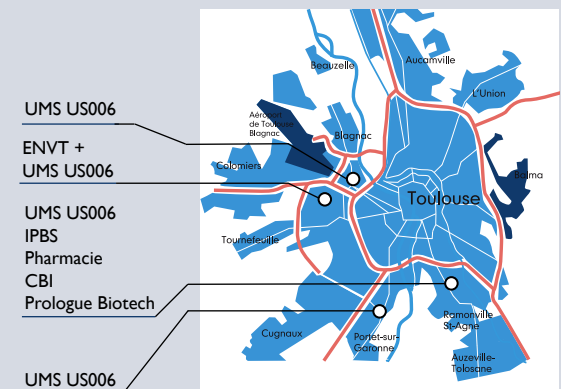
Recherche et développement :

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

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

- La compréhension des interactions hôte/pathogène dans des modèles intégrés est un enjeu majeur, nécessaire au développement de nouveaux traitements des maladies infectieuses émergentes (notamment SARS- Cov2) ou ré-émergentes. Pour permettre le développement de ces thématiques, les zones de confinement et d'expérimentation de niveau de sécurité 2 et 3 pour des souris, rats, porcs, ovins et bovins ont été développées dans les différents sites d'utilisation des animaux à des fins scientifiques d'Anexplo, en apportant une attention particulière au respect de la réglementation et de l'éthique. Outre la possibilité d'héberger des animaux en milieu confiné et protégé, ces zones intègrent des équipements permettant de réaliser des procédures expérimentales sur les animaux (IPBS : trieur de cellules et microscope confocal/biphoton en NSB3 ; US006 : IVIS permettant l'analyse de bioluminescence et fluorescence *in vivo* sur animaux vigiles ; équipements d'exploration du comportement en NSB2). L'US006 propose également des études précliniques GLP (Good Laboratory Practice) en zootechnie expérimentale (Langlade).
- Le suivi clinique de modèles animaux de différentes pathologies est essentiel à la compréhension de ces pathologies. Pour répondre à ce besoin les plateaux techniques de l'US006 ont acquis des équipements permettant une analyse non-invasive par échographie, doppler, élastographie, TEP/CT et enfin IRM/SRM 7 Tesla et l'US006 vient récemment d'être rattachée à la plateforme France Life Imaging (FLI).

Localisation des équipements



Responsables scientifiques :
Lionel Moulédous, Elsa Suberbielle

Responsables opérationnels de site :
Magali Jacquier, Xavier Collet

Contact :

anexplo@genotoul.fr

Site web :

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

Fait marquant technique :

Développement d'une nanosonde protéique pour la détection peropératoire de nodules submillimétriques sur un modèle murin de carcinose péritonéale ovarienne

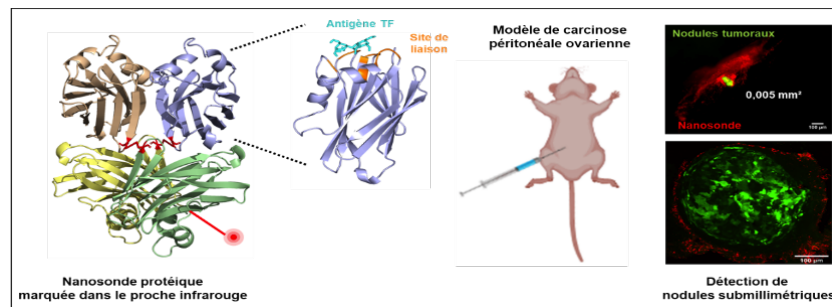
Le cancer épithélial ovarien est un des cancers gynécologiques les plus létaux en raison de son diagnostic aux stades avancés et des nombreuses rechutes observées après les traitements de première intention. Une fois diagnostiqué, le facteur pronostique le plus important est l'exhaustivité de la chirurgie de cytoréduction. Pour atteindre cet objectif, les chirurgiens doivent pouvoir repérer et exciser toutes les masses tumorales et nodules, les plus petits en particulier.

Les avancées récentes en chirurgie guidée par fluorescence, nous ont conduits à développer une lectine recombinante comme nanosonde pour la détection microscopique de nodules dans la cavité abdominale de souris xénotreffées atteintes de carcinose péritonéale ovarienne. Cette lectine a une spécificité intrinsèque pour le biomarqueur glycosidique des cancers épithéliaux, l'antigène de Thomsen-Friedenreich.

Dans cette étude, après l'avoir marquée dans le proche infrarouge, nous avons démontré que cette nanosonde protéique permet une détection indirecte de nodules déjà implantés dans la cavité abdominale des animaux à travers le ciblage du microenvironnement tumoral. Par la suite, dans un protocole mimant le détachement iatrogène de cellules tumorales durant une chirurgie, nous avons obtenu une détection directe et stable dans le temps de nodules in vivo. Cette lectine a auparavant été décrite comme un nanocontainer capable d'amener de manière ciblée un composé thérapeutique dans des cellules cancéreuses épithéliales. Les futurs développements de cet outil se focaliseront sur la combinaison des aspects nanosonde et nanocontainer dans une approche nanotheranostique intrapéritonéale.

Anexplo a contribué à ce travail pour l'hébergement, le suivi vétérinaire et le suivi du bien-être animal tout au long du projet.

I Nanoscale, 2019, 11, 3248



PUBLICATION

- Coustets M, Ladurantie C, Bellard E, Prat M, Rols MP, Ecochard V, Ferron G, Chabot S, Golzio M, Paquereau L*. Development of a near infrared protein nanosonde targeting Thomsen-Friedenreich antigen for intraoperative detection of submillimeter nodules in an ovarian peritoneal carcinomatosis mouse model. *Biomaterials* (2020) 241: 119908.

Fait marquant scientifique :

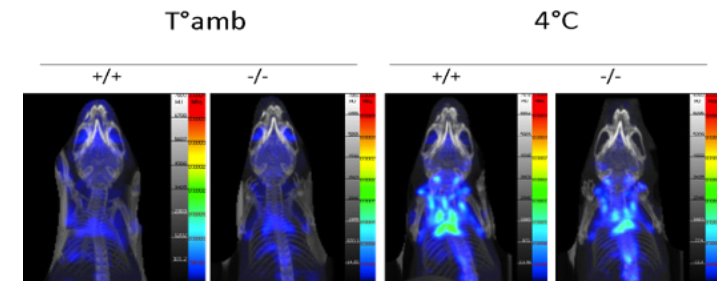
Le peptide natriurétique auriculaire orchestre une réponse physiologique coordonnée pour alimenter une thermogénèse sans frisson

La pensée dogmatique dit que la production de chaleur (thermogénèse) par la graisse brune (tissu adipeux brun) est principalement contrôlée par le système nerveux sympathique via la noradrénaline et les récepteurs β -adrénergiques. Cependant plusieurs études montrent que des souris déficientes pour le système sympathique et β -adrénergique maintiennent constante leur température corporelle lors d'une exposition au froid, suggérant l'implication de systèmes alternatifs importants dans le contrôle de la thermogénèse de non frisson.

L'équipe de Cédric Moro* a démontré au début des années 2000 que le peptide atrial natriurétique (ANP) était un puissant facteur lipolytique chez l'humain. Plus récemment, il a été montré que l'ANP induisait un programme thermogénétique dans des adipocytes blancs et bruns in vitro. **Dans ce travail, ils ont cherché à déterminer si l'ANP participait au contrôle physiologique de la thermogénèse de non frisson in vivo chez la souris et chez l'humain.** Les scientifiques ont d'abord observé qu'une exposition au froid induit une sécrétion d'ANP chez la souris et chez l'humain. Ils démontrent également que l'ANP contribue pour moitié environ à l'activation de la thermogénèse du tissu adipeux brun in vivo chez la souris. En conséquence, en absence totale d'ANP, les souris deviennent intolérantes au froid. Par la suite, ils ont étudié les mécanismes moléculaires impliqués. Ils ont démontré qu'une exposition au froid induit une augmentation cellulaire autonome de la signalisation de l'ANP en augmentant l'expression de son récepteur biologiquement actif GC-A dans les adipocytes blancs, les rendant réceptifs à l'ANP. Ainsi la lipolyse-induite par le froid est largement abolie chez les souris déficientes pour l'ANP.

Ces travaux appuient encore un peu plus l'importance physiologique du système ANP/GC-A dans l'activation de la lipolyse. Ils démontrent pour la première fois un rôle important de l'ANP dans le maintien des flux de glucose et de corps cétoniques, importants substrats de la thermogénèse du tissu adipeux brun au cours d'une exposition au froid. **En résumé, cette étude met en lumière l'ANP comme nouvel activateur endocrine et physiologique de la thermogénèse de non frisson chez la souris et l'humain.**

Le CREFRE-Anexplo, service Exploration Non Invasive, a contribué à ce travail en prenant en charge une procédure d'imagerie de Tomographie par Émission de positons (TEP) afin de démontrer in vivo, les conséquences de l'absence d'expression d'ANP sur l'absorption du glucose (tracé par l'intermédiaire de son analogue radioactif 18F-FDG) par le tissu adipeux brun en réponse à une exposition aiguë au froid.



Légende : Images TEP/CT 18F-FDG (nanoScan PET/CT Mediso - Inserm CREFRE-Anexplo) centrée sur la zone cou/épaule indiquant l'activité du tissu adipeux brun chez les souris Nppa+/+ et Nppa-/- à température ambiante et pendant l'exposition au froid.

PUBLICATION

- D Carper et coll. Atrial Natriuretic Peptide Orchestrates a Coordinated Physiological Response to Fuel Non-shivering Thermogenesis. *Cell Reports*. 2020 Aug 25;32(8):108075. doi: 10.1016/j.celrep.2020.108075.

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

- **Toulouse Bio-Ressources (CRB – TBR)** est un CRB multithématique, comportant 40 collections déclarées et 62 protocoles de recherche clinique, développés autour de 3 axes : 1°) le vieillissement, cognitif et neurologique, ostéo-articulaire, cardiovasculaire et métabolique ; 2°) les maladies du développement et de l'enfant, incluant les maladies métaboliques rares ; 3°) les pathologies infectieuses, virales bactériennes ou parasitaires. Le CRB assure la préparation et la gestion d'une grande variété d'échantillons biologiques : sang et dérivés, lymphocytes, ADN génomique, liquide céphalo-rachidien, urines, fèces, biopsies tissulaires, cellules en culture.
- Le **CRB-Cancer** est dédié à la pathologie tumorale et est situé à l'Institut Universitaire du Cancer de Toulouse – Oncopôle (IUCT-O). Le CRB-Cancer dispose de prélèvements tumoraux et non tumoraux associés à la tumeur, sous forme de tissus congelés ou inclus en blocs de paraffine, liquides, rassemblés en 12 collections (lymphomes, mélanomes, tumeurs cérébrales, tumeurs colorectales, du sein, urologiques, gynécologiques, tumeurs pulmonaires, ORL, tumeurs neuroendocrines, tumeurs des tissus mous, tumeurs osseuses). Il dispose d'une plateforme d'histopathologie dédiée à la recherche et développe des techniques d'immuno-histochimie, d'hybridation in situ et de « Tissue MicroArray ».
- **Germéthèque** comporte 11 sites répartis sur la France entière travaillant en réseau. Les ressources biologiques concernent les thématiques de la fertilité, de la procréation et du développement humain. Parmi les ressources spécifiques figurent ovocytes, spermatozoïdes, liquide folliculaire, plasma séminal, tissus germinaux, milieux de culture issus des embryons.

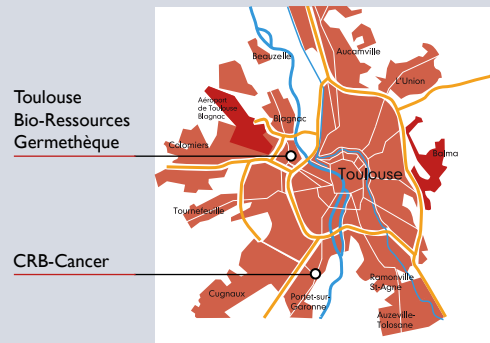
Responsable médical :
Bertrand Perret

Responsable opérationnel :
Bénédicte Razat

Contact :
perret.b@chu-toulouse.fr

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

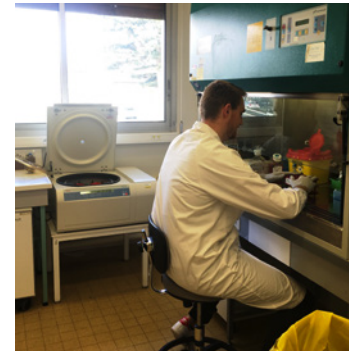
Localisation des équipements



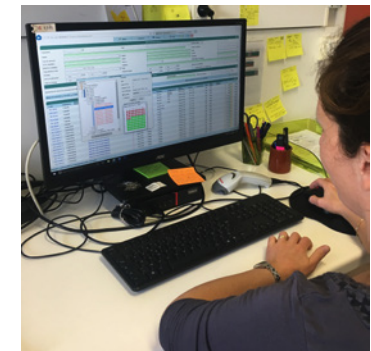
Évolution des organisations et missions

En 2020, les CRB constitutifs de la plateforme CRBh ont connu plusieurs évolutions majeures accompagnant l'augmentation de leur activité et l'adaptation au contexte de la pandémie à la Covid-19 :

- Extension du périmètre de certification du CRB-TBR (NF S96-900) vers la gestion centralisée des ressources biologiques dans le cadre de protocoles de recherche multicentriques, nationaux ou internationaux. Cette évolution conforte le rôle de « central lab » du CRB-TBR.



Préparation des ressources biologiques



Gestion informatisée des ressources et des données

- Mobilisation du CRB-TBR sur les protocoles de recherche clinique autour de l'infection au SARS-CoV-2. Participation aux protocoles multicentriques nationaux et internationaux : Discovery, French Covid et Hy-Covid. Constitution d'une biothèque centralisée pour tous les protocoles de recherche clinique développés au CHU de Toulouse (Covid-BioToul). Cette activité spécifique a concerné plus de 335 patients.
- Évolution du système de management de la qualité, en vue de son adaptation à la future norme ISO 20387.
- Développement de l'interface entre le CRB-TBR et les plateaux analytiques du laboratoire de biologie médicale du CHU de Toulouse ; prise en charge d'analyses spécialisées par les techniciens du CRB.
- Développement de la plateforme d'histopathologie dédiée recherche du CRB-Cancer.



Le fait marquant scientifique :

Séroprévalence contre le SARS-Cov-2 chez les personnels de santé ; rôle protecteur vis-à-vis de l'infection

Entre le 10 juin et le 10 juillet 2020, 8758 personnels du CHU ont été dépistés par un test sérologique ELISA afin d'estimer la séroprévalence du SARS-CoV-2 dans une population potentiellement plus exposée au virus que la population générale. 276 soignants (3%) étaient séropositifs en ELISA et 95% d'entre eux avaient des anticorps neutralisants avec des concentrations variables selon les individus (1).

Afin d'étudier l'évolution du titre d'anticorps neutralisants des personnes testées positives, les 276 agents positifs ont été invités à revenir effectuer un prélèvement entre le 30 novembre et le 9 décembre 2020. Les résultats de cette étude, réalisée par le Laboratoire de Virologie du CHU de Toulouse en collaboration avec le service de Santé au Travail, ont été publiés dans la revue Clinical Infectious Diseases (2).

Après 167 jours de suivi :

- 96,7 % des soignants initialement séropositifs avaient un taux d'anticorps neutralisants stable ou à la hausse, qu'ils aient été asymptomatiques ou symptomatiques ;
- 1,9 % avaient un taux plus faible ;
- 1,4 % demeuraient indétectables (pas d'anticorps neutralisants détectés ni en juillet ni en décembre).

En parallèle, le taux de nouvelles infections a été évalué chez les agents testés négatifs en sérologie en juin/juillet ainsi que le taux de réinfection parmi les 276 ayant été testés positifs. 12,1% de nouvelles infections à SARS-CoV-2 ont été identifiées durant la période de suivi chez les soignants initialement séronégatifs en juillet contre seulement 1,8% de réinfections chez ceux ayant déjà contracté le virus en juillet. Ces résultats indiquent un taux de protection de 84,8% chez les soignants ayant eu antérieurement une infection à SARS-CoV-2.

RÉFÉRENCES

- (1) Dimeglio C, Hérin F, Miédougé M, Cambus JP, Abravanel F, Mansuy JM, Soulat JM, Izopet J. Screening for SARS-CoV-2 antibodies among healthcare workers in a university hospital in southern France. J Infect 2021
- (2) Dimeglio C, Herin F, Miedougé M, Martin-Blondel G, Soulat JM, Izopet J. Protection of healthcare workers against SARS-CoV-2 reinfection. Clin Infect Dis. 2021

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 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 :



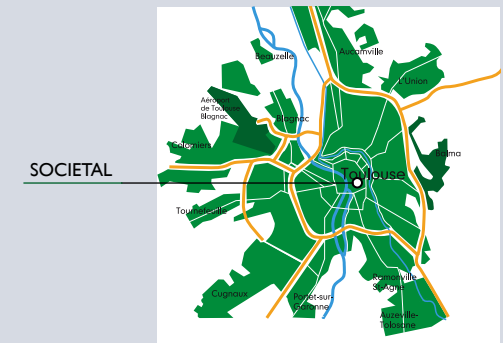
Arthimedes / Shutterstock

- **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.

En 2020, l'équipe a répondu à **25 demandes de prestations de services** à l'échelle nationale, européenne et internationale (dans le cadre de financements de type ERC, H2020, IMI). Elle s'est également adaptée aux contraintes sanitaires en développant de nouveaux outils et en proposant des formations à distance.

L'unité mixte de recherche à laquelle est rattachée la Plateforme a été renommée : Centre d'Epidémiologie et de Recherche en santé des POPulations (**CERPOP**), UMR 1295, Inserm/Université Toulouse III Paul Sabatier, ainsi que l'équipe : BIOethics Exploring Trajectories of Health Innovations Challenging Society (**BIOETHICS**).

Localisation de la plateforme



Responsable scientifique :
Emmanuelle Rial-Sebbag

Responsable opérationnel :
Gauthier Chassang

Coordinatrice :
Lucie Serres

Contact :
societal@genotoul.fr

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

Veille

COVID-19 : Veille éthique, réglementaire et institutionnelle

À partir du 8 avril 2020, la Plateforme Éthique et Biosciences (Genotoul Societal) et la Chaire UNESCO «Éthique, Science et Société» ont mis à disposition de la communauté scientifique un document de veille éthique, réglementaire et institutionnelle sur la COVID-19. Il regroupe des ressources nationales (en français), européennes et internationales (en anglais).

Cette veille, organisée par thématiques, commence par un état des lieux de la réglementation et des avis et décisions relatifs à l'état d'urgence sanitaire en France. La deuxième partie s'intéresse aux différentes stratégies mises en place pour faire face à l'épidémie, de l'échelle nationale à l'échelle internationale, que sont le confinement/déconfinement, les tests de dépistage, les dispositifs médicaux, les masques, les outils numériques et le contact tracing numérique. La troisième partie se concentre plus particulièrement sur la recherche médicale au travers des essais cliniques et de l'intégrité scientifique. La partie suivante aborde la santé publique, la gestion des soins, les médicaments et traitements, la vaccination, ainsi que la fin de vie et les soins palliatifs.



Tumisu / Pixabay

Une cinquième partie est consacrée aux différentes catégories spéciales de publics concernés que sont les enfants, les personnes vulnérables, les personnes en situation de handicap et les personnes en situation de précarité. Enfin les deux dernières parties traitent de l'éthique et des droits fondamentaux ainsi que de la vie privée et de la protection des données.

informations
CORONAVIRUS
Gouvernement

Cette veille, coordonnée par Anastasia Constantin, juriste en droit de la santé et membre de la Plateforme, a été mise à jour régulièrement tout au long de l'année, et l'ensemble des sources recensées y sont détaillées (pays d'origine, organisme impliqué, titre, date de publication et lien internet).

Source : <https://societal.genotoul.fr/covid-19-veille-ethique-reglementaire-et-institutionnelle/>

ATELIER

Atelier 2020-2021 - Usages éthiques des Big Data en biosciences

- Volet 1 : « Définition des Big Data : mise en commun et partage », le 12 mars 2020
- Volet 2 : « Big Data et innovations thérapeutiques », le 4 mars 2021
- Volet 3 : « Enjeux socio-économiques des Big Data », le 20 mai 2021

Du fait du contexte sanitaire, seul le volet 1 a pu se tenir en 2020 et les volets 2 et 3 sont prévus en 2021. Ils comporteront des aspects en lien avec la COVID-19.

Contributions scientifiques



Participation à la Research Data Alliance

La Research Data Alliance (RDA) est une initiative communautaire lancée par la Commission européenne, la National Science Foundation et le National Institute of Standards and Technology (États-Unis), ainsi que le Département gouvernemental de l'innovation (Australie), dans le but de structurer une infrastructure sociale et technique pour permettre le **partage ouvert** et la **réutilisation des données**. RDA couvre toutes les étapes du **cycle de vie** des données, en abordant la production, le stockage, l'administration, l'échange et l'utilisation des données. La Plateforme contribue par l'implication de plusieurs de ses membres à différents groupes de la RDA en rapport avec la science ouverte (Anne Cambon-Thomsen, Gauthier Chassang, Laurence Mabile, Mogens Thomsen). Certains de ces membres participent aux activités du **groupe d'intérêt SHARC** (Sharing rewards and credit), qui s'est orienté sur la constitution de grilles d'évaluation des critères FAIR (Findable Accessible Interoperable Reusable) nécessaires à l'inclusion de l'activité de partage dans le système global d'évaluation de la recherche. Ce travail a donné lieu à une publication intitulée « **FAIRness Literacy : The Achilles' Heel of Applying FAIR Principles** ». Un nouveau **groupe d'intérêt sur l'éthique des données de la recherche** a été créé au sein de RDA ainsi qu'un autre orienté sur les données de santé. Durant la pandémie, un **groupe de travail RDA COVID-19** a été constitué, et co-piloté par **Anne Cambon-Thomsen**, Fondatrice de la Plateforme et Ambassadrice de la RDA. Ce dernier a donné lieu à la publication d'un ensemble de « **Recommandations et lignes directrices RDA COVID-19 pour le partage de données** », dont un chapitre consacré aux aspects légaux et éthiques. Ce travail a fait l'objet d'une session à ESO 2020.



Participation au projet EASI-Genomics

Le projet EASI-Genomics (GA : 824110) est un projet H2020 d'infrastructure visant à fédérer différents centres de séquençage génomique de pointe en Europe et à **faciliter l'accès aux technologies omiques (génomique, transcriptomique, épigénomique, métagénomique, immunogénomique, etc.) et expertises associées** qu'elles utilisent dans des domaines variés (recherche impliquant la personne humaine, recherche animale ou végétale) au profit de la communauté des chercheurs européens et internationaux. Douze centres de séquençage dans six pays européens forment le consortium actuel. La Plateforme est impliquée dans la responsabilité du WP2 Transnational access (TNA) Framework. Elle met en place des documents standards et procédures destinées à atteindre les objectifs du projet dans le respect des règles applicables aux recherches, en intervenant en particulier pour la réalisation de l'évaluation éthique des projets. Au cours de cette année 2020, plusieurs membres ont participé à l'évaluation éthique des projets soumis à l'**Appel à propositions extraordinaire pour des projets d'accès liés à la crise du COVID-19**.

AUTRES CONTRIBUTIONS

- **Anne Cambon-Thomsen** est intervenue lors d'une conférence sur la **révision de la loi de bioéthique** au GREP Saint-Gaudens, le 25 janvier, et lors du colloque « **Peut-on réguler les technosciences? Si oui, comment ?** », en partenariat avec le GREP, qui s'est tenu le 18 avril. **Gauthier Chassang** a également participé à ce colloque au travers du comité d'organisation.
- **Gauthier Chassang** a participé à la formation « **AI for health and the obligation of transparency under the GDPR** » de l'**Université de Vienne**, Department of Innovation and Digitalisation in Law, le 18 septembre, auprès d'étudiants, de professionnels, et de publics variés.



Genotoul

GENOPOLE TOULOUSE

Direction
Pierre-Emmanuel Gleizes

Contact
contact@genotoul.fr

Site web
<https://www.genotoul.fr>
 @Genotoul

MEMBRES DU GIS GENOTOUL

