



**Genotoul**  
GENOPOLE TOULOUSE

# GENOTOUL 2023-2024

# Genotoul multidimensionnel

J'aime imaginer Genotoul comme un espace multidimensionnel où se rencontrent les technologies et les expertises ; les laboratoires toulousains dans toute leur diversité en sciences de la vie, en santé et au-delà ; le monde académique et celui des entreprises ; le savoir et l'innovation ; l'animal et le végétal... Un « lieu unique » dans le paysage de la recherche à l'ouest de l'Occitanie animé depuis 25 ans par la volonté de mutualiser et de partager les savoir-faire, les moyens techniques et les progrès méthodologiques.

Le soutien renouvelé de la Région Occitanie, de Toulouse Métropole ou du Sicoval aux côtés de l'État et des organismes de recherche dans le CPER en cours illustre la place notoire de Genotoul dans le déploiement de projets d'équipements concertés et nous les en remercions. Cet édito est aussi l'occasion d'adresser un salut amical à BioCampus Montpellier qui joue un rôle similaire en Occitanie Est et à Julien Cau, son directeur, venu partager avec nous son expérience lors de la dernière assemblée générale de Genotoul.

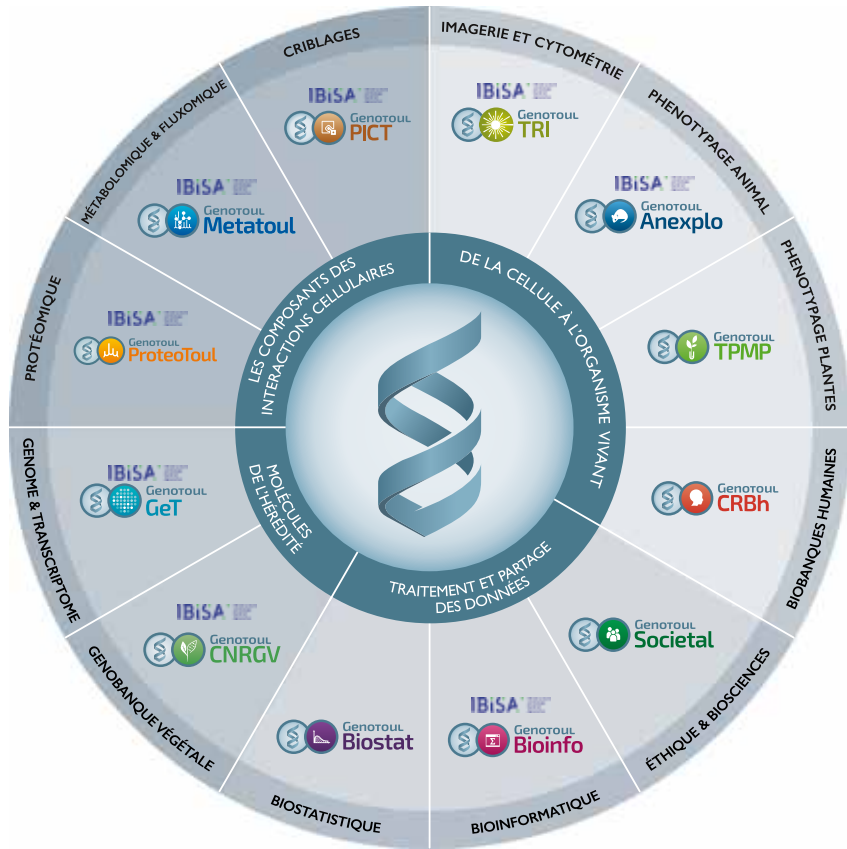
Mais, le sait-on assez, cette dimension régionale de Genotoul en croise une autre, plus « verticale », celle des infrastructures nationales en biologie et en santé (INBS). Constituées chacune de quelques plateformes en France, les INBS ont pour mission de fournir un service à haute valeur ajoutée, de conduire du développement, et d'assurer la formation dans une technologie donnée. Reconnues nationalement pour la qualité de leurs activités, plusieurs plateformes de Genotoul sont membres des INBS, à l'image de Genotoul-TRI incorporée dans France Bio-Imaging (FBI) en 2023. D'autres plateformes bénéficient également de labellisations nationales propres aux organismes de recherche.

Ces structurations plus larges, qui s'étendent pour certaines à l'échelle européenne, sont un gage du dynamisme des acteur-ric-e-s de Genotoul, un dynamisme qui s'ancre dans la richesse de l'écosystème de recherche et d'innovation toulousain. Cette édition 2023-2024 des faits marquants et des actualités des plateformes nous en donne une nouvelle fois une belle illustration !

Pierre-Emmanuel Gleizes  
Directeur de Genotoul

---

## Un réseau de plateformes en sciences du vivant



IBISA<sup>®</sup> Gis - Infrastructures en Biologie Santé et Agronomie



# 12869 m<sup>2</sup> mobilisés sur les différents sites

## 354

projets  
en partenariat national,  
européens, internationaux

## 58

projets  
collaboratifs  
avec des entreprises

## 2543

projets  
nationaux en prestation

### Nos plateformes sont investies dans des : Infrastructure nationale

- Aviesan
- Biobanques
- Celphedia
- ChemBioFrance
- Club 3CR
- ECELLFrance
- F-CRIN
- France Exposome
- France Génomique
- France Life Imaging (FLI)
- IBISBA-FR
- Institut Français de Bioinformatique (IFB)
- METABOHUB
- ProFI Proteomics
- RARe

### Infrastructure européenne

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

### Démonstrateur

- TWB

### Equipex

- METEX+
- ALADIN
- ANINFIMIP
- MUDIS4LS

Toutes sont ouvertes  
vers le monde de l'industrie

## 343

agents mobilisés

## + de 11,6 M€

de ressources  
hors salaires permanents

Formations dispensées par les plateformes :

## 2543

personnes formées  
(public-privé)



### Interventions dans les :

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

En France comme à l'étranger

## 228

articles scientifiques  
publiés dans des revues avec comité  
de lecture

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













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

## Localisation des équipements des plateformes



## Laboratoires et tutelles constituant les plateformes

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

## Explorer les physiopathologies *in vivo*

La compréhension du vivant et des dysfonctionnements physiologiques qui peuvent conduire à des pathologies repose sur le développement de modèles animaux adaptés et d'équipements permettant leur étude *in vivo*. Au cours de ces dernières années, la plateforme Anexplo a participé au développement de nouvelles stratégies innovantes pour la création d'animaux génétiquement modifiés et a contribué à la mise en place d'équipements de pointe pour l'exploration fonctionnelle de ces modèles animaux.

Le plateau d'étude de comportement du CBI a développé un ensemble de tests permettant de caractériser le comportement basal et d'analyser les fonctions cognitives chez la souris.

La composition de la flore commensale est déterminante dans le développement de nombreuses pathologies telles que l'obésité ou le cancer. Dans ce contexte, l'US006 a développé un nouveau plateau permettant d'héberger des souris axéniques et gnotobiotiques, adossé à un plateau de chirurgie expérimentale.

La compréhension des interactions hôte/pathogène dans des modèles intégrés est un enjeu majeur pour le développement de nouveaux traitements des maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes. Pour permettre le développement de ces thématiques, les zones de confinement et d'expérimentation de niveau de sécurité 2 et 3 pour des souris, rats, porcs, ovins et bovins ont été développées dans les différents sites d'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 biphoton en NSB3 ; US006 : analyse de bioluminescence et fluorescence sur animaux vigiles ; exploration du comportement en NSB2).

Le suivi clinique longitudinal de modèles animaux de différentes pathologies est essentiel à leur caractérisation. Pour répondre à ce besoin l'US006 propose des équipements d'analyse non-invasive par échographie, doppler, élastographie, TEP/CT et IRM/SRM 7 Tesla, en lien avec l'infrastructure nationale France Life Imaging (FLI).

**Responsables scientifiques :**  
Lionel Moulédous, Elsa Suberbielle

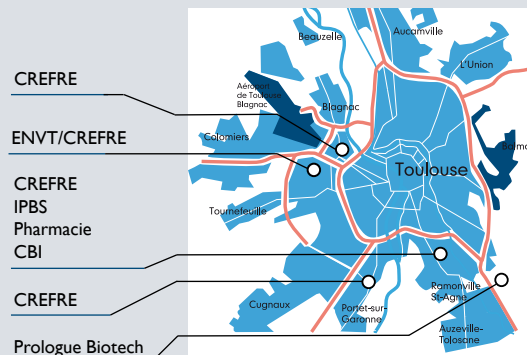
**Responsables opérationnelles :**  
Magali Jacquier, Sophie Le Gonidec

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

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



### Localisation des équipements



### Le fait marquant scientifique :

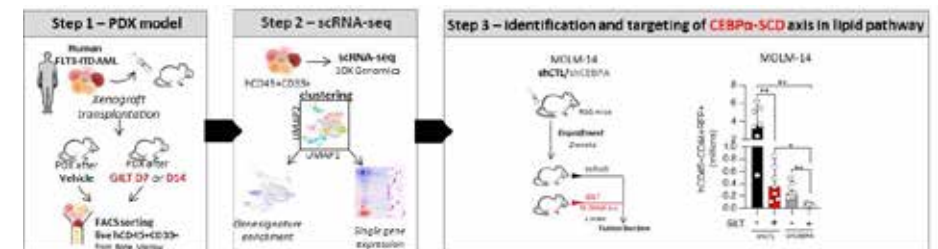
## C/EBP $\alpha$ , une nouvelle cible pour lutter contre certaines leucémies agressives

Des scientifiques de l'UNIGE et du Centre de recherches en cancérologie de Toulouse ont découvert un mécanisme de mort cellulaire qui pourrait être exploité pour tuer les cellules tumorales responsables de leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

Les LAM sont des tumeurs malignes du sang qui affectent la production de cellules sanguines. Elles sont causées par une prolifération incontrôlée de cellules immunitaires appelées progéniteurs myéloïdes et peuvent causer des symptômes graves, voire mortels. Les mutations dans le gène FLT3 sont courantes chez les patients atteints de LAM et sont associées à un mauvais pronostic.

Les scientifiques ont identifié la protéine C/EBP $\alpha$ , un facteur de transcription clé dans la différenciation des cellules myéloïdes, comme une nouvelle cible thérapeutique potentielle. Dans une étude publiée dans la revue *Cancer Discovery*, les chercheurs ont montré que l'activation coordonnée de C/EBP $\alpha$  et FLT3 augmente la production d'acides gras mono-insaturés dans les cellules de LAM mutées FLT3 via l'enzyme Stearoyl-CoA-Desaturase (SCD). L'inhibition du gène FLT3 provoque des changements métaboliques en réponse à la régulation négative de C/EBP $\alpha$ -SCD, qui induit l'oxydation des lipides de la membrane cellulaire et parvient ainsi à tuer les cellules leucémiques.

En ciblant la régulation de C/EBP $\alpha$ -SCD, cette découverte ouvre la voie à une nouvelle stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation de molécules capables d'induire la mort cellulaire par ferroptose, une forme de mort cellulaire caractérisée par l'accumulation de lipides oxydés toxiques dans les cellules de la LAM mutées FLT3. Cette découverte est donc une avancée importante pour les patients atteints de LAM avec mutation FLT3, car elle pourrait conduire à de nouveaux traitements pour lutter contre cette forme agressive de cancer du sang. Cette étude a bénéficié des services des plateformes Genotoul Anexplo et Metatoul.



Identification et ciblage *in vivo* de la voie CEBP $\alpha$ -SCD impliquée dans le métabolisme lipidique dans les Leucémies Aiguës Myéloïdes

### PUBLICATION

C/EBP $\alpha$  Confers Dependence to Fatty Acid Anabolic Pathways and Vulnerability to Lipid Oxidative Stress-Induced Ferroptosis in FLT3-Mutant Leukemia.

Sabatier M, Birsan R, Lauture L, Mouche S, Angelino P, Dehairs J, Goupille L, Boussaid I, Heiblig M, Boet E, Sahal A, Saland E, Santos JC, Armengol M, Fernández-Serrano M, Farge T, Cognet G, Simonetta F, Pignon C, Graffeuil A, Mazzotti C, Avet-Loiseau H, Delos O, Bertrand-Michel J, Chedru A, Dembitz V, Gallipoli P, Anstee NS, Loo S, Wei AH, Carroll M, Goubard A, Castellano R, Collette Y, Vergez F, Mansat-De Mas V, Bertoli S, Tavitian S, Picard M, Récher C, Bourges-Abella N, Granat F, Kosmider O, Sujobert P, Colsch B, Joffre C, Stuani L, Swinnen JW, Guillou H, Roué G, Hakim N, Dejean AS, Tsantoulis P, Larrue C, Bouscary D, Tamburini J, Sarry JE.

*Cancer Discov.* 2023 Jul 7;13(7):1720-1747. doi: 10.1158/2159-8290.CD-22-0411

Le fait marquant technologique :

## Utilisation d'un cobot ou robot collaboratif pour le nettoyage des cages

Afin de faire évoluer les différentes missions des zootechniciens et zootechniciennes et d'éviter les Troubles Musculo-Squelettiques (TMS), pathologies très fréquentes dans ces professions, un cobot ou robot collaboratif a été mis en place dans une laverie du site IPBS/ANEXPLO. Un cobot désigne une catégorie de robots dédiés à la manipulation d'objets en collaboration avec un opérateur humain, c'est-à-dire en partageant l'espace de travail et en réalisant une tâche commune.

Cette technologie est issue du secteur industriel. Après une phase de calibration, le cobot a été pris en main facilement par l'équipe. Il permet de vider les litières pour une moyenne de 100 cages à l'heure. La mise en place a impliqué une réflexion sur son intégration dans l'espace de travail, afin d'optimiser le temps et le fonctionnement. L'utilisation a ainsi permis de limiter des gestes répétitifs, de diminuer l'exposition à des allergènes et de valoriser l'accès à une technologie de pointe.

Ce type de cobot, très compact, est adapté à des structures de taille moyenne et aux locaux exigus. Flexible et mobile, c'est un système qui peut être exploité dans plusieurs endroits en s'adaptant à l'environnement et en garantissant la sécurité des personnels. Cette technologie pourra être déployée dans d'autres zootechnies.



© Stéphane Leblanc, CNRS

## Genotoul-Bioinfo, une infrastructure et des services pour la bio-informatique

Genotoul-Bioinfo maintient un cluster de calcul ouvert à la communauté, comprenant environ 5 000 cœurs de calcul (hors Hyperthreading), 80 To de mémoire RAM, et 8 Po d'espace disque. Elle maintient également plusieurs centaines de logiciels métiers, ainsi que des banques de données génomiques, et peut héberger des projets informatiques avec des machines virtuelles à façon.

Elle propose également ses services, notamment sur les axes suivants où elle a une expertise reconnue : l'assemblage et l'annotation de génomes, métagénomes, et pangénomes ; les petits ARN ; et l'intégration de données omiques.

Elle contribue à des projets locaux (Asterics) mais également à des projets nationaux (PEPR Agroécologie et Numérique).

Elle dispense tous les ans des cycles d'apprentissages, dont les prochaines sessions seront :

- 25-26 mars : Introduction à la statistique avec Asterics
- 22 avril : Linux
- 23 avril : Cluster
- 24 avril : Utiliser sed et AWK pour modifier des fichiers texte
- 14-17 mai : alignement RNA-Seq, quantification, découverte de transcrits, et statistique

La plateforme vient d'accueillir deux nouveaux permanents, experts en statistique et intégration de données, et devrait en accueillir deux nouveaux durant l'année 2024 en développement logiciel, et pipeline.

Notre plateforme est membre de l'Institut Français de Bioinformatique et associée à France Génomique.

**Responsable scientifique :**

Matthias Zytnicki

**Responsable opérationnelle :**

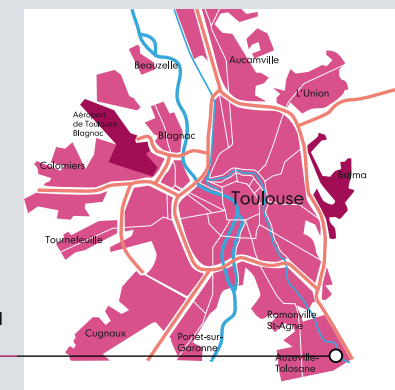
Claire Hoede

**Contact :**

anim.bioinfo-Occitanie-Toulouse@inrae.fr

✕ : <https://twitter.com/BioinfoGenotoul>

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



Genotoul  
Bioinfo

Le fait marquant scientifique :

## ASTERICS: A Simple Tool for the ExploRation and Integration of omiCS data

Les nouvelles techniques d'acquisition génèrent de larges volumes de données omiques hétérogènes, qui demandent des analyses complexes. ASTERICS est une interface web permettant de traiter ces données, qui peuvent être de type RNA-Seq, miRNA-Seq, microarray transcriptomique, protéomique, métabolomique, métagénomique, ou autre.

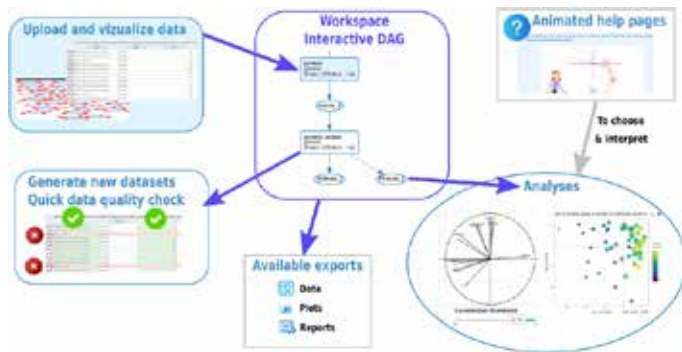
ASTERICS réalise des analyses exploratoires simples ou complexes, propose des pipe-lines d'intégration de données facilement utilisables par des non-initiés, et produit des graphiques interactifs. Les premières étapes incluent le traitement de données manquantes et la normalisation. L'exploration peut être faite par ACP, cartes de chaleur, classification non supervisée, ou cartes auto-organisatrices. L'intégration de données inclut la PLS, la PLS-DA, la MFA, ou l'analyse différentielle.

Une documentation exhaustive décrit précisément les analyses et guide les utilisateurs vers les analyses pertinentes, en fonction de leurs données. Les données et les analyses sont organisées dans des pipe-lines graphiques dans l'environnement d'ASTERICS, si bien que chaque étape menant au résultat est conservée et clairement décrite. Les sorties, comprenant des tableaux de résultats, peuvent être directement utilisées dans les publications.

L'organisation modulaire facilite l'intégration d'autres pipe-lines dans ASTERICS. ASTERICS est disponible en ligne et peut également être téléchargé et utilisé localement grâce aux images docker mises à la disposition des utilisateurs.

ASTERICS et son code source sont disponibles sur <https://forgemia.inra.fr/asterics/asterics>

ASTERICS a été financé par la Région Occitanie <https://www.laregion.fr/>



Présentation d'ASTERICS. La figure illustre les différentes fonctionnalités, telles que le chargement des données et leur édition, les analyses avec des figures interactives, une représentation graphique de l'espace de travail, l'export des données, figures et rapport, un manuel proposant des conseils pour le choix des analyses et des options, ainsi que des pistes d'interprétation.

### PUBLICATION

ASTERICS: a simple tool for the ExploRation and Integration of omiCS data

Élise Maigné, Céline Noirod, Julien Henry, Yaa Adu Kesewaah, Ludovic Badin, Sébastien Déjean, Camille Guilmineau, Arielle Krebs, Fanny Mathevet, Audrey Segalini, Laurent Thomassin, David Colongo, Christine Gaspin, Laurence Liaubet & Nathalie Vialaneix

BMC Bioinformatics volume 24, Article number: 391 (2023)

Le fait marquant technologique :

## Renouvellement de l'infrastructure de calcul et stockage de la plateforme Genotoul-Bioinfo

La plateforme Genotoul-Bioinfo vient de procéder à la jouvence de son matériel informatique, afin de renouveler progressivement la précédente infrastructure de calcul qui avait été acquise en 2017.

La plateforme se munit donc de 5 000 cœurs de calcul, répartis sur une quarantaine de nœuds. Afin de répondre à la demande croissante en mémoire des outils de bioinformatique, la RAM a été portée à 16 Go par cœur. Nous avons également acquis une machine à 4To de RAM afin de répondre à des besoins spécifiques (assemblage de génomes ou métagénomiques complexes, pangénomique). Le deep learning étant également de plus en plus utilisé en bioinformatique, nous avons acquis une machine spécialisée pour les calculs en IA contenant 4 cartes GPU NVidia A100 embarquant chacune 80 Go de mémoire.

Nous avons également investi dans un serveur de visualisation graphique, qui permettra aux utilisateurs de visualiser leurs données (protéines 3D) et être utilisé pour des usages plus larges, tels que des Jupyter notebook, un serveur Rstudio, ou bien un bureau virtuel.

Enfin, nous avons acquis une infrastructure de stockage mixte, basée sur des disques rapides (223TiB To en SSD) et des disques capacitifs (2.1PiB). Nous prévoyons de doubler cette capacité de stockage en 2024.

Le matériel acquis a été installé dans le Datacenter Régional Occitanie (labellisé par le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche), sur le site Clément Ader à Montaudran.



Photographie Genotoul-Bioinfo.

## Plateforme de Biostatistique

La plateforme de biostatistique de Toulouse regroupe des chercheuses et chercheurs, dans différents laboratoires du site toulousain, ayant des compétences autour de la statistique et l'analyse de données pour la biologie et en particulier la biologie cellulaire. Les activités de la plateforme s'organisent principalement autour de :

- L'animation scientifique, avec, en particulier l'organisation d'une journée scientifique régionale annuelle en partenariat avec la plateforme de bioinformatique de Toulouse (voir le site web dédié pour plus d'informations <https://bioinfo-biostat.sciencesconf.org/>).
- L'appui aux projets de recherche en sciences du vivant au travers de collaborations. Cet appui peut se faire dans le cadre d'un projet (type ANR par exemple), de co-encadrements de thèses ou de stages.
- La formation : chaque année, la plateforme propose un large programme de formations de niveau débutant, intermédiaire ou avancé pour former les non-statisticiens à l'analyse de données. Ces formations sont régulièrement adaptées à l'évolution des besoins. Elles s'articulent autour de concepts statistiques et/ou de la programmation sous R. Vous pouvez retrouver le programme et les modalités dans l'[onglet formation du site web](#) de la plateforme.

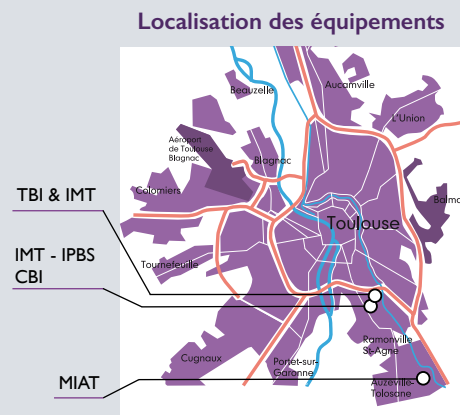
### Programme de formations :

- Initiation à la programmation R - 20 et 21 mars 2024
- Initiation à la statistique avec ASTERICS (organisé par la plateforme bioinformatique) - 25 au 26 mars 2024
- Initiation à la programmation R « tidy » - 24 avril 2024
- Intégration de données avec mixOmics - 10-11 juin 2024
- Modèle linéaire et modèle linéaire généralisé avec R - 17 juin 2024
- Graphiques avec R - ggplot2 - 20 juin 2024
- Initiation à l'analyse de données *single cell* RNA-seq avec Seurat - 2 juillet 2024
- Réseaux de neurones et deep learning avec Keras - 18-19 septembre 2024
- Initiation au package R data.table : « high-performance data.frame » - 15 octobre 2024
- Construire son application shiny - 18 au 20 novembre 2024
- Initiation à la statistique avec R
- Machine learning (CART, Random forest...)

Responsable scientifique :  
Cathy Maugis-Rabusseau

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

Site web :  
<https://biostat.genotoul.fr>



## Le fait marquant scientifique : Analyse de données d'expression de transcriptomique spatiale du foie

Ce projet est une collaboration entre l'IMC, la plateforme Get-Biopuces et la plateforme Biostatistique de Toulouse.

Il s'inscrit dans l'étude du dialogue inter-organes entre le tissu adipeux et le foie. Le tissu adipeux est connu pour contrôler l'expression des gènes du foie. L'objectif de cette nouvelle étude a consisté à analyser et déterminer l'expression spatiale des gènes du foie, ou zonation hépatique, dans différentes conditions d'activation du tissu adipeux. Afin d'étudier la zonation hépatique, des données de transcriptomiques spatiales ont été générées sur des coupes histologiques de foie sur la plateforme Get-Santé pour différentes conditions biologiques. Cette technologie, basée sur le principe du single-cell RNA-seq appliquée à une coupe histologique de foie, permet d'apprécier l'expression des gènes du foie en fonction de leur localisation. Ces nouvelles données de biologie moléculaire génèrent de grandes quantités de données qui nécessitent des traitements statistiques et informatiques spécifiques.

Dans un premier temps, une analyse bioinformatique de ces données a été réalisée sur la plateforme Get-Biopuces. La plateforme Biostatistique a ensuite pris le relais dans le cadre du co-encadrement d'un stage de M1. Des analyses statistiques ont d'abord été menées par condition : comparaison de méthodes de classification des cellules spatialement pour la reconstruction de la zonation hépatique, détection des gènes différentiellement exprimés... Des analyses différentielles ont ensuite été mises en œuvre pour déterminer les gènes différentiellement exprimés et/ou zonés entre les quatre conditions exploitées.

Ce travail va se poursuivre par un stage de M2 pour consolider le pipeline d'analyse mis en place et le tester sur de nouveaux jeux de données de transcriptomique spatiale. Nous souhaitons également combiner notre analyse spatiale avec des données de bulk RNA-seq pour approfondir l'analyse comparative des 4 conditions étudiées et déterminer les voies biologiques impactées ainsi que leur zonation potentielle. Ce projet permettra de déterminer le rôle du tissu adipeux sur le contrôle de l'expression des gènes du foie d'un point de vue spatial et pourra, par la suite, être adapté à l'étude des pathologies hépatiques.

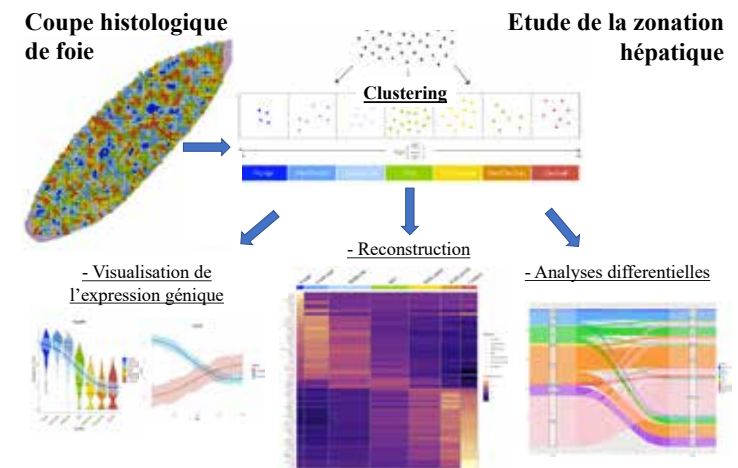


Illustration des analyses statistiques menées sur des données de transcriptomique spatiale du foie qui mettent en évidence la zonation hépatique.



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

Le CNRGV est certifié selon la norme ISO 9001 depuis 2015. Il fait partie de la Fédération de Recherche Agrobiosciences, Interactions et Biodiversité (FR AIB), rassemblant les principales forces toulousaines de recherche dans les domaines de la biologie des plantes et de l'écologie moléculaire.



**Le CNRGV fête ses 20 ans les 27 et 28 mai 2024**

**Venez célébrer cet anniversaire sur le campus INRAE de Toulouse Auzerville !**

Le CNRGV célèbre deux décennies au service de la génomique des plantes, de la conservation des banques BAC à la caractérisation de génomes. Sous forme de séminaires, des chercheuses et des chercheurs qui ont accompagné le développement du CNRGV au fil des années viendront présenter leurs travaux. Ces deux demi-journées seront également

un moment privilégié pour présenter notre vision et discuter de vos attentes en génomique... pour les 20 prochaines années !

Lien d'inscription : <https://20-ans-cnrgv.seminaire.inrae.fr/>

**Responsable scientifique :**

Arnaud Bellec

**Contact :**

[Infocnrgv-toulouse@inrae.fr](mailto:Infocnrgv-toulouse@inrae.fr)

**Site web :**

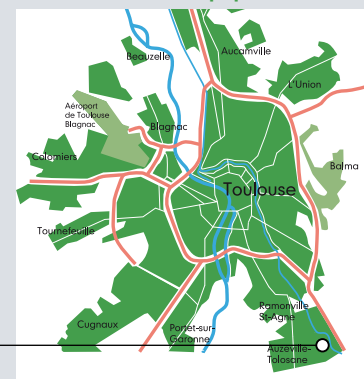
<https://cnrgv.toulouse.inrae.fr>

**X :** @CNRGV

**LinkedIn :** INRAE-CNRGV



### Localisation des équipements



CNRGV

Le fait marquant scientifique :

## Le génome de *Mimosa pudica*, référence pour l'étude de l'évolution des gènes de fixation de l'azote

Les interactions symbiotiques telles que la symbiose des nodules racinaires fixateurs d'azote (RNS – Root Nodule Symbiosis) ont joué un rôle majeur dans l'évolution des plantes. Dans le cadre de ce travail, des chercheurs du Laboratoire de Recherche en Sciences Végétales (LRSV) et du Laboratoire des Interactions Plantes-Microbes-Environnement (LIPME) ont reconstruit les étapes ancestrales et intermédiaires qui ont façonné les RNS aujourd'hui observées chez les plantes à fleurs existantes.

Pour cela, ils ont comparé l'expression des gènes symbiotiques de neuf plantes hôtes, dont la légumineuse *Mimosa pudica* pour laquelle un génome a été assemblé au niveau chromosomique. Le transcriptome ancestral des RNS a été reconstruit, composé de la plupart des gènes symbiotiques connus et de centaines de nouveaux candidats. En recoupant ces informations avec les données transcriptomiques de la réponse à des souches bactériennes présentant des capacités symbiotiques graduées, il a été démontré que les mécanismes actuels de la réponse symbiotique étaient en grande partie déjà présents chez l'ancêtre commun le plus récent des espèces pratiquant la symbiose des nodules racinaires fixateurs d'azote, il y a plus de 90 millions d'années.

Pour aboutir à ces résultats, il était important de disposer d'un génome de haute qualité de *Mimosa pudica*. Le CNRGV en collaboration avec le LRSV et le LIPME, soutenu par un financement de la FRAIB (Fédération de Recherche Agrobiosciences, Interactions et Biodiversité - projet gEXTRACT), a mis au point le protocole d'extraction de l'ADN de cette plante sauvage pour le séquençage et la production de cartes optiques, puis a intégré les données de séquences et de cartes optiques pour assembler le génome haute qualité. Ce travail a ouvert la voie à plusieurs projets portant sur l'assemblage de génomes de plantes aquatiques, présentant des caractéristiques (port, nature des tissus, composition) très différentes des plantes de grandes cultures.



Photo de *Mimosa pudica*. Licence CC BY-NC-SA 2.0 Deed. Créateur : jkadavor

### PUBLICATION

Libourel C, Keller J, Brichet L, Cazalé AC, Carrère S, Vernié T, Couzigou JM, Callot C, Dufau I, Cauet S, Marande VV, Bulach T, Suin A, Masson-Boivin C, Remigi P, Delaux PM, Capela D.

Comparative phylotranscriptomics reveals ancestral and derived root nodule symbiosis programmes.

*Nat Plants*. 2023 Jul;9(7):1067-1080. doi: 10.1038/s41477-023-01441-w. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37322127; PMCID: PMC10356618.

Le fait marquant technologique :

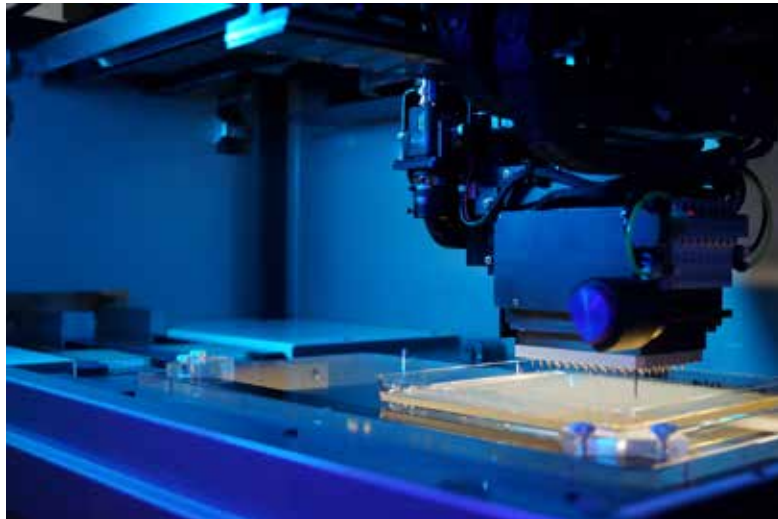
## Clonage de grands fragments d'ADN pour accélérer la découverte de nouveaux antibiotiques

Les micro-organismes ont été une source généreuse de médicaments. Cependant, le nombre de substances actives découvertes ne suit plus le rythme imposé par la crise croissante de la résistance aux antibiotiques. Pourtant, les analyses bioinformatiques des génomes microbiens révèlent un vaste réservoir de clusters de gènes de biosynthèse (BGC) non caractérisés, susceptibles de constituer des actifs originaux. De fait, il est difficile d'y avoir accès et de les évaluer en raison de leur faible expression en laboratoire.

Heureusement, une nouvelle méthode change aujourd'hui la donne : la méthode de *CONKAT-seq* (co-occurrence network analysis of targeted sequences, doi : 10.1038/s41467-022-32858-0) permet de faire s'exprimer des BGC dans des hôtes hétérologues, facilitant ainsi leur étude. Cette approche, applicable à grande échelle, permet de tester de façon rationnelle un grand nombre de BGC et ouvre la voie à la découverte de nouveaux médicaments.

Pour mettre en œuvre cette méthode, il est nécessaire de cloner de grands fragments d'ADN bactériens dans des vecteurs d'expression. Pour cette étape cruciale, les équipes de Vincent Libis (Inserm, Generare) ont trouvé au CNRGV l'expertise et les équipements nécessaires pour produire les banques d'ADN bactériens clonés à la base du processus de criblage. Afin de satisfaire les besoins spécifiques de la méthode, nous avons intégré de nouveaux vecteurs de clonage et nous travaillons en étroite collaboration pour accompagner le développement de la méthode.

Ces projets permettent de valoriser un savoir-faire historique et rare au niveau national du CNRGV.



Photographie Genotoul-CNRGV.

## Centres de Ressources Biologiques humaines

La plateforme CRBh, centres de ressources biologiques humaines, regroupe les trois CRB du CHU de Toulouse : Toulouse Bio Ressources (TBR), Cancer, Germéthèque. La mission des CRB est la réception, la préparation, la conservation et la mise à disposition de ressources biologiques humaines.

**Les ressources biologiques ont deux origines :**

- 1- les protocoles de recherche médicale (RIPH),
- 2- la filière de soins, où les restants des prélèvements destinés à l'analyse médicale peuvent être requalifiés pour la recherche.

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

**Les spécificités des trois Centres de Ressources Biologiques (CRB) sont :**

- I- Le CRB Toulouse Bio Ressources (TBR) est un CRB multithématique développé autour de 3 axes
  - Axe 1 - Vieillessement : cognitif, SEP, cardiovasculaire et métabolique,
  - Axe 2 - P2I : Pathologies infectieuses et inflammatoires,
  - Axe 3 - Maladies du développement : pathologies héréditaires de l'enfant, trouble de la croissance, recherche clinique.

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

II- Le CRB Cancer est dédié à la pathologie tumorale, il dispose de prélèvements tumoraux et non tumoraux associés à la tumeur rassemblés en 12 collections. Il dispose d'une plateforme d'histopathologie dédiée à la recherche et développe des techniques d'immuno-histochimie, d'hybridation *in situ* et de *Tissue MicroArray*

III- Le CRB Germéthèque regroupe les ressources biologiques qui concernent les thématiques de la fertilité, de la procréation et du développement humain

**Responsable scientifique :**

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

**Responsable opérationnelle :**

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

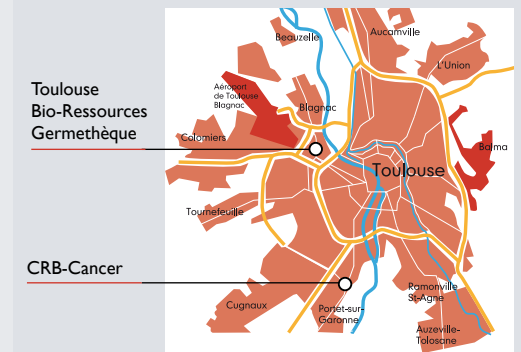
**Contact :** [razat.b@chu-toulouse.fr](mailto:razat.b@chu-toulouse.fr)

**Site web :**

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



**Localisation des équipements**



Le fait marquant scientifique :

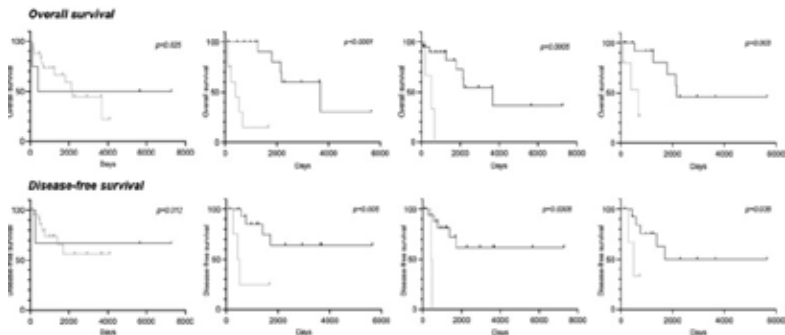
## Microenvironnement dans les ostéosarcomes de la mandibule (OM) : vers des marqueurs pronostiques et thérapeutiques



L'ostéosarcome de la mandibule (OM) diffère de son homologue des os longs. La physiopathologie de cette maladie est encore inconnue, mais le microenvironnement tumoral semble jouer un rôle important dans la progression de la maladie et pourrait offrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

L'objectif de cette étude était d'étudier la résorption osseuse, ainsi que le microenvironnement vasculaire et immunitaire des OM et de corréler ces caractéristiques avec les résultats cliniques des patients. Grâce à une analyse immunohistochimique réalisée sur 50 biopsies de patients atteints d'OM, ont été étudiés les marqueurs du remodelage osseux RANK/RANKL/OPG, la glycoprotéine endothéliale CD146 ainsi que des biomarqueurs de l'environnement immunitaire, comme CD163/CD68 des macrophages/ostéoclastes, CD4/CD8 des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL), et PD-1/PD-L comme point de contrôle immunitaire. Une corrélation forte et significative entre le taux de macrophages CD163 et la diminution de la survie des patients a été mise en évidence. De plus, des niveaux élevés de RANK et de RANKL ont été retrouvés dans les échantillons tumoraux corrélant avec une plus mauvaise survie sans maladie. Les marqueurs des cellules T CD4/CD8 et le point de contrôle immunitaire PD-1/PD-L1 ont été faiblement détectés dans les échantillons.

Nos résultats suggèrent que les macrophages associés aux tumeurs (TAM) CD163+ représentent des marqueurs de mauvais pronostic dans l'OM et que le ciblage des TAMs pourrait représenter une stratégie thérapeutique intéressante dans ces tumeurs.



### PUBLICATION

Bertin H, Peries S, Amiaud J, Van Acker N, Perrot B, Bouvier C, Aubert S, Marie B, Larousserie F, De Pinieux G, Crenn V, Rédini F, Gomez-Brouchet A. Characterization of the Tumor Microenvironment in Jaw Osteosarcomas, towards Prognostic Markers and New Therapeutic Targets. *Cancers* (Basel). 2023 Feb 4;15(4):1004.

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

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

GeT propose à la communauté scientifique les appareils de pointe et l'expertise pour le séquençage courts fragments (jusqu'à 2 x 250 bases) et longs fragments (de 10 kb à plusieurs centaines de kb), ainsi que divers appareils complémentaires pour l'étude sur puces d'expression, ou par *single cell*.

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

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

GeT propose ainsi une gamme de prestations très complète en génomique, épigénomique, métagénomique et transcriptomique. Au cours du premier semestre 2024, de nouveaux séquenceurs nous permettront de vous proposer toujours mieux pour répondre à vos besoins. GeT permet également le séquençage sur ses instruments de bibliothèques produites par les équipes de recherche.

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

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

### Responsable scientifique :

Denis Milan

### Responsables opérationnel-le-s

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

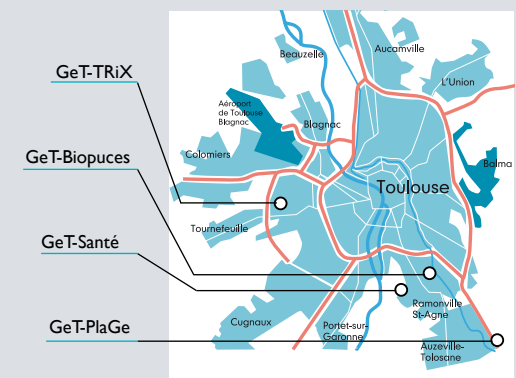
Contact : [get@genotoul.fr](mailto:get@genotoul.fr)

X : @Get\_Genotoul

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



### Localisation des équipements



## Le fait marquant scientifique : L'origine des chevaux des plaines américaines



© Sacred Way Sanctuary

Si les chevaux sont originaires du continent nord-américain, une controverse existait pour savoir si les chevaux des plaines américaines étaient issus de chevaux d'origine espagnole issus du Nouveau-Mexique suite à la révolte des pueblos (1680) ou si ces chevaux des peuples indigènes avaient une origine plus ancienne comme le disaient les traditions de ces peuples.

L'équipe de Ludovic Orlando, du Centre d'Anthropobiologie et de Génomique de Toulouse (CAGT), a été contactée par les représentants des peuples indigènes nord-américains pour répondre à cette question. Ces travaux ont combiné l'étude de restes archéologiques informatifs sur les relations entre l'homme et le cheval, et l'analyse d'ADN anciens extraits de ces vestiges.

L'étude des restes archéologiques démontre que ces chevaux ont été élevés et intégrés dans le mode de vie des peuples indigènes dans une grande partie des Grandes Plaines et des Rocheuses, et ce bien avant le 17<sup>e</sup> siècle. Ces résultats ont été complétés par l'analyse des fragments génomiques obtenus sur ADN ancien extrait de ces vestiges. L'analyse a montré que le génome de ces échantillons anciens n'était pas génétiquement proche de celui des chevaux présents en Amérique au pléistocène supérieur (plus de 12 000 ans) ni de celui de chevaux vikings issus de colonies établies en Amérique vers 1021. L'influence majoritaire des échantillons anciens est bien une influence ibérique, mais elle est plus ancienne que ne le disaient les historiens occidentaux. Les échantillons plus récents montrent l'importance croissante au cours du temps d'une ascendance britannique.

Ces travaux ont été publiés dans la revue *Science*. Ils ont été réalisés par un collectif issu de 66 institutions sous la coordination de Ludovic Orlando. La préparation des bibliothèques des ADN anciens a été réalisée au CAGT. Le séquençage lui-même a été en bonne partie réalisé sur les séquenceurs de GeT-PlaGe (Toulouse) et du Génoscope (Évry), partenaires de l'infrastructure nationale France Génomique.

Cet article a reçu le Prix Newcomb Cleveland 2024 de l'Association Américaine pour l'Avancement des Sciences (AAAS), qui distingue le meilleur article scientifique publié dans la revue *Science* dans l'année écoulée, toutes disciplines confondues.

### PUBLICATION

Early dispersal of domestic horses into the Great Plains and northern Rockies  
*Science* 379, 1316–1323 (2023) <https://doi.org/10.1126/science.adc9691>  
William Timothy Treal Taylor et al.

Communiqué de presse CNRS : L'histoire informelle du cheval des plaines américaines, un nouvel avenir pour le monde

## Le fait marquant technologique : Le séquençage Long Read, pour une caractérisation du microbiote jusqu'à l'espèce !

Pour établir le profil des communautés microbiennes nous utilisons depuis de nombreuses années le séquençage courts fragments (jusqu'à 500 bases) sur séquenceur Illumina d'une partie variable (V3-V4) du gène de l'ARNr 16S. La longueur limitée de ces lectures, si elle permet selon les cas une identification de la classe, de l'ordre, de la famille ou du genre des bactéries présentes, ne permet toutefois pas toujours d'aller jusqu'à l'identification des espèces voire des souches elles-mêmes.

Dans le cadre du projet Séquençage Occitanie Innovation (SeqOccIn), co-porté avec Genotoul Bioinfo, nous avons mis au point de nouvelles approches de metabarcoding permettant de caractériser de manière plus complète les espèces bactériennes présentes dans un milieu, grâce au séquençage de fragments plus longs (jusqu'à 15 000 bases), sur séquenceur Sequel II PacBio.

Après en avoir testé plusieurs, nous avons sélectionné le kit d'extraction Zymobiomics DNA Miniprep, adapté à la préparation de longs fragments d'ADN. Nous avons ensuite validé deux protocoles de préparation de bibliothèques PacBio, le Barcoded Targeted Specific Primers (BTSP) et Barcoded Overhang Adapter (BOA), et adapté le pipeline d'analyse FROGS aux données de séquençage de haute-fidélité HiFi PacBio. Nous avons montré qu'il est ainsi possible de séquencer intégralement le gène ARNr 16S (1.5 kb), mais aussi des régions plus grandes telles que 16S-ITS-23S (4.5 kb). Cette région 16S-ITS-23S est plus informative et permet de caractériser le microbiote au niveau de l'espèce ou même de la souche (voir figure). Enfin, les approches de séquençage longs fragments permettent de distinguer différentes copies des gènes ARNr au sein d'un même génome bactérien et d'estimer de façon plus fiable l'abondance respective de chaque espèce bactérienne présente dans l'échantillon testé.

Pour découvrir les apports de cette nouvelle méthode sur vos échantillons au travers de runs communs lancés par la plateforme GeT-PlaGe, contactez-nous !

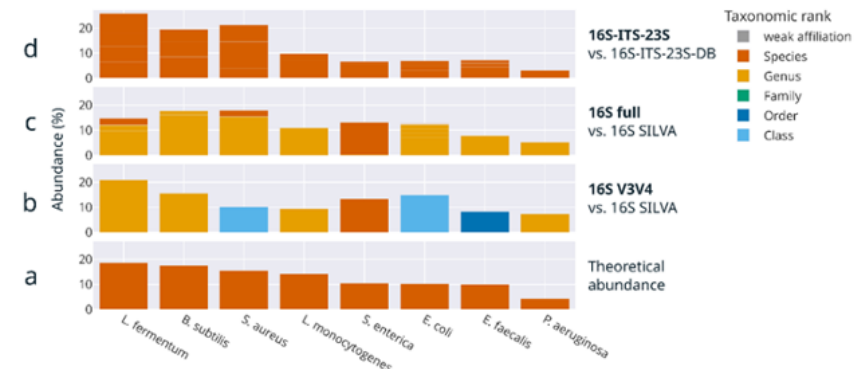


Fig. 1 : Abondances obtenues en utilisant 3 régions cibles différentes sur une mock microbienne. L'abondance théorique par espèce représentée en (a), (b), (c) et (d) montre respectivement les affiliations obtenues avec les amplicons V3V4 du gène de l'ARNr 16S, les gènes de l'ARNr 16S complet et la région 16S-ITS-23S. Chaque bloc dans une barre représente une OTU.

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

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

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

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

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

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

## Responsables scientifiques :

Justine Bertrand-Michel  
(Directrice)  
Cécile Canlet (Directrice adjointe)

## Contact :

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

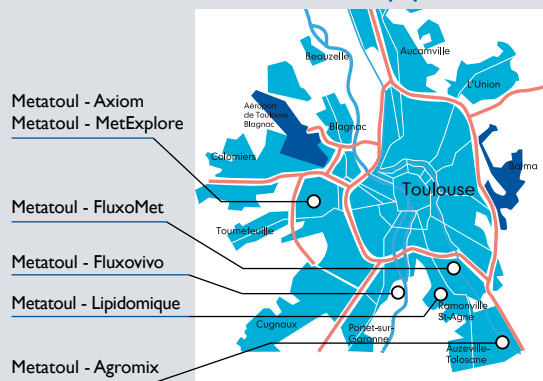
X : @metatoul

## Site web :

<https://mth-metatoul.com>



## Localisation des équipements

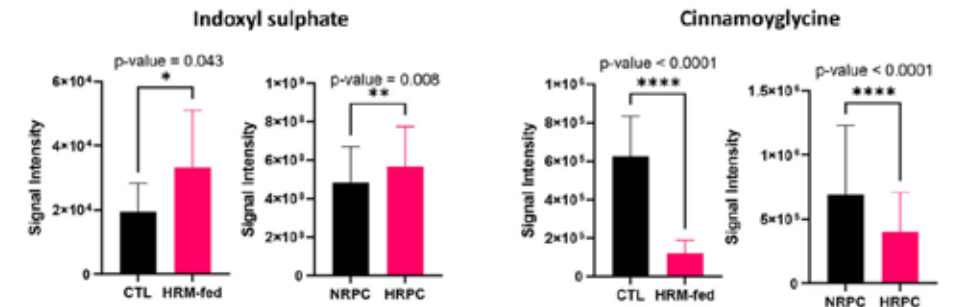


# Le fait marquant scientifique : Altération du microbiote par la consommation de viande rouge révélée par le métabolome urinaire

Une consommation élevée de viande rouge et charcuterie est reconnue pour être associée à plusieurs effets indésirables tels que le cancer colorectal (charcuterie et viande rouge classées comme cancérigènes probables par l'IARC). Cependant, les mécanismes sous-jacents restent débattus et doivent être élucidés.

Pour cela, une étude de métabolomique non ciblée par chromatographie liquide-spectrométrie de masse (LC-MS) a été menée à partir de 240 échantillons urinaires issus de la cohorte NutriNet-Santé. Les individus sont appariés et divisés en trois groupes en fonction de leur consommation de viande rouge et charcuterie : grands consommateurs, non-consommateurs et un groupe intermédiaire. Les résultats de métabolomique chez l'Homme ont été consolidés par une étude préclinique chez le rat nourri, soit avec une forte teneur en viande rouge, soit avec un régime témoin. Parmi tous les métabolites impactés par ces régimes, des métabolites dérivés du microbiote, en particulier l'indoxyl sulfate et la cinnamoylglycine ont pu être mis en évidence comme surexprimés dans le régime riche en viande rouge dans les deux études, suggérant une modification du microbiote par le régime riche en viande rouge/charcuterie. De plus une analyse du séquençage 16S du microbiote du rat a confirmé l'observation faite à partir du métabolome urinaire. Enfin, l'analyse LC-MS sans *a priori* chez le rat des métabolites urinaires conjugués à l'acide mercapturique (biomarqueurs de métabolites réactifs en partie issus de la peroxydation lipidique), a montré une augmentation de la production de ces métabolites réactifs, et donc de la peroxydation lipidique induite par un régime riche en viande rouge.

De nouveaux métabolites du microbiote ont été identifiés par analyse métabolomique LC-MS comme biomarqueurs potentiels de la consommation de viande rouge, suggérant un effet délétère, qui pourrait expliquer en partie les effets indésirables associés à une consommation élevée de viande rouge et transformée.



Intensités LC-MS de l'indoxyl sulfate et de la cinnamoylglycine observées dans les échantillons de rats et humains, selon les régimes sans viande rouge (CTL - NRPC) ou les régimes riches en viande rouge (HRM-HRPC).

## PUBLICATION

Loïc Mervant, Marie Tremblay-Franco, Maiwenn Olier, Emilien Jamin, Jean-Francois Martin, Lidwine Trouilh, Charline Buisson, Nathalie Naud, Claire Maslo, Cécile Héliers-Toussaint, Edwin Fouché, Emmanuelle Kesse-Guyot, Serge Hercberg, Pilar Galan, Mélanie Deschasaux-Tanguy, Mathilde Touvier, Fabrice Pierre, Laurent Debrauwer, and Françoise Guéraud (2023) Urinary Metabolome Analysis Reveals Potential Microbiota Alteration and Electrophilic Burden Induced by High Red Meat Diet: Results from the French NutriNet-Santé Cohort and an *In Vivo* Intervention Study in Rats. *Molecular Nutrition & Food Research* 67, 2200432. DOI: 10.1002/mnfr.202200432

Le fait marquant technologique :

## Prédiction précoce du déclin cognitif chez la personne âgée par l'intégration statistique de données de métabolomique multimodale

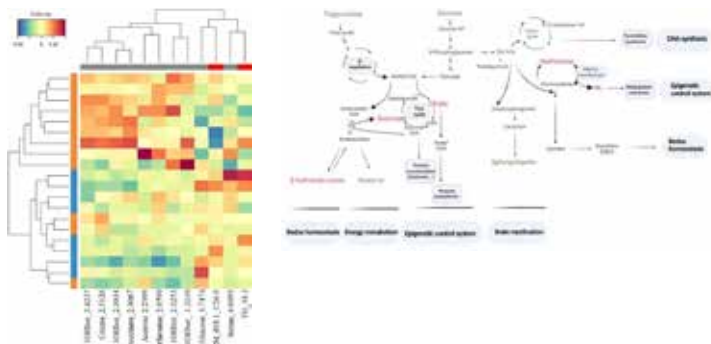
La maladie d'Alzheimer est fortement liée à des anomalies métaboliques. Le but de cette étude était de mettre en évidence des perturbations métaboliques chez des patients présentant des plaques amyloïdes ayant évolué vers un déclin cognitif par rapport aux patients restés cognitivement intacts.

Une extraction biphasique a été réalisée sur les échantillons de plasma pour récupérer les phases aqueuse et lipidique et avoir une couverture plus large du métabolome étudié. Les extraits lipidiques ont été analysés par chromatographie en fluide supercritique couplée à la spectrométrie de masse à haute résolution (SFC-HRMS) et les extraits aqueux par résonance magnétique nucléaire du proton (1H-RMN).

L'analyse statistique de chaque matrice de données individuelles (obtenue par les deux techniques) n'a pas permis de prédire le déclin cognitif. Pour enrichir l'information sur les perturbations métaboliques engendrées par le déclin cognitif, nous avons analysé conjointement les deux matrices de données. Un modèle prédictif du déclin a été construit avec la méthode d'intégration statistique DIABLO (Data Integration Analysis for Biomarker discovery using Latent approaches for Omics studies, Singh A et al. 2019).

Ce modèle (AUCRMN = 0.917 et AUCSFC-MS = 0.781) permet de prédire le déclin cognitif plus de trois ans avant le déclin. La signature identifiée minimale est composée de neuf métabolites (3-hydroxybutyrate, citrate, succinate, acétone, méthionine, glucose, sérine, sphingomyéline d18:1/C26:0 et triglycéride C48:3).

L'empreinte métabolique obtenue au cours de cette étude exploratoire a été brevetée. Elle peut aider à prédire le déclin chez des individus positifs à l'amyloïde. En raison de la forte prévalence de l'amyloïde dans le cerveau des personnes âgées, l'identification des adultes qui présenteront un déclin cognitif permettra de développer des interventions personnalisées et précoces.



### PUBLICATION

Marie Tremblay-Franco, Cécile Canlet, Audrey Carriere, Jean Nakhle, Anne Galinier, Jean-Charles Portais, Armelle Yart, Cédric Dray, Wan-Hsuan Lu, Justine Bertrand Michel, Sophie Guyonnet, Yves Rolland, Bruno Vellas, Julien Delrieu, Philippe de Souto Barreto, Luc Pénicaud, Louis Casteilla, Isabelle Ader. Integrative multi-modal metabolomics to early predict cognitive decline among Amyloid positive community-dwelling older adults. *Journal of Gerontology: Biological sciences*. Accepted.

Brevet « Methods for predicting cognitive decline in a subject » EP 23 306 392.4.

## Du criblage au design moléculaire

La Plateforme Intégrée de Criblage de Toulouse (PICT) est une plateforme multi-sites dont l'activité s'articule autour (1) de l'identification et de la conception de ligands interagissant avec tout type de cibles, (2) de la découverte et de l'ingénierie d'enzymes et (3) de la caractérisation fine des interactions cible-ligand.

Cette activité repose sur des expertises (chercheurs, ingénieurs, techniciens) et des équipements de pointe pour le criblage à haut débit de ligands ou d'enzymes, leur caractérisation structurale, l'analyse biophysique des interactions cible-ligand et la synthèse chimique de petites molécules.

PICT est une plateforme membre de deux infrastructures de recherche nationales « ChemBioFrance » et « IBISBA-FR » et d'une infrastructure de recherche européenne « IBISBA-EU ».

Ses équipements et expertises se répartissent sur trois sites :

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

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

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

**Responsable scientifique :**  
Virginie Nahoum

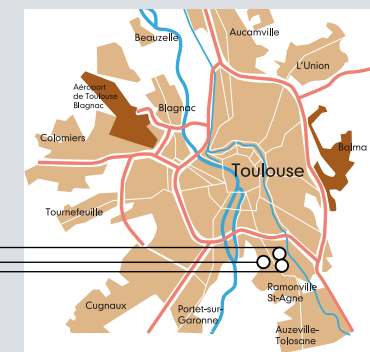
**Responsables opérationnel-le-s :**  
Sophie Bozonnet, Isabelle Fabing,  
Valérie Guillet, Olivier Saurel

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

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



### Localisation des équipements



TBI

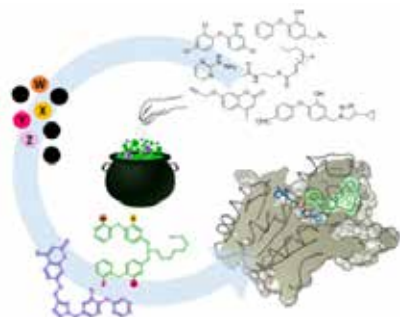
IPBS

SPCMIB

Le fait marquant scientifique :

## Conception d'inhibiteurs directs de l'enzyme InhA pour lutter contre les infections mycobactériennes

La tuberculose reste de nos jours l'une des causes majeures de mortalité due à un agent infectieux unique, *Mycobacterium tuberculosis*. Les derniers chiffres de l'OMS font état de plus de 1,5 millions de décès et 10 millions de nouveaux cas pour l'année 2021. Bien que des nouveaux médicaments aient été récemment approuvés pour le traitement de la tuberculose, des résistances apparaissent déjà et il y a donc un besoin constant en nouveaux agents thérapeutiques pour éradiquer cette maladie. Les équipes de Christian Lherbet au LSPCMIB et de Lionel Mourey à l'IPBS, avec l'appui de la plateforme PICT de Genotoul, développent depuis plusieurs années un programme de recherche visant à concevoir, synthétiser et caractériser des inhibiteurs directs de l'enzyme InhA. Cette enzyme intervient dans la voie de biosynthèse des acides mycoliques, des composants de l'enveloppe essentiels à la survie des mycobactéries. Elle est la cible principale de l'isoniazide, l'un des composés les plus efficaces pour traiter la tuberculose. L'isoniazide agit comme une prodrogue nécessitant une activation préalable par une enzyme dont les mutations sont la principale cause de résistance à ce médicament. Les travaux développés dans le cadre de ce projet, sélectionné par l'ANR en 2023, visent à capitaliser sur des méthodes avancées en chimie organique impliquant la pré-organisation de fragments par la protéine, telles que la synthèse cinétique guidée par la cible et la chimie combinatoire dynamique combinées à la cristallographie aux rayons X, pour découvrir de nouveaux inhibiteurs directs de InhA de *M. tuberculosis* et de *M. abscessus*, une autre mycobactérie responsable d'infections graves chez les patients atteints de maladies pulmonaires telle que la mucoviscidose. Des premières molécules prometteuses, basées sur le motif diaryl éther, ont été synthétisées et caractérisées (Chebaiki et al. 2023 ; Tamhaev et al. 2024).



Conception, synthèse et caractérisation d'inhibiteurs directs d'InhA assemblés sur le motif diaryl éther.

### PUBLICATIONS

Chebaiki M, Delfourne E, Tamhaev R, Danoun S, Rodriguez F, Hoffmann P, Grosjean E, Goncalves F, Azéma-Despeyroux J, Pál A, Korduláková J, Preuilh N, Britton S, Constant P, Marrakchi H, Maveyraud L, Mourey L, Lherbet C. (2023) Discovery of new diaryl ether inhibitors against *Mycobacterium tuberculosis* targeting the minor portal of InhA *Eur J Med Chem* 259, 115646.

Tamhaev R, Grosjean E, Ahamed H, Chebaiki M, Rodriguez F, Recchia D, Degiacomi G, Pasca MR, Maveyraud L, Mourey L, Lherbet C. (2024) Exploring the plasticity of the InhA substrate-binding site using new diaryl ether inhibitors *Bioorganic Chemistry* 143, 107032.

ANR-23-CE44-0002 TagInhA: Towards the discovery of direct inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium abscessus* InhA by protein-templated fragment ligations.

Le fait marquant technologique :

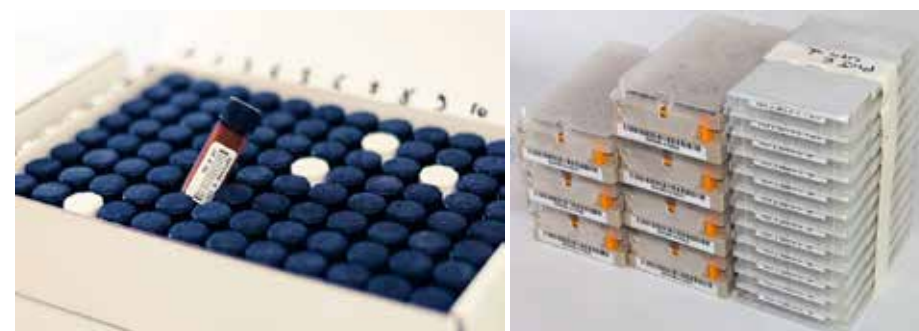
## Nouveauté ! Criblage haut-débit de chimiothèques sur la plateforme PICT-ICEO

Le site ICEO (Ingénierie et Criblage d'Enzymes Originales) de la plateforme PICT a pour objectif de mettre à disposition de la communauté scientifique un ensemble de techniques et d'expertises dédié à la découverte et l'optimisation d'enzymes performantes pour la biotechnologie et la biologie de synthèse. Ses ressources sont centrées sur un ensemble d'automates permettant de mettre en œuvre des campagnes de criblage à haut et ultra-haut débit, sous différentes formes (microplaques ou gouttelettes), à la recherche de hits dans des banques de clones de plusieurs dizaines de milliers d'individus.

Suite à plusieurs échanges avec nos collègues toulousains, nous avons ouvert nos ressources à la réalisation de campagnes de criblage de chimiothèque. Cette activité n'est pas au centre de nos missions scientifiques, mais nos automates sont tout à fait compatibles avec ce type d'expérimentations. Ainsi, nous avons participé depuis 2021 à trois projets, totalisant cinq campagnes de criblage et plus de 60 000 tests.

Avec A. Quémard et F. Bardou de l'équipe de Biophysique Structurale (IPBS), nous avons ainsi cherché – parmi une banque d'environ 10 000 petites molécules – des inhibiteurs potentiels d'une enzyme impliquée dans la virulence de *Mycobacterium tuberculosis*. Plusieurs hits ont été identifiés lors du criblage primaire sur ICEO et ces molécules sont en train d'être validées par des techniques orthogonales à l'IPBS. Ces résultats ont fait l'objet d'un dépôt de brevet. Nous avons également utilisé nos robots pour déployer un protocole haut-débit de recherche d'inhibiteurs de l'activité de différents protéasomes humains, cibles thérapeutiques pour certains cancers et maladies auto-immunes (équipe de J. Marcoux et M.P. Bousquet, IPBS).

L'essor de cette activité de services est une réelle satisfaction, car elle répond à un vrai besoin des équipes de recherche locales, et complète en toute logique l'offre de services de PICT qui dispose de plusieurs chimiothèques (*drug-like*, peptide, fragments), d'une expertise établie et des équipements dédiés pour le criblage biophysique de ligands.



Chimiothèques de la plateforme PICT

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

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

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

### Services proposés :

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

Grâce au financement obtenu dans le cadre du projet REACT-EU OCCSIGEN, un spectromètre de masse de dernière génération, timsTOF SCP, installé dans les locaux de Proteotoul en septembre 2022, a été mis en service en 2023. Ce nouvel équipement permet d'analyser de très faibles quantités de matériel et d'aborder le défi de la protéomique de cellules uniques.

### Responsable scientifique :

Odile Schiltz

### Contact :

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

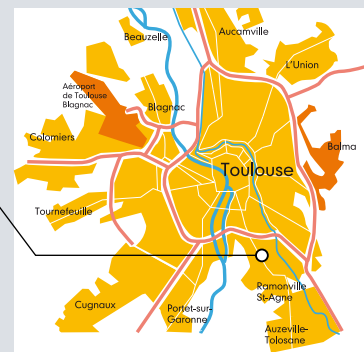
### Site web :

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

X : @ToulouseMass



### Localisation des équipements



IPBS

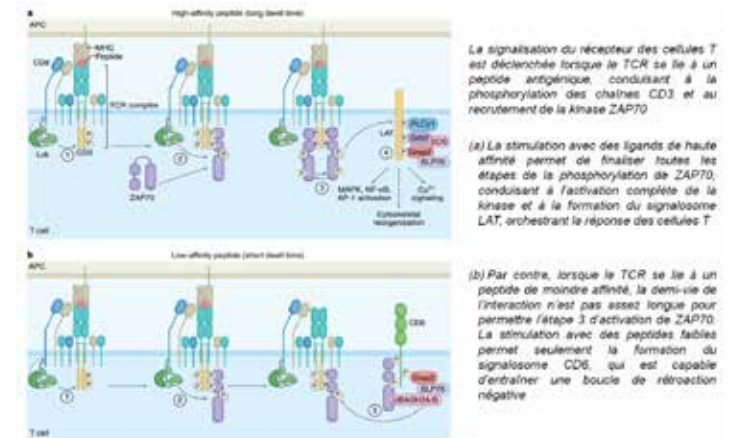
### Le fait marquant scientifique :

## Comment les lymphocytes T font la distinction entre des antigènes d'affinités différentes

L'activation, la différenciation et la réponse des lymphocytes T dépendent de la spécificité et de la force des signaux délivrés par le récepteur des cellules T (TCR) lors de la reconnaissance d'un peptide antigénique. Certains auto-antigènes de faible affinité, dérivés de protéines de l'hôte et présents à une concentration élevée, ne déclenchent pas de réponse, alors que de très faibles quantités de peptides antigéniques étrangers, qui se lient au TCR avec une forte affinité, suffisent à activer pleinement les lymphocytes T. Pour atteindre une telle spécificité, il a été postulé que le TCR utilise un mécanisme de vérification cinétique, basé sur la présence de multiples étapes biochimiques intermédiaires entre la liaison de l'antigène et une étape finale irréversible conduisant à une activation complète. Cela introduit un délai qui permet uniquement aux antigènes de haute affinité, restant liés au TCR suffisamment longtemps, de finaliser la série d'étapes de signalisation conduisant à l'activation.

Grâce à une analyse phosphoprotéomique et interactomique approfondie et résolue dans le temps des événements de signalisation qui se produisent dans les cellules T lors de la stimulation avec des peptides d'affinité décroissante, nous avons pu caractériser les mécanismes qui régissent cette discrimination hautement spécifique. Alors que certains événements moléculaires en amont ne sont pas affectés par les différences d'affinité des ligands, celles-ci sont reflétées par des changements dans l'étape finale de trans-autophosphorylation du domaine catalytique de la kinase ZAP70, et dans la formation du signalosome LAT, qui est sévèrement altérée avec les ligands faibles.

Cette étude permet de mieux comprendre la cinétique de signalisation en aval du TCR, et pourrait être utile à l'avenir pour la conception rationnelle de récepteurs chimériques des cellules T utilisés en immunothérapie anticancéreuse. Elle fournit également une ressource de données utile pour les chercheurs, en révélant de nouvelles molécules candidates qui pourraient jouer un rôle dans la voie du TCR.



### PUBLICATION

Voisine G, Locard-Paulet M, Froment C, Maturin E, Menoita MG, Girard L, Mellado V, Burlet-Schiltz O, Malissen B, Gonzalez de Peredo A and Roncagalli R (2022) Kinetic proofreading through the multi-step activation of the ZAP70 kinase underlies early T cell ligand discrimination, *Nature Immunology*



Le fait marquant technologique :

## Vers l'analyse protéomique de cellule unique

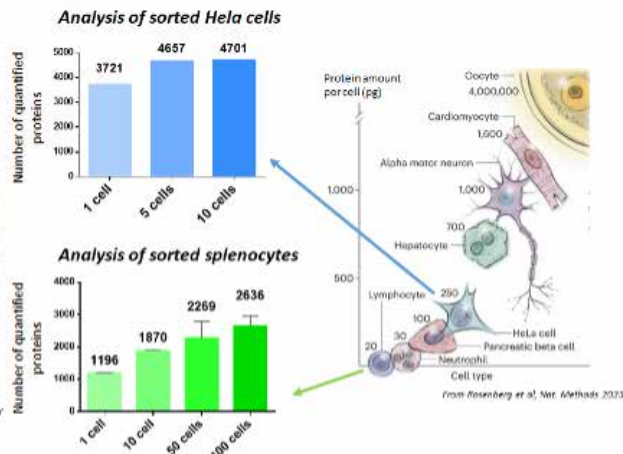
La protéomique sur cellule unique représente une approche technologique émergente, qui ouvre de nouvelles perspectives pour la caractérisation des mécanismes moléculaires au sein de tissus et de systèmes biologiques hétérogènes. Elle se développe rapidement à l'heure actuelle grâce à l'augmentation très importante de la sensibilité des instruments de spectrométrie de masse, technique au cœur de l'analyse protéomique. Le spectromètre de masse TIMS-TOF SCP *Single Cell Proteomics* de Bruker est le premier appareil spécifiquement dédié à l'analyse sur cellule unique.

Installé récemment à ProteoToul grâce au financement REACT-EU du programme OCSSIGEN, il s'agit d'un appareil haute-sensibilité doté d'une optique optimisée permettant de transférer un plus grand nombre d'ions au niveau de la source d'entrée, et d'une double cellule de mobilité ionique très originale de type TIMS (Trapped Ion Mobility Spectrometry). L'acquisition des données dans un mode particulier dit « PASEF-DIA », associée aux nouveaux outils logiciels de traitement bioinformatique, permet d'améliorer considérablement la profondeur de l'analyse protéomique.

À l'heure actuelle, il est donc possible en routine de réaliser avec cet appareil un profilage quantitatif sur environ 7 500 protéines, à partir d'échantillons disponibles en quantité très limitée (< 50 ng, soit 20 fois moins que ce qui est habituellement engagé pour une analyse par protéomique classique). Il est par ailleurs équipé en amont d'un module chromatographique de dernière génération (Evosep), qui permet de réduire les temps de gradient à quelques minutes (contre 1 à 2 h classiquement) et d'augmenter significativement le débit d'analyse en échantillons/jour. Cet équipement permet donc de gérer aujourd'hui de façon beaucoup plus efficace de grandes séries d'échantillons, en particulier des cohortes cliniques, ou des études basées sur des schémas expérimentaux complexes incluant de nombreuses conditions et réplicats, à partir d'échantillons cellulaires disponibles en quantité réduite. Il ouvre également des perspectives pour des projets d'analyse *single cell* visant à caractériser plusieurs centaines ou milliers de cellules isolées. Il est ainsi possible d'identifier et quantifier plus de 3 700 protéines à partir de cellules uniques HeLa, et 1 200 protéines à partir de très petites cellules comme les lymphocytes T. Ces premiers résultats encourageants ouvrent la voie à de réelles études biologiques en *single cell*.



High-sensitivity TIMS-TOF SCP (Bruker) mass spectrometry  
+ High-throughput Evosep chromatographic system



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

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

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

En 2023, l'équipe a répondu à 22 demandes de prestations de services (dans le cadre de financements de type ERC, H2020, Horizon Europe) à l'échelle nationale, européenne et internationale.

Pour ce qui est des formations nous avons, entre autres, contribué à une formation proposée par l'infrastructure ECRIN à destination des professionnels et intitulée : « Everything you need to know about submitting a European Multinational Clinical Study Proposal », qui a rassemblé 80 personnes. À la demande de la Faculté des sciences et ingénierie - Université Toulouse III - Paul Sabatier, nous avons également développé une nouvelle formation intitulée : « Éthique de la recherche et intégrité scientifique », à destination du master 1 de biologie moléculaire et cellulaire, qui a rassemblé 60 étudiants en 2023, et qui est amenée à être renouvelée en 2024.



Arthimedes / Shutterstock

**Responsable scientifique :**  
Emmanuelle Rial-Sebbag

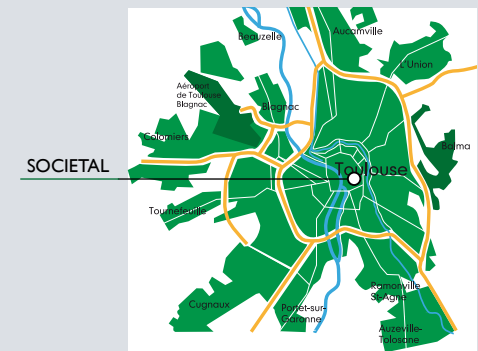
**Responsable opérationnel :**  
Gauthier Chassang

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

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



### Localisation des équipements



SOCIETAL

Le fait marquant scientifique :

## Participation au projet EuroGCT (Horizon 2020)

La plateforme contribue au [European Consortium for Communicating Gene and Cell Therapy Information \(EuroGCT\)](#) qui vise à fournir des informations fiables et accessibles sur l'utilisation des cellules et du matériel génétique pour traiter les maladies chez l'Homme. Ce projet Horizon 2020 (GA 965241), prévu sur la période 2021-2026, est coordonné par l'Université d'Edinburgh, et rassemble 47 organisations et institutions partenaires à travers l'Europe. Cette mise à disposition d'informations s'adresse aux patients, aux professionnels de santé et aux citoyens, mais également aux chercheurs, aux législateurs et aux autorités sanitaires.

L'Université Aix-Marseille (Dr Aurélie Mahalatchimy), en charge du Wp4 qui porte sur les enjeux éthiques, juridiques et sociétaux (ELSI), a sollicité la plateforme pour une demande d'expertise personnalisée dans le domaine du droit et de l'éthique de l'usage des données en recherche.

Dans ce cadre, nous avons rédigé 2 livrables à la fois théoriques et pratiques, qui sont accessibles en ligne depuis avril 2023, et qui portent sur les thématiques suivantes :

- [Collecte, traitement et contrôle des données de recherche](#)
- [Partage des données / Ouverture des données](#)

Ces articles sont structurés selon un modèle harmonisé, en anglais, permettant un accès simplifié à l'information pour l'ensemble des publics concernés quelle que soit la thématique recherchée.



### PUBLICATIONS

Akyüz K, Goisau M, Chassang G, Kozera Ł, Mežinska S, Tzortzidou-Nanopoulou O, Mayrhofer MT. Post-identifiability in changing sociotechnological genomic data environments. *Biosocieties*. 2023 Mar 28:1-28. doi: [10.1057/s41292-023-00299-7](#). Epub ahead of print.

Matar A, Hansson M, Slokenberga S, Panagiotopoulos A, Chassang G, Tzortzidou O, Pormeister K, Uhlin E, Cardone A, Beauvais M. A proposal for an international Code of Conduct for data sharing in genomics. *Dev World Bioeth*. 2023 Dec;23(4):344-357. doi: [10.1111/dewb.12381](#)

Animations scientifiques :

## Organisation d'ateliers de réflexion éthique

La Plateforme organise chaque année un atelier de réflexion éthique qui permet de bénéficier de l'expertise scientifique pluridisciplinaire de nombreux intervenants au travers d'axes complémentaires, tout en privilégiant les échanges et les interactions entre les participants. Ces ateliers gratuits et ouverts à tous, organisés depuis 2006, rassemblent des membres de la communauté scientifique d'horizons variés (Inserm, Universités, CHU, CNRS, INRAE...).

L'atelier 2023 portait sur la thématique : « Responsabilité environnementale de la recherche : quels enjeux pour la société ? ». Afin de proposer à chacun d'entre vous de bénéficier de ces ateliers nous avons fait évoluer nos modalités de participation et nos outils de diffusion :



Format hybride



Captation vidéo accessible en ligne

### Atelier 2024 - Numérique en santé : opportunités et risques

- [Volet 1 - Recherche et numérique en santé, le jeudi 28 mars](#)
- [Volet 2 - Numérisation, soin et prise en charge médicale, le jeudi 25 avril](#)
- [Volet 3 - Santé et numérique: émancipation ou aliénation ?, le jeudi 6 juin](#)

La transformation numérique de la santé pourrait combler des lacunes dans l'accès aux soins de qualité et améliorer les capacités de prévention, de diagnostic et de traitement des maladies et de notre système de santé. Pourtant, ces technologies présentent des risques pour les droits humains et pour les libertés fondamentales, pouvant conduire à des préjudices individuels et collectifs importants.

Quelles sont les trajectoires des innovations numériques actuelles qui façonneront le système de santé de demain ? Quels enjeux soulèvent ces technologies pour la pratique médicale et pour la recherche ? Quels impacts vont être les impacts sur la santé des individus et sur la transformation de la société ?

Cet atelier 2024 aborde les opportunités et les risques du développement du numérique en santé, ainsi que les moyens offerts par les normes éthiques et les droits de l'homme pour encadrer leur développement et utilisation.



### PUBLICATIONS

Biasiotto R, Viberg Johansson J, Alemu MB, Romano V, Bentzen HB, Kaye J, Ancillotti M, Blom JMC, Chassang G, Hallinan D, Jónsdóttir GA, Monasterio Astobiza A, Rial-Sebbag E, Rodríguez-Arias D, Shah N, Skovgaard L, Staunton C, Tschigg K, Veldwijk J, Mascalonzi D. Public Preferences for Digital Health Data Sharing: Discrete Choice Experiment Study in 12 European Countries. *J Med Internet Res*. 2023 Nov 23;25:e47066. doi: [10.2196/47066](#).

Emmanuelle Rial-Sebbag, Noémie Dubrue, Lisa Fériol et Gauthier Chassang, Poster « Repenser les droits des individus dans la recherche sur le Big Data : l'apport de l'altruisme en matière de données », *EFI*, 2023, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/tan.15000>

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

L'imagerie du vivant connaît un essor considérable, issu de la synergie des compétences des biologistes, mathématiciens, informaticiens, physiciens et chimistes. Sans cesse, de nouvelles évolutions technologiques apparaissent permettant d'observer les fonctions du vivant en trois dimensions, en temps réel, en profondeur, de la molécule unique à l'organisme entier. Les chercheurs suivent le trafic ou les interactions de protéines d'intérêt, localisent des molécules à une résolution nanoscopique, déterminent la structure atomique de macromolécule. Cette diversité d'applications est associée à une augmentation drastique des données générées et un des enjeux actuels réside dans leur analyse. Le champ d'application de l'imagerie est immense. Il concerne l'ensemble du monde animal et végétal, depuis les microorganismes jusqu'à l'homme, ainsi que l'ensemble des processus qui régissent le vivant, depuis les plus jeunes stades du développement de l'individu jusqu'à la sénescence, en situation normale ou pathologique.

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

- Imagerie cellulaire et tissulaire *in vivo*,
- Microscopie à super-résolution,
- Cytométrie en flux conventionnelle, en image et spectrale,
- Microscopie électronique à transmission et à balayage,
- Imagerie moyen et haut débit,
- Cryométhodes,
- Microscopie à force atomique,
- Imagerie des interactions moléculaires,
- L'imagerie du petit animal,
- Le traitement et la modélisation.

TRI fédère ainsi 16 plateaux sur 9 sites de recherche toulousains et 41 personnels dédiés experts.

### Nos principaux évènements :

- TRI-Genotoul est désormais membre de l'infrastructure nationale France Biolmaging (FBI). Cette intégration est la récompense d'un long travail de structuration du réseau TRI et de collaborations avec des équipes orientées Recherche et Développement (R&D), permettant à TRI de rester à la pointe de la technologie en imagerie. L'infrastructure FBI permettra par ailleurs d'étoffer, en collaboration avec les autres membres, l'expertise en imagerie en biologie et ainsi répondre à une plus large gamme de besoins. Finalement l'infrastructure FBI, acteur reconnu au niveau national et puissant catalyseur de la R&D permettra d'appuyer l'acquisition de nouveaux équipements et expertises en accord avec la ligne directrice de notre réseau.
- Suite à cette adhésion, TRI-Genotoul a organisé la réunion annuelle du réseau France Bioimaging (FBI). Elle s'est déroulée les 13 et 14 décembre au Centre de Biologie Intégrative. Cette rencontre a été l'occasion de faire le point sur les réalisations et les développements dans le domaine de la bioimagerie en présence des membres de la communauté FBI. Cette année, l'accent a été mis sur la « mécanobiologie multi-échelle des cellules et des systèmes cellulaires », un sujet spécialement sélectionné pour être l'une des expertises du nœud de Toulouse.

### Responsable scientifique :

Olivier Gadla

### Responsables opérationnel-le-s :

Cécile Pouzet, Jacques Rouquette

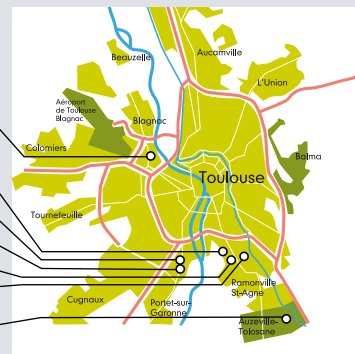
Contact : [tricontact@genotoul.fr](mailto:tricontact@genotoul.fr)

Site web : <http://trigenotoul.com>



### Localisation des équipements

- INFINITY - IRSD
- (I2MC) + CMEAB
- RESTORE Langlade
- INCERE
- CRCT Oncopole
- IPBS
- CBI
- FR Agrobiosciences



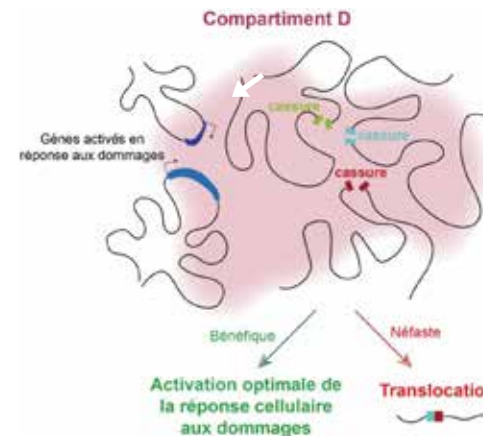
### Le fait marquant scientifique :

## Cancers, découverte du compartiment chromatinien D induit par les lésions de l'ADN

Les cassures double-brin de l'ADN peuvent conduire à l'apparition de translocations, qui résultent de l'échange de matériel génétique entre deux chromosomes. Les translocations peuvent être à l'origine de cancers, mais elles peuvent également être la conséquence de chimiothérapies générant ainsi des tumeurs secondaires. La formation des translocations au sein de notre génome reste encore mal comprise, même si on sait qu'elle implique le regroupement spatial de deux cassures.

En étudiant la réparation des cassures double-brin et l'organisation tri-dimensionnelle de notre génome, l'équipe de Gaëlle Legube au CBI a pu démontrer que, suite à l'apparition de cassures, notre ADN subit des changements organisationnels de sa structure. En particulier les cassures double-brin conduisent à la formation d'un nouveau compartiment chromatinien appelé compartiment D. Ce compartiment contient différentes cassures qui se regroupent au même endroit, ce qui favorise l'apparition de translocations aux effets néfastes pour la stabilité du génome. Cependant, ce compartiment D rassemble également certains gènes qui jouent un rôle primordial dans la signalisation à la cellule de la présence de dommages. La présence de ces gènes dans ce compartiment D faciliterait leur activation, permettant ainsi à la cellule de répondre efficacement aux menaces posées par les cassures double-brin de l'ADN. Ainsi, la cellule aurait un avantage sélectif à maintenir ce compartiment D.

Cette étude éclaire notre compréhension de l'impact de la réorganisation tri-dimensionnelle de notre ADN sur les mécanismes que la cellule met en place pour faire face au danger causé par les cassures double-brin d'ADN. Mais le revers de la médaille est que cette réorganisation peut occasionnellement entraîner des effets néfastes pour la cellule en générant des translocations chromosomiques, qui sont des événements délétères à l'origine de cancers.



© Arnould et Legube

### La formation du compartiment chromatinien D : balance bénéfices/risques

L'apparition de cassures double-brin de l'ADN conduit à un regroupement de multiples cassures au sein d'une nouvelle structure de la chromatine appelée compartiment D. Des gènes de la réponse aux dommages (souvent des suppresseurs de tumeurs) se relocalisent aussi dans ce compartiment, ceci permettant leur activation et par conséquent, la signalisation à l'échelle cellulaire de la présence de cassures. Cependant, ce rapprochement entre les cassures et ces gènes comporte des risques, puisqu'il peut conduire à la formation de réarrangements chromosomiques, tels que les translocations, phénomène à l'origine de cancers.

### PUBLICATION

Chromatin compartmentalization regulates the response to DNA damage

Coline Arnould\*, Vincent Rocher\*, Florian Saur, Aldo S. Bader, Fernando Muzzopappa, Sarah Collins, Emma Lesage, Benjamin Le Bozec, Nadine Puget, Thomas Clouaire, Thomas Mangeat, Raphael Mourad, Nadav Ahituv, Daan Noordermeer, Fabian Erdel, Martin Bushell, Aline Marnef, and Gaëlle Legube, *Nature* 2023

\* Ces auteurs ont apporté une contribution équivalente

Le fait marquant technologique :

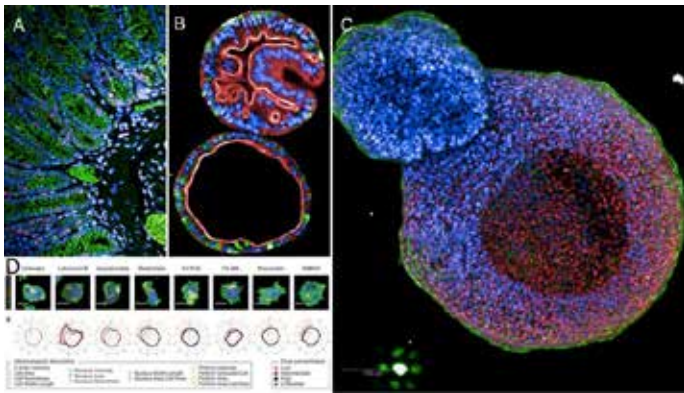
## Intégration d'un microscope confocal à haut débit au sein de TRI : l'Opera Phenix

L'Opera Phenix présent sur la plateforme organoïdes de l'IRSD a été intégré à TRI en 2023. Ce microscope confocal de type *spinning disk* permet l'acquisition d'une grande variété d'échantillons vivant ou fixés (organoïdes, cellules, tissus, bactérie...) sur plaques ou lames de manière complètement automatisée et rapide. Grâce à la présence de 4 caméras, il est possible d'acquérir 4 canaux de fluorescence simultanément (Dapi, vert, rouge et rouge lointain) ainsi que la transmission. Les applications de ce microscope sont très variées : quantification, études morphologiques, tracking, FISH, translocation, calcul de l'index mitotique...

Les modules présents pour l'analyse permettent d'obtenir rapidement et facilement des données d'une grande robustesse.

La plateforme organoïdes met à disposition une pièce de culture pour les utilisateurs qui en aurait besoin.

L'Opera Phenix est accessible à toute la communauté scientifique qu'elle soit publique ou privée en autonomie après formation ou en assistance. Pour toute demande d'information, n'hésitez pas à nous contacter ([astrid.canivet@inserm.fr](mailto:astrid.canivet@inserm.fr); [david.sagnat@inserm.fr](mailto:david.sagnat@inserm.fr)).



A : Cryptes de colon de souris, Noyaux (Dapi), EPCAM (vert), Ki67(rouge) : A Edir, Eq 01, IRSD  
 B : Organoïdes de colon, Noyaux (Dapi), Muc2(vert), Phalloïdine(rouge), D Sagnat, Plateforme Organoïdes, IRSD  
 C : Organoïdes d'épididyme, Noyaux (Dapi) , CD49(vert), Récepteur des androgènes (rouge) G Perez, E Huyghe (DEFE)  
 D : Analyse comparative des effets d'une drogue sur la distribution des granules et l'exocytose dans les cellules NK-92. German et al., 2021, Cell Reports 36

### PUBLICATIONS

- LFA-1 nanoclusters integrate TCR stimulation strength to tune T-cell cytotoxic activity  
Lacouture et al., *Nat Commun.* 2024
- Kinetic measurements of human CD8+ T cell cytotoxic activity in a 384-well plate format  
Lacouture et al., *Methods Cell Biol.* 2023
- Metrics of 2D immunological synapses in human T cells via high-content confocal cell imaging  
Prunier et al., *Methods Cell Biol.* 2023
- Lymphocyte migration and retention properties affected by ibrutinib in chronic lymphocytic leukemia  
Rey-Barroso et al., *Haematologica.* 2023 Jun 29

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



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



## MERCI à tous nos partenaires 2024 pour leurs différents soutiens !

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



Soutien financier...



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



Soutien valorisation...





# Genotoul

GENOPOLE TOULOUSE

## Contact

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

## Site web

<https://www.genotoul.fr>

X @Genotoul



## MEMBRES DU GIS GENOTOUL



INRAE

Inserm



INSA INSTITUT NATIONAL  
DES SCIENCES  
APPLIQUEES  
TOULOUSE

envt ECOLE  
NATIONALE  
D'INGENIEUR  
DES TRONCS  
SCIENTIFIQUES

TOULOUSE  
INP



EUROBIOMED

toulouse  
métropole



Sival LE PAYS DE  
TOULOUSE  
SE DEVELOPPE

Hôpitaux de Toulouse

Université  
de Toulouse

Réalisation : Christelle Gérardin  
Mise en page : Yannick Verkindere  
Photo de couverture : Plateforme Anexplo, Samantha Milia