

biogenouest.org

Le réseau des plates-formes technologiques du Grand Ouest
en SCIENCES DU VIVANT et de L'ENVIRONNEMENT



Biogenouest

MER • AGRO • SANTÉ • BIO-INFORMATIQUE



— 2018

RAPPORT D'ACTIVITÉS

TEMPS FORTS 2018

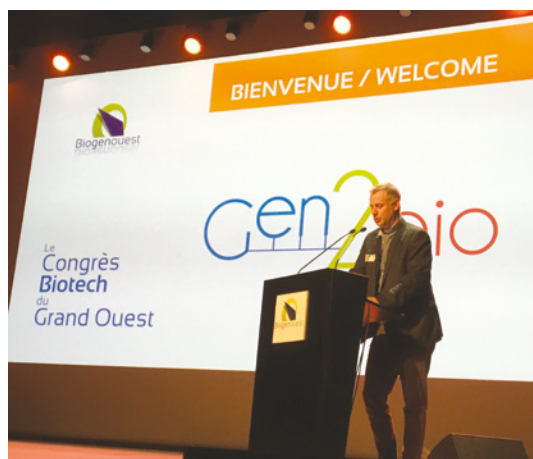
Gen2Bio #11

L'AG un nouvel incontournable

Biogenouest à l'Europe

Projets fédérateurs : EcoSyst, ModaL, Catalymar

Plate-forme #35 : CristalO



Madame, Monsieur, chers Collègues,

2018, une année de plus s'est écoulée, toujours aussi riche, toujours aussi prenante, toujours vouée à l'animation et la coordination des plates-formes. Une nouvelle a d'ailleurs intégré le dispositif : CristalO.

Le réseau Biogenouest compte désormais 35 plates-formes.

Pas moins de trois faits majeurs illustrent l'animation et la communication en 2018 :

Gen2Bio, l'une des plus belles vitrines de Biogenouest, a tenu sa 11ème édition dans le tout nouveau centre de congrès de Rennes, le Couvent des Jacobins. L'occasion pour bon nombre de découvrir ce lieu alliant patrimoine et modernité.

La 2ème édition de l'Assemblée Générale de Biogenouest a eu lieu cette année à La Gacilly. Hormis la visite d'un haut lieu de la biotechnologie, ce fut aussi et surtout l'occasion de saluer le travail consenti par Catherine Boyen pour Biogenouest. Un grand MERCI Catherine.

Au-delà de nos deux régions de prédilection, Biogenouest et la plate-forme GenOuest se sont exportés au VIB à Gent pour participer au CTLS 2018 et y présenter Platform-Manager et les outils développés dans le cadre du projet CeSGO.

Rayonnement inter-régional et bien au-delà.

La coordination s'est bien évidemment poursuivie, notamment dans le cadre des projets fédérateurs. Le projet EcoSyst, visant à l'émergence d'approches pour l'écologie des systèmes est arrivé à son terme et promet de belles perspectives. Le projet MoDaL, pour l'intégration de données hétérogènes, entre dans sa mise en oeuvre. Enfin, le petit dernier, CatalyMar, visera quant à lui à faciliter la découverte de composés marins bioactifs avec une approche transversale et intégrée qui implique plusieurs plates-formes d'axes technologiques différents.

Fédérer, coordonner, innover pour plus d'efficacité.

Ce ne sont là que quelques points forts, que quelques arbres, certes emblématiques, mais qui ne doivent pas cacher la forêt. Je vous invite donc à découvrir dans les pages qui suivent l'ensemble de l'activité de Biogenouest en cette année 2018 et je vous souhaite une agréable lecture.

Christian Diot

Directeur de Biogenouest

Sommaire

COORDINATION ET ANIMATION DU RÉSEAU	4
Organisation et instances de Biogenouest	4
Accompagnement des plates-formes technologiques	6
Formations proposées sur les plates-formes	8
Animation scientifique	9
Platform-Manager	11
Démarche Qualité	12
Service aux entreprises	12
Communication et promotion des plates-formes	13
Gestion et suivi de budget	16
Chiffres clés	18
Contacts	19
AXE GÉNOMIQUE	21
Plate-forme GEH	22
Plate-forme Génomique Nantes	25
Plate-forme Genomer	27
AXE PROTÉOMIQUE	31
Plate-forme Protim	32
Plate-forme IMPACT	34
Plate-forme P2R	36
Plate-forme CristalO	38
AXE EXPLORATION FONCTIONNELLE	41
Plate-forme de Production de vecteurs viraux	42
Plate-forme SynNanoVect	44
Plate-forme LentiVec	46
Plate-forme Transgenèse Xénopes	48
Plate-forme TRIP	50
Plate-forme LGA	52
Plate-forme iPSC Nantes	54
Plate-forme Therassay	56
Plate-forme ImPACcell	59
Plate-forme Biodimar	61
Plate-forme KISSf	63
Plate-forme CHEM-Symbiose	65
Plate-forme Cytocell	67
AXE BIO-IMAGERIE	71
Plate-forme MRic	72
Plate-forme PRISM	74
Plate-forme H2P2	77
Plate-forme MicroPICell	78
Plate-forme Arronax	81
Plate-forme Neurinfo	83
Plate-forme Cytogénétique moléculaire végétale	86
Plate-forme APEX	88
Plate-forme Merimage	91
AXE ANALYSE STRUCTURALE ET MÉTABOLOMIQUE	95
Plate-forme BIBS	96
Plate-forme Corsaire	100
Plate-forme PHENOTIC	104
AXE BIO-INFORMATIQUE	107
Plate-forme GenOuest	108
Plate-forme BiRD	110
Plate-forme ABiMS	112

Coordination et animation du réseau

Biogenouest est le réseau interrégional des plates-formes technologiques en sciences du vivant et de l'environnement dans le Grand Ouest. Il coordonne aujourd'hui 35 plates-formes technologiques ouvertes à l'ensemble de la communauté scientifique. Soutenu par les Régions Bretagne et Pays de la Loire, ainsi que par le GIS IBISA, Biogenouest a pour vocation de développer un environnement technologique de haut niveau dans le domaine des sciences du vivant, à destination de la communauté scientifique, des industriels et des acteurs de l'innovation.

Ses missions et objectifs :

- Permettre l'accès à des plates-formes technologiques de haut niveau ;
- Mutualiser les équipements et les compétences sur les plates-formes, en évitant les redondances ;
- Participer collectivement à l'évolution technologique du Grand Ouest ;
- Diffuser la connaissance par des formations ;
- Contribuer au rayonnement scientifique et au développement économique du Grand Ouest.

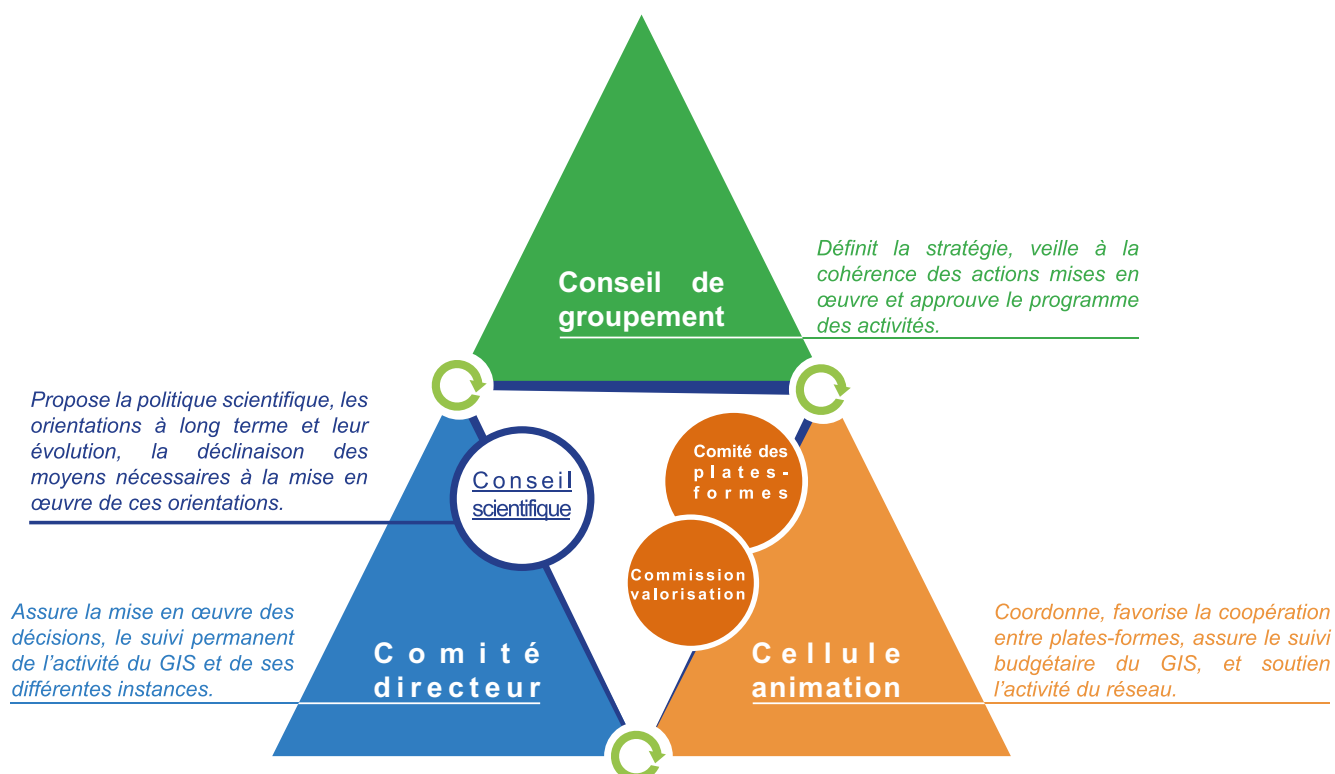


Assemblée Générale du GIS 13/12/2018, La Gacilly | Christian DIOT et Michel RENARD.

Organisation et instances de Biogenouest

Le Groupement d'Intérêt Scientifique (GIS) Biogenouest a été mis en place en novembre 2002. Ses membres fondateurs, signataires de la convention GIS (et aujourd'hui toujours membres) sont l'Anses, le CNRS, l'Ifremer, l'Inra, l'Inria, l'Inserm, l'Université d'Angers, l'Université de Bretagne Occidentale, l'Université de Bretagne Sud, l'Université de Nantes et l'Université de Rennes 1. Deux nouveaux membres ont été intégrés en 2018, l'Université de Bretagne-Loire (UBL) et l'Institut national de recherche en sciences et technologies pour l'environnement et l'agriculture (Irstea). Le GIS compte donc désormais 13 membres.

Pour le bon fonctionnement de Biogenouest, différentes instances ont été mises en place.



Cellule animation

La Cellule animation a pour rôle d'animer et de coordonner Biogenouest. Elle est composée de :

- Christian Diot, directeur de Biogenouest depuis le 1er janvier 2013 ;
- Marilène Vallois, assistante de direction, mise à disposition par l'Inra (depuis le 1er septembre 2004) à hauteur de 0,8 ETP ;
- Jocelyne Le Seyec, responsable de la coordination des plates-formes et de l'animation scientifique, et en charge de la formation depuis 2 ans, mise à disposition par ID2Santé (depuis le 7 janvier 2002) à hauteur de 0,5 ETP ;
- Manuel Sorroche, chargé de communication et d'animation des plates-formes, recruté en CDD depuis le 17 octobre 2016 à temps plein.

En 2018, la Cellule animation s'est réunie les 12 et 26 janvier, 2 et 16 février, 2, 16 et 30 mars, 13 et 27 avril, 18 mai, 1er, 15 et 29 juin, 6 juillet, 31 août, 7, 21 et 28 septembre, 19 octobre, 9 et 23 novembre, et 7 et 21 décembre à Rennes.

Comité directeur

Le Comité directeur est composé de :

- Christian Diot, directeur de Biogenouest ;
- Catherine Boyen et Sophie Conchon, directrices adjointes ;
- Jean-Pierre Renou, vice-président du Conseil scientifique ;
- Anne-Claude Lefebvre, directrice d'ID2Santé.

Le Comité directeur est chargé d'assurer la mise en œuvre des décisions, le suivi permanent et l'animation de l'activité du GIS et de ses différentes instances. En 2018, il s'est réuni les 26 janvier, 22 février, 15 mars, 12 avril, 17 mai, 28 juin, 20 septembre, 11 et 25 octobre, 15 novembre, et 18 décembre à Rennes et en visioconférence.

Fin 2018, Frédéric Partensky succède à Catherine Boyen au Comité directeur.

Conseil scientifique

Le Conseil scientifique est une instance représentative, et équilibrée sur les deux régions, de toutes les composantes appartenant aux établissements membres du GIS BGO. Il rassemble des scientifiques représentant les domaines de recherche Mer, Agro, Santé et Bio-informatique, la valorisation et la formation, et les coordinateurs des axes technologiques. Il est chargé de l'animation scientifique du GIS. Les directeurs des structures fédératives de recherche, UMS ou structures assimilées, les responsables de Centres de recherche et un représentant de la recherche en région Centre sont invités permanents aux réunions du Conseil scientifique.

En 2018, le Conseil scientifique s'est réuni, en visio-conférence sur plusieurs sites (Angers, Brest, Nantes, Rennes, Roscoff) ou en présentiel à Nantes et à Rennes, les 13 février, le 21 juin, le 11 septembre et le 20 novembre. La Cellule animation prépare les réunions du Conseil scientifique, y participe et en fait un compte rendu.

Conseil de groupement

Le Conseil de groupement est composé des représentants des 13 membres du GIS, des présidents des Conseils régionaux de Bretagne et des Pays de la Loire et des Délégués régionaux à la recherche et à la technologie des deux régions. Le directeur du GIS IBISA est invité permanent à ce conseil. Le Conseil de groupement définit la stratégie, veille à la cohérence des actions mises en œuvre et approuve le programme des activités du GIS. Patrick Herpin (Inra) a laissé la présidence du GIS à Daniel Boujard (CNRS) en mai 2018.

Le Conseil de groupement s'est réuni le 25 mai et le 27 novembre 2018 à Rennes. Un compte rendu est réalisé pour chaque conseil de groupement.

Comité des plates-formes

Le Comité des plates-formes, présidé par le directeur de Biogenouest et animé par la responsable de la coordination des plates-formes et de l'animation scientifique, réunit l'ensemble des responsables des plates-formes technologiques de Biogenouest.

Son rôle est de favoriser la mutualisation et la coordination des activités des différentes plates-formes (règles de travail, modalités d'organisation, démarche qualité, gestion des accès aux plates-formes, etc.). Il propose au Conseil scientifique les éléments de cohérence d'une politique commune tout en tenant compte des spécificités de chaque plate-forme.

En 2018, le Comité des plates-formes s'est réuni le 30 janvier à Rennes, le 19 avril à Nantes et le 23 octobre à Rennes. Lors de ces réunions, il s'agissait d'échanger sur :

- L'implication des plates-formes dans les Infrastructures de Recherche nationales
- Les indicateurs de suivi d'activité des plates-formes
- Le rapport d'activités des plates-formes
- Les demandes de financement IBISA et Régions
- Les besoins des plates-formes en termes de démarche qualité
- Le plan d'actions Valorisation
- Les formations proposées par les plates-formes
- Les journées d'animation des axes
- La communication : le nouveau site internet à construire, Gen2Bio et les congrès organisés par les plates-formes

La Cellule animation prépare et anime les réunions du Comité des plates-formes, et en fait un compte rendu.

Coordination entre Biogenouest et l'UBL

La ComUE UBL, établissement de coordination entre universités et établissements sur les deux régions, est devenue membre signataire du GIS Biogenouest en 2018, venant ainsi conclure les termes de la coordination entre nos deux structures.

En 2018, une personne de la mission recherche de l'UBL a participé aux réunions de la Cellule animation, Marie Moriset dans un premier temps, puis Myriam Belloir jusque fin 2018.

Accompagnement des plates-formes technologiques

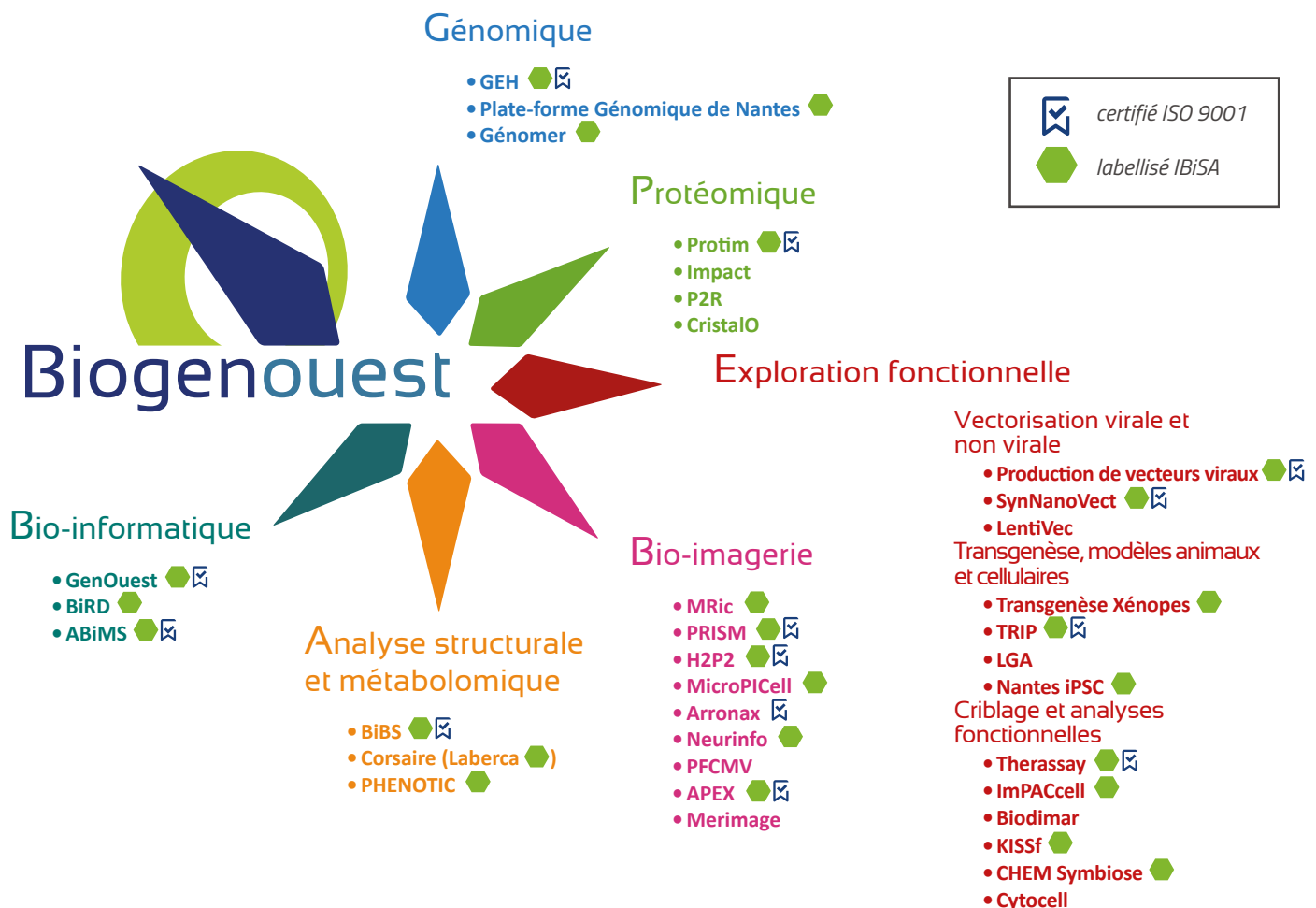
Une plate-forme technologique est constituée de moyens technologiques et humains, regroupés ou en réseau, ouverts aux communautés scientifiques régionales, nationales et européennes, qu'elles soient publiques ou privées. Les critères essentiels à la reconnaissance d'une plate-forme par Biogenouest portent sur l'ouverture, l'originalité et l'innovation (développement technologique) et la formation.

Six grands axes technologiques sont définis dans Biogenouest, chacun pouvant comporter plusieurs plates-formes et/ou plusieurs implantations.

Intégration de nouvelles plates-formes dans Biogenouest

En 2018, la plate-forme « Cristallographie » (aujourd'hui nommée CristalO) de la Station Biologique de Roscoff a fait une demande d'intégration à Biogenouest. La Cellule animation a accompagné les responsables de cette plate-forme dans leur démarche d'intégration, avec l'organisation de plusieurs réunions d'échanges sur site. La Cellule animation les a également informés des procédures, des droits et devoirs liés à l'intégration dans Biogenouest et les a aidés à constituer leur dossier. Après décision par le Comité directeur, une visite sur site par un Comité d'experts a été programmée le 25 juin 2018 par la Cellule animation pour évaluer la capacité de la plate-forme à répondre aux critères définis par Biogenouest : originalité et/ou développement technologique, ouverture à l'extérieur (laboratoires de recherche et entreprises), et formations menées par la plate-forme à destination des utilisateurs et des doctorants. Suite à un avis favorable du comité d'experts, la plate-forme a ensuite été présentée par son responsable scientifique devant le Conseil scientifique le 20 novembre 2018. Ce dernier a émis un avis favorable à l'intégration de la plate-forme dans l'axe Protéomique. L'intégration a finalement été décidée par le Conseil de groupement le 27 novembre 2018.

Depuis fin 2018, **Biogenouest compte désormais 35 plates-formes technologiques.**



Suivi des plates-formes

Pour faire face à l'éclatement géographique et à la multiplicité des tutelles, une organisation cohérente et opérationnelle autour des plates-formes a été mise en place : en premier lieu la Cellule animation qui apporte son soutien à l'ensemble des plates-formes, ainsi qu'aux personnels dédiés à ces plates-formes. Dans l'objectif d'accompagner et de soutenir les responsables des plates-formes, hormis les entretiens téléphoniques et les échanges par e-mail, des visites sont réalisées sur site par la responsable de l'animation, de la coordination et de la formation au sein de la Cellule animation.

Des Comités d'animation ont également été constitués pour chacun des six axes. Ils ont pour mission d'assurer la mise en place et le développement des outils et des compétences dans le secteur technologique qui leur est propre. La responsable de l'animation, de la coordination participe aux réunions des Comités d'animation des 6 axes technologiques (réflexion prospective, demandes budgétaires, structuration des axes, etc.). En 2018, l'Axe Génomique s'est réuni le 18 avril, l'Axe Protéomique le 29 mars, l'Axe Exploration fonctionnelle le 17 avril, l'Axe Bio-imagerie le 3 avril, l'Axe Analyse structurale et métabolomique le 24 avril et l'Axe Bio-informatique le 19 avril.

En ce qui concerne les financements des plates-formes, la Cellule animation aide les responsables de plates-formes pour leurs demandes faites auprès d'IBiSA et auprès des deux Régions.

Diagnostic approfondi des plates-formes

Construit sur la base des indicateurs, tant quantitatifs que qualitatifs, transmis par les plates-formes à Biogenouest dans le cadre du bilan annuel d'activité, un diagnostic est réalisé mettant en lumière les points forts, faiblesses, menaces et opportunités de chacune des plates-formes.

Le fichier regroupant tous les indicateurs par plate-forme et par année sur plusieurs années, depuis la mise en place du dossier annuel en ligne, est tenu à jour par la Cellule animation. Le Comité directeur et la Cellule animation ont analysé toutes les plates-formes en 2018.

Reconnaissance nationale : labellisation des plates-formes par IBiSA

Le GIS IBiSA coordonne la politique nationale de labellisation et de soutien aux plates-formes et infrastructures en Sciences du vivant. Biogenouest est la structure en interaction avec le GIS IBiSA pour les régions Bretagne et Pays de la Loire.



Pour Biogenouest, 23 plates-formes avaient jusqu'à présent été labellisées IBiSA, et ont donc une envergure nationale :

- Identification et Caractérisation de protéines à haut débit en 2008 (devenue Protim) ;
- Vecteurs viraux pré-cliniques en 2008 ;
- SynNanoVect en 2008 ;
- Transgenèse Xénopes en 2008 ;
- TRIP en 2008 ;
- Therassay en 2008 ;
- MRic en 2009 ;
- Biogenouest Génomique en 2009 : labellisation commune aux 3 plates-formes de génomique ;
- En 2009 labellisation commune aux 3 plates-formes de bio-informatique sous le nom de ReNaBI Grand Ouest en 2010 ;
- BIBS en 2010 ;
- PRISM en 2011 ;
- ImPACcell en 2011 ;
- CHEM-Symbiose en 2012 ;
- KISSf en 2013 ;
- H2P2 en 2014 ;
- APEX en 2014 ;
- iPSC en 2016 ;
- Neurinfo en 2016 ;
- Corsaire-Laberca en 2017.

Concernant l'appel d'offres IBiSA 2018, les plates-formes suivantes et déjà labellisées ont déposé un dossier : Biogenouest Génomique, Transgenèse Xénopes, Therassay, ImPACcell, CHEM-Symbiose et BIBS. Deux plates-formes non encore labellisées IBiSA ont également déposé un dossier : MicroPICell et Phenotic. Elles ont eu la visite d'un ou deux membres du conseil scientifique d'IBiSA en juillet et en septembre. Les deux plates-formes Phenotic et MicroPICell ont reçu un financement sur cet appel d'offres et ont ainsi été labellisées en 2018.

Fin 2018, ce sont donc **25 plates-formes de Biogenouest qui sont labellisées par IBiSA.**

La Cellule animation apporte son soutien et ses conseils aux responsables de plates-formes pour les campagnes de labellisation et les réponses à l'appel d'offres annuel plateformes IBiSA, et participe aussi aux visites sur sites des membres du conseil scientifique d'IBiSA.

Implication dans les infrastructures nationales et européennes

Il est essentiel que les plates-formes de Biogenouest se positionnent au mieux dans les infrastructures de recherche nationales.

Le Comité directeur et la Cellule animation de Biogenouest, en lien avec les régions et les DRRT, ont entamé dès 2016 des réflexions pour préparer le 3ème Programme d'investissements d'avenir (PIA3) sur les objets structurants. Les discussions ont porté et portent encore sur différents objectifs de reconnaissance :

- Reconnaissance nationale par la labellisation IBI SA, qui reste un objectif important pour les plates-formes de Biogenouest, et à travers les Infrastructures nationales de recherche inscrites sur la feuille de route ;
- Reconnaissance européenne avec la feuille de route ESFRI (European Strategy Forum on Research Infrastructures).

Des actions avaient déjà été promues par Biogenouest il y a quelques années, comme le regroupement des plates-formes GenOuest, BiRD et ABIMS au sein de l'IFB-Grand Ouest.

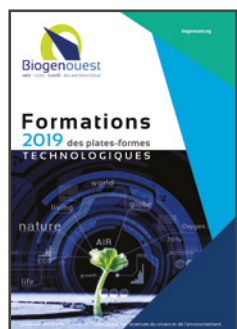
Plus récemment, les plates-formes PRISM et GEH ont œuvré, en lien avec Biogenouest, pour intégrer l'infrastructure ANAEE.

De même, Biogenouest a accompagné la candidature du nœud Bretagne-Loire dans FBI (regroupement des plates-formes MRic, H2P2, MicroPICell et APEX).

En 2018, Biogenouest s'est fortement impliqué dans la remontée des compétences et équipements en imagerie *in vivo* du Grand Ouest auprès du coordinateur de l'infrastructure France Life Imaging (FLI). L'objectif est de faire apparaître dans le projet FLI-2 une organisation (nœud grand Ouest) intégrant les plates-formes d'imagerie *in vivo* de Biogenouest, à savoir PRISM, Neurinfo et Arronax (projet CIMA : Centre d'Imagerie Multimodale Appliquée). De nombreux échanges ont eu lieu sur l'année 2018 entre Biogenouest et le coordinateur de FLI, des besoins en équipements d'imagerie ont également été remontés pour le futur « nœud grand Ouest » imaginé.

Enfin, la plate-forme KISSf est partenaire d'une nouvelle Infrastructure de recherche ChemBioFrance.

La Cellule animation continue de promouvoir auprès des responsables de plates-formes de Biogenouest leur rapprochement et/ou intégration dans les infrastructures de recherche de la Feuille de route nationale.



Formations proposées sur les plates-formes

Depuis plusieurs années, Biogenouest apporte son soutien aux actions de formations dispensées par les plates-formes. Par l'organisation de formations spécifiques sur les plates-formes, Biogenouest permet aux participants de remédier à une méconnaissance de certaines techniques, d'offrir un accès à des outils technologiques de pointe et de mieux préparer les chercheurs à la pratique de ces technologies.

En 2018, après un recensement des formations par les plates-formes de Biogenouest, la Cellule animation a réalisé un catalogue des offres, l'a diffusé aux écoles doctorales et l'a également mis en ligne. **Ce sont 40 formations qui ont été dispensées en 2018 par 19 plates-formes :**

Protéomique :

- Protim / Imagerie par Spectrométrie de Masse MALDI
- Protim / Analyses Protéomiques par Spectrométrie de Masse
- Impact / Formation à l'étude des interactions moléculaires
- P2R / Formation aux techniques de purification des protéines par chromatographie liquide

Exploration fonctionnelle :

- Transgenèse Xénopes / Formation Expérimentation Animale
- Transgenèse Xénopes / Formation aquacole
- TRIP / Formation à la Transgenèse
- LGA / Formations chirurgicales en coelioscopie, laparoscopie, endoscopie sur modèle porcin
- iPSC / Formation à l'utilisation des iPSC
- Therassay / Plate-forme d'exploration fonctionnelle sur le petit animal
- Cytocell / Formation à la cytométrie de flux et à l'analyse des données

Bio-imagerie :

- MRic / Microscopie photonique en Biologie
- MRic / ANF Photo-manipulation en microscopie photonique appliquée à la biologie
- MRic / Analyse d'images de microscopie optique
- MRic / Cryo-tomographie électronique de spécimens vitrifiés en films minces

- PRISM / L'Imagerie par Résonance Magnétique
- PRISM / Relaxation et diffusion par RMN appliquées aux produits agro-alimentaires
- APEX & MicroPICell / Histologie, bio-imagerie à fluorescence, vidéomicroscopie et microdissection laser
- PFCMV / Cytogénétique moléculaire chez les plantes

Analyse structurale et métabolomique :

- BiBS / Caractérisation structurale d'un objet biologique à différentes échelles
- Corsaire-LABERCA / Introduction à la métabolomique
- Corsaire-CRMPO / Spectrométrie de masse : Initiation au pilotage des spectromètres de masse
- Corsaire-CRMPO / Spectrométrie de masse : Pratique avancée : optimisation, traitement et interprétation
- Corsaire-CRMPO / Spectrométrie de masse : Formation à façon
- Corsaire-CRMPO / Résonance Magnétique Nucléaire : Prise en main de la RMN
- Corsaire-CRMPO / Résonance Magnétique Nucléaire : Pratique avancée de la RMN : optimisation, traitement et interprétation
- Corsaire-CRMPO / Résonance Magnétique Nucléaire : Formation à façon

Bio-informatique :

- GenOuest / Initiation à l'assemblage de génome
- GenOuest / Initiation à l'environnement CeSGO
- GenOuest / Plan de gestion des données scientifiques
- BiRD / Initiation au langage de programmation R
- BiRD / Introduction à l'environnement Linux
- BiRD / Initiation à l'Analyse des données RNAseq sous l'environnement Galaxy
- ABiMS / Utilisation du cluster de calcul
- ABiMS / Galaxy - Initiation
- ABiMS / Linux - Initiation
- ABiMS / Linux - Avancé
- ABiMS / R - Initiation
- ABiMS / R - Avancé
- ABiMS / Analyse RNAseq sous Galaxy

En 2018, la Cellule animation a également réalisé le recensement des formations par les plates-formes pour le catalogue 2019. Il regroupera 54 formations dispensées par 22 plates-formes différentes.

Animation scientifique

Les projets fédérateurs

Biogenouest met à disposition les moyens technologiques et les compétences pour accompagner les équipes dans leur visée d'excellence. Il encourage les collaborations, et incite à participer à des projets européens et internationaux. Dans cet objectif, Biogenouest incite les chercheurs à mettre en place des animations scientifiques dans le cadre de projets fédérateurs.

Un projet fédérateur a un caractère transversal, innovant, original et « différenciant » et émergent. Il met en avant les atouts et les compétences du Grand Ouest. D'une durée de 2 ans maximum, il est porté par au moins un scientifique et nécessite le recrutement d'une personne pour son animation/coordination. Il doit déboucher sur des opportunités de financements ultérieurs (ANR, Europe...).

Projet Ecosyst

En 2018, la Cellule animation a accompagné les acteurs du projet fédérateur inter-régional Ecosyst, démarré en 2016, et a organisé des réunions d'échange avec le coordinateur Philippe Vandenkoornhuyse et l'animatrice du projet, Marie Chevallier.

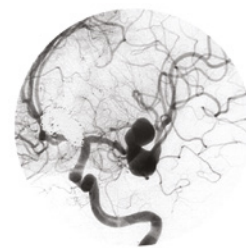
EcoSyst visait à faire émerger l'Ecologie des Systèmes au niveau du grand Ouest et à valoriser les compétences en écologie, environnement, modélisation, bio-informatique et biologie des systèmes et leurs applications sur des espèces d'intérêt. Le projet touche aussi bien les domaines de la biologie marine, de l'agro, de la santé et de l'écologie/environnement. L'enjeu est de rassembler différents types de données et d'approches pour comprendre ce qui se passe dans un habitat, de travailler avec des réseaux à chaque niveau d'échelle différent (moléculaire, cellulaire, individu, population/communauté, écosystème, biosphère).

Afin de permettre la mise en visibilité du projet Ecosyst, une déclinaison de supports a été réalisée (logo, kakemono, univers graphique, éléments de langages...) avec l'aide de la Cellule animation. Ces éléments ont fait l'objet d'une mise en avant particulière lors de l'édition 2018 du congrès Gen2Bio. Deux journées ont été organisées entre 2017 et 2018, l'ensemble des restitutions est disponible sur le site de Biogenouest (présentation SlideShare, Vidéo Inria...). Une page dédiée de l'annuaire des plates-formes a également été composée pour ce projet fédérateur.

Le projet Ecosyst s'est terminé en 2018.

Projet MoDaL« Multiscale Data Links »

Les recherches explorant le domaine du vivant sont confrontées de manière croissante au besoin de devoir lier des données de phénotypage et de génotypage. Ces données de génomique et d'imagerie *in vitro*, *in vivo* sont aujourd'hui pour la plupart exploitées "en silos", c'est-à-dire sans moyen de pouvoir réaliser des analyses fines sur leurs complémentarités. Malgré les initiatives de mutualisation et de standardisation au travers de grandes infrastructures de recherche (FLI, FBI, IFB), y compris entre les instituts de recherche INSERM, CNRS, INRIA et les Universités, il est aujourd'hui très difficile d'envisager une exploitation algorithmique et statistique conjointe de ces diverses sources de données. En s'appuyant sur un cas d'usage réel et d'envergure nationale en santé (ICAN, IntraCranial ANeurysms), le projet fédérateur MoDaL (Multiscale Data Links) vise à décloisonner les ressources dédiées à l'imagerie et à la génétique. MoDaL s'articulera autour de i) l'établissement d'un état des lieux des acteurs et des infrastructures disponibles à l'échelle de l'inter-région, ii) la proposition de démonstrateurs technologiques mettant en jeu des problématiques soulevées par ICAN et adressant la gestion, l'analyse et la réutilisation de données multi-infrastructures (imagerie *in vivo*, *in vitro*, génomique). L'animation scientifique et technologique sur cette thématique porteuse sera l'occasion de développer de nouvelles collaborations en numérique-biologie-santé, et de fédérer une communauté plus large d'acteurs (végétal, mer) faisant face aux défis de la diversité des masses de données scientifiques multi-échelles.



Le projet MoDaL a démarré fin 2018.

Projet en émergence : CatalyMar

En 2018, la Cellule animation a aussi accompagné le dépôt d'un nouveau projet fédérateur en réponse à l'appel d'offres lancé par Biogenouest : le projet CatalyMar qui vise à catalyser la mise en évidence de nouveaux produits naturels marins bioactifs autour de l'étude des micromycètes.

Dans le cadre de ce projet fédérateur, un groupe de travail sur le thème de la valorisation des organismes marins sera constitué autour de 9 plates-formes du réseau Biogenouest appartenant à des axes différents : Analyse structurale et métabolique (ThalassOMICS-Corsaire), Protéomique (Impact), Exploration fonctionnelle (Biodimar, KISSf, ImpACcell, Therassay), Bio-imagerie (PRISM) et Bio-informatique (ABiMS et GenOuest). Ce projet inter-plates-formes sera un lieu d'échanges et de réflexions pour la mise en place de stratégies innovantes adaptées à la bioprospection marine. L'animation sera axée plus spécifiquement dans le cadre du présent appel sur la valorisation d'une ressource, les micromycètes marins, une ressource encore sous-exploitée. Cette preuve de concept permettra de mettre en interaction des partenaires académiques, privés et des acteurs du monde socio-économique afin de créer un pipeline de valorisation adaptable par la suite à de multiples ressources marines. Elle permettra également d'utiliser l'environnement CeSGO développé par GenOuest, un environnement virtuel de recherche dédié aux communautés des sciences de la vie incluant désormais la brique Platform-Manager, outil de gestion des plates-formes développé dans le cadre de Biogenouest.

La ressource marine « preuve de concept » provient de la plate-forme ThalassOMICS et sera à disposition des plates-formes partenaires. Des extraits bruts, semi-purifiés et molécules purifiées de micromycètes marins seront criblés de façon à déterminer des potentiels hits/touches d'intérêt en thérapie humaine et/ou dans le contrôle des biofilms. Le projet CatalyMar permettra aux plates-formes associées de créer une synergie unique en matière de compétences scientifiques et technologiques, afin de caractériser l'activité d'une molécule, mais également d'approfondir les mécanismes d'action des « touches » moléculaires de criblages (hits).

Dans le cadre de ce réseau CatalyMar, une réflexion sera également menée sur la nécessité de construire et de rendre disponible pour du criblage, une extractothèque marine d'ampleur interrégionale. Il faudra la construire et la structurer en tenant en compte ce qui a été fait au niveau national via la chimiothèque nationale ou encore l'extractothèque centrée sur les ressources naturelles terrestres.

Après une présentation en Conseil scientifique du projet le 11 septembre 2018, le projet a été retenu pour une proposition de financement par les 2 régions Bretagne et Pays de la Loire en 2019.

Journées scientifiques des plates-formes

Avec l'aide de la Cellule animation, les plates-formes de Biogenouest organisent régulièrement des journées scientifiques ouvertes à l'ensemble de la communauté scientifique de l'Ouest :

- Journée scientifique de l'Axe Bio-imagerie autour de la Microscopie électronique le 9 février 2018 à Rennes ;
- Journée scientifique « Le Vivant en images » organisée par les Axes Bio-imagerie et Analyse Structurale et Métabolomique le 20 septembre 2018 à Nantes ;
- Formation « Initiation à l'environnement Galaxy-Workflow4Metabolomics » proposée par les plates-formes Corsaire et ABiMS de Biogenouest le 15 juin 2018 à Roscoff ;



Journée Scientifique, 17 déc. 2018, Rennes | Agnès PAQUET

- Inauguration du laboratoire commun BioTechAlg entre la plate-forme Biodimar et l'entreprise GreenSea le 26 octobre 2018 à Brest ;
- Journée « Les vecteurs : pour qui ? pour quoi faire ? Exemples d'applications » organisée par l'Axe Exploration Fonctionnelle le 8 novembre 2018 à Nantes ;
- Inauguration de la nouvelle IRM de la plate-forme Neurinfo le 27 novembre 2018 à Rennes ;
- Journée scientifique sur le thème du « Single cell » organisée par les axes Génomique et Bio-informatique le 17 décembre 2018 à Rennes.

Les plates-formes peuvent bénéficier d'un soutien de la Cellule animation en communication et dans l'organisation de ces actions d'animation : financement, supports documentaires, logistique, badges, etc.

Les plates-formes de Biogenouest participent également annuellement à Gen2Bio, les rencontres Biotech organisées par Biogenouest (voir plus loin).

Organisation de congrès/colloques

Biogenouest subventionne l'organisation de congrès par les plates-formes, à raison de 4 par an et à hauteur de 1500 € chacun. Pour rappel, les critères de sélection sont les suivants :

1. Le congrès devra avoir à minima une dimension nationale ;
2. Le congrès devra traiter d'une technologie développée par une plate-forme de Biogenouest, et être organisé par une plate-forme de Biogenouest (ou au moins, impliquer une plate-forme de Biogenouest dans son comité d'organisation).

Pour 2018, le Comité directeur a sélectionné 4 congrès (tableau ci-après) sur les 8 demandes reçues.

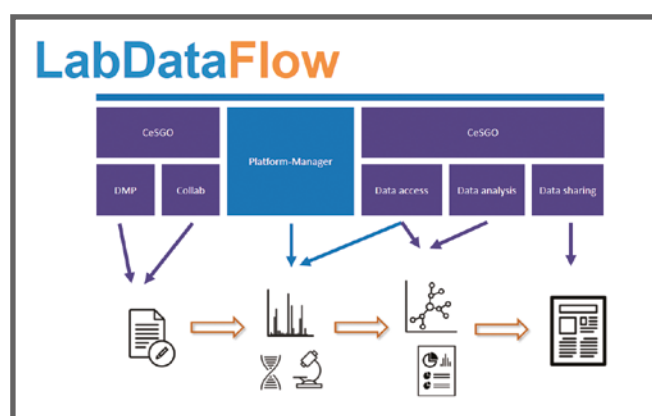
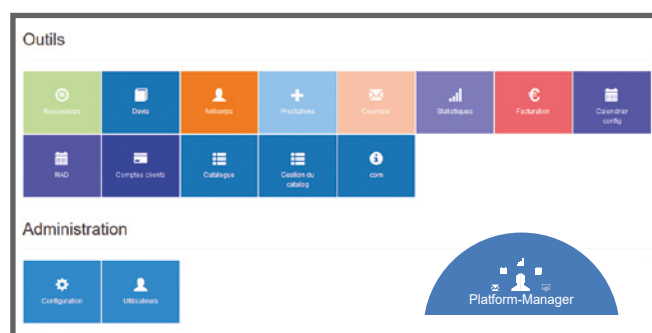
Congrès 2018	Porteur	Organisateur	Date	Lieu
EUROMAR 2018 - European Magnetic Resonance Meeting	Université de Nantes	Corsaire-CEISAM	1-5/07/2018	Nantes
21th Crucifer Genetics Conference - BRASSICA 2018	Inra	IGEPP	1-4/07/2018	Saint-Malo
Sfécologie 2018 - International conference on Ecological Sciences	DR17 CNRS	UMR6553 EcoBio	22-25/10/2018	Rennes
Journée dédiée à la microscopie haute résolution	APEX UMR 703 Inra/Oniris	APEX et MicroPICell	6/13/2018	Nantes

Platform-Manager : un outil développé par et pour les plates-formes

Depuis quelques années, Biogenouest a pris une part importante dans le développement d'un outil de gestion des plates-formes : Platform-Manager. Platform-Manager est une application web qui permet de faciliter la gestion d'une plate-forme en proposant diverses fonctionnalités : gestion des ressources mises à disposition, réservation des équipements, suivi des activités, gestion des stocks de consommables, gestion des comptes clients, facturation des prestations et établissement de statistiques d'utilisation...

Platform-Manager a été développé en partant des besoins des responsables de plates-formes, et en se voulant simple d'utilisation, par tout type de personnel. Platform-Manager permet d'accroître la qualité de service et la performance des plates-formes en déchargeant les personnels de certaines tâches de gestion chronophages. Cet outil contribue également à professionnaliser les activités des plates-formes en structurant le flux des échantillons et en automatisant les tâches de réservation et de facturation de l'utilisation des ressources. L'interface utilisateur de l'outil offre le multilinguisme et permet ainsi aux personnels techniques des plates-formes d'utiliser une interface en français.

Depuis mai 2018, l'outil a été installé sur la plate-forme GenOuest (<https://pfm.genouest.org>). L'ambition de cette migration est triple : 1) assurer la pérennité de l'outil au sein d'une plate-forme de bio-informatique, 2) mettre en



place de nouvelles méthodes de développement reposant sur les usages de la communauté open-source et surtout 3) repartir, si des ressources en développement peuvent être trouvées, pour un nouveau cycle de développement en intégrant les retours des différentes communautés utilisatrices.

Héberger Platform-manager sur la plate-forme GenOuest permet aussi de l'intégrer au sein d'un pipeline avec le projet CeSGO, qui propose un environnement complet pour la collaboration et la gestion des projets scientifiques et des données et avec le projet BioDataRing, qui met en place une infrastructure de transfert de données entre les 3 plates-formes de bio-informatique de Biogenouest et qui à terme pourra être étendu à l'ensemble des plates-formes technologiques du réseau Biogenouest.

Actuellement, Platform-Manager est utilisé par une vingtaine de plates-formes en Sciences du vivant en Bretagne et Pays de la Loire. Des plates-formes externes au périmètre (thématique et géographique) commencent également à tester l'outil.

La Cellule animation accompagne plus particulièrement le développement de cet outil Platform-Manager sur l'aspect « Valorisation » et sur la pérennité de l'outil, avec la mise en place d'un modèle économique. En 2018, différentes réunions ont été réalisées afin de murir la réflexion. Des contacts avec la SATT Ouest Valorisation, avec l'UBL, avec l'Université de Rennes 1 et avec IBISA ont également été pris.



CTLS juillet 2018, Ghent (Belgique) | Christian DIOT



Démarche Qualité

Affirmant une volonté d'excellence, de transparence et d'innovation vis-à-vis de la société et de l'ensemble de ses partenaires publics ou privés, Biogenouest s'est engagé de longue date dans une démarche Qualité.

Suite au départ le 31 janvier 2016 de Véronique Blin, ingénieur qualité à Biogenouest, le Conseil Régional des Pays de la Loire avait décidé de ne pas procéder à un nouveau recrutement sur ce poste avant l'intégration de Biogenouest dans l'UBL. Cette décision a mis en péril les actions prévues et entraîne un déséquilibre sur le financement des postes transversaux au sein de la Cellule animation entre la Région Bretagne – financeur du poste de Chargé de communication – et la Région Pays de la Loire – financeur du poste d'Ingénieur Qualité.

Aujourd'hui, **13 des 35 plates-formes de Biogenouest sont certifiées ISO 9001**. Cette démarche qualité doit être poursuivie. Afin de redémarrer l'animation qualité au sein du réseau et auprès des plates-formes, la région Pays de la Loire a accepté de financer à nouveau dès 2018 un CDD à temps plein sur les plates-formes de Biogenouest. En 2018, 2 campagnes de recrutement ont eu lieu, mais les candidats ayant répondu n'avaient malheureusement pas toutes les compétences requises et souhaitées par la Cellule animation rendant le recrutement infructueux.

Services aux entreprises

Les plates-formes de Biogenouest sont ouvertes aux entreprises et mettent à leur disposition leur expertise et savoir-faire. Elles ont conclu des partenariats commerciaux, collaboré ou réalisé des prestations pour un grand nombre d'entreprises des domaines agronomique, agro-alimentaire, cosmétique, pharmaceutique, santé, STIC, environnement, etc. Au total, **plus de 175 entreprises différentes ont été ou sont en lien avec les plates-formes de Biogenouest :**

ABC consulting, Abliance, Active Beauty, Activen SA, Adisseo, Adocia, Affilogic, Agrauxine, Agro Innovation International, Agrotec, Alvéole, ARD, Ardagh, Arexhor, Asklepios Biopharmaceutical, AstraZeneca, Atlab Pharma, Atlanbio, Atlanchim Pharma, Atlanthera, Atlantic Bone Screen, Avril, Axonics, BASF, BASF Beauty Creation, BCF Life Sciences, Bioaccess, Bioarmor, Bioaxial, Biofortis, Biogemma, Biopredic International, Biorun, Biospringer, Biotechmarine, Biotrial, Bonduelle, C.Ris Pharma, Cabinet Vétérinaire, Capsulae, Cargill, CATE, CCPA, CellGenix, CEVA Santé animale, Clarins, Clean Cells, CNIEL, Codif International, Coopearl Arc-Atlantique, Danone, DBV technologies, Diana Food, Diana Pet Food, Diana SPF, Digma Médical, DSM nutritional product, Easy Chelators, Effimune, EFS Nantes, Enancio, Epidrugs Discovery, Epsilon Chimie, Esprit d'Ethique, Eukarys, Eurofins, Eurosafe, Exclone, Extrasynthese, FishPass, Genethon, Genomic Expression, genOway, Germicopa, GlaxoSmithKline, Global Nutrition Internat, Goëmar, GreenSea, Groupe Galapagos, Groupement des producteurs de Gelée Royale, HCS Pharma, Hemarina, HiQScreen, Histalim, HM-Clause, Horiba, HPE ingredients, HTL, IFFSTAR, IFPC, In-Cell-Art, InFlectis BioScience Nantes, Istem, ITB, ITEIPMAI, Janssen, Jymsea, Korilog, L'Abeille, LaboStark, Lactalis, Lactips, Laita, Les Fromageries Bel, Limagrain, Lonza/Amara, LSDH, MaaT Pharma, Maitre laitier, ManRos Therapeutics, Marie SAS, Matriscience, Mc Cormick Ducros, Mecatherm, Medday Pharmaceuticals, Microbs, Microsept, Miltenyi Biotec, Mixscience, Mom Group, Mondelez, Myelomax, Nat'Inov, Naturex, Neovacs, Nikon, NorFeed, Novartis,



ED Biologie Santé, 12 décembre 2018, Rennes | Jocelyne LE SEYEC

OGD2 Pharma, Olmix, Open Monoclonal Technology, Orivo, OSE Immunotherapeutics, Osmobio, Papèteries Emin-Leydier, Pierre Fabre, Pierre Fabre Dermo-Cosmétique, Pilège, Polymaris Biotechnology, Polytheragene, Profile Hit, ProtNeteomix, Qiagen, Ribological, Rosen Group (Allemagne), Roullier, Sanofi, Sederma, Servier, Setalg, SLK, Société SOLINA (MeatyL@b), SOCOTEC, Soliance (Givaudan), Sordalab, Stem cell technologies, Surfactis, Synkrosystem, Synovo, Tenebio, TeneoBIO, Thermo Fisher, Timac Agro, Transgène, Triballat, Triballat-Nutrinov, Trophos/Roche, Valrhona, Vegenov, Vegextra, Viroscan3D, Waters, Xenothera, Yslab, Zeiss

Communication et promotion des plates-formes

Les actions de communication visent à promouvoir l'activité des plates-formes de Biogenouest auprès des différentes cibles que sont la communauté scientifique académique et industrielle et les institutions.

Gestion des contenus en ligne

Site internet et réseaux sociaux

Ces deux dernières années, la communication de Biogenouest a pris beaucoup d'ampleur dans sa dimension digitale. Ainsi, un des principaux outils de communication de Biogenouest est son site internet avec un annuaire complet des plates-formes et des unités de recherche partenaires, et les actualités du réseau des plates-formes qui y font l'objet d'articles réguliers.

Une stratégie de transformation digitale de la communication du réseau des plates-formes a été mise en application en 2018, exprimée au travers de différents supports tels que l'annuaire, la newsletter, ou les réseaux sociaux. Cette dynamique a été traduite dans un cahier des charges pour la refonte du site web du réseau. L'évolution technique de l'interface actuelle de gestion du site (CMS Drupal 6) est devenue impérative, celle-ci est en effet obsolète depuis 2016 et n'est plus mise à jour. Avec cette refonte engagée au second semestre 2018, Biogenouest.org pourra donc devenir parfaitement conforme aux standards du web dans une perspective 2020. C'est aussi le bon moment pour accélérer la coordination des interfaces digitales du réseau : réseaux sociaux, Platform-Manager, CeSGO, intranet, Gestion Electronique de Document (GED)...

Dans le viseur c'est bien une montée en compétence du site qui peut être attendue avec plus et mieux sur www.biogenouest.org : portée internationale, valorisation de l'offre des plates-formes, un outil multicanal...

Avant d'être soumis à consultation, le cahier des charges a été enrichi par la contribution des plates-formes lors du Comité des plates-formes du 19 avril. A travers un atelier impliquant les représentants des plates-formes, des objectifs, des cibles et des choix stratégiques ont été déterminés. C'est aussi lors de ce comité qu'un groupe de travail a été constitué pour suivre et contribuer avec le prestataire retenu à la construction du site.

Une consultation lancée en mai-juin 2018 a abouti à la sélection d'un prestataire, l'agence ICILABA Création, pour accompagner le projet. Au cours du dernier trimestre 2018, 6 ateliers animés par ICILABA ont permis de recueillir les attentes et les besoins de 3 groupes distincts :

- Groupe de travail : des personnels des plates-formes volontaires (10 personnes) ;
- Groupe projet : les membres de la Cellule animation (4 personnes) ;
- Groupes cibles : des partenaires académiques et privés (24 personnes).

Newsletter

La newsletter de Biogenouest a pour vocation le partage de l'information avec l'ensemble de la communauté Biogenouest et regroupe toutes les actualités du réseau sous quatre rubriques principales : « A la Une », « Plates-formes », « Emploi » et « Agenda ». Cette newsletter est diffusée régulièrement au réseau. Adressée à une communauté d'environ 2300 personnes, elle est depuis 2017 accessible en design réactif (responsive design).

Sur la base du même outil en ligne, Mailjet, et de l'accompagnement technique du chargé de communication, l'animatrice de l'Axe Analyse Structurale et Métabolomique et la plate-forme Génomique Environnementale et Humaine éditent leur propre newsletter.

Gestion des contenus imprimés

Annuaire des plates-formes

Un nouvel annuaire imprimé des plates-formes technologiques de Biogenouest a été édité au premier trimestre 2018. Cet annuaire permet de retrouver facilement la technologie que l'on recherche grâce à un système de mots clés. Afin d'élargir la cible touchée par les documents de Biogenouest, ce document est bilingue (français/anglais) et peut ainsi être diffusé sur des événements européens par les partenaires de Biogenouest. En 2018, **ce sont plus de 850 exemplaires qui ont été distribués**. La diffusion des fiches des plates-formes se fait également via le site internet.

Afin d'améliorer et d'optimiser l'annuaire et le référencement des plates-formes dans le site web du GIS, le projet d'intégration des données des plates-formes collectées par Biogenouest dans la base de données CRAFT a été étudié. Soutenue par la

région Bretagne et portée par Bretagne Développement Innovation (BDI), la plateforme CRAFT permet de répondre à des missions d'observation, de coordination, d'accompagnement ou de valorisation des filières. La plateforme est un outil technique informatique sécurisé et évolutif, géré par une équipe d'ingénierie spécialiste de la donnée, de son organisation et de son exploitation pour le développement socio-économique du Grand Ouest. Ainsi, plusieurs réunions de travail ont été réalisées en 2018 avec Plug In Labs, l'Université Bretagne Loire et Bretagne Développement Innovation, afin d'envisager la faisabilité de la mise en visibilité de l'offre technologique des plates-formes. Techniquement et stratégiquement, il apparaît que les plates-formes ont tout intérêt à voir leurs données être collectées sur l'application CRAFT. La refonte du site web de Biogenouest est en parfaite cohérence avec le potentiel de l'outil.

La mise en route opérationnelle devrait se faire en 2019 pour permettre une coordination dynamique entre l'annuaire papier de Biogenouest et son site web.

Rapport d'activités du réseau

La Cellule animation Biogenouest édite un rapport d'activités de près de 100 pages qui fait état, pour chaque plate-forme, des faits marquants ainsi que des équipements acquis, des technologies et projets développés durant l'année. Ce rapport d'activités fait également état de l'avancée des projets fédérateurs, des projets de la Cellule animation de Biogenouest et des évolutions du GIS.

En 2018, ce support a fait l'objet d'une large diffusion dans sa version digitale et dans sa version papier (200 ex.). En effet, même si le Conseil de groupement avait choisi en 2017, pour le rapport d'activités 2016, de ne pas diffuser de version papier, plusieurs institutions nous avaient fait remonter que l'édition d'un support physique de ce bilan d'activité de l'année n-1 était attendue et consultée, et il a donc été décidé de revenir à une version imprimée.

Carte de vœux

Chaque année, les vœux du GIS Biogenouest présentent une ou plusieurs dimensions de l'activité du réseau des plates-formes. Depuis 2015, l'offre de services, les Axes, les Domaines et la coopération inter-plates-formes ont été mis en avant.

Engagée dès septembre 2018, c'est une illustratrice bretonne qui a prêté son univers graphique à la réalisation de la carte de vœux 2019 de Biogenouest, sur la base d'un concept créé par le chargé de communication. La géographie des activités de recherche est ainsi présentée, sous format poster. Les métropoles où les plates-formes sont présentes se trouvent illustrées, et la liaison entre chacune de ces villes est figurée avec comme facilitateur Biogenouest.

Événementiel

Gen2Bio

Comme chaque année, la Cellule animation de Biogenouest organise Gen2Bio qui s'adresse à tous les acteurs des sciences du vivant. Ce congrès a pour objectif de présenter les avancées scientifiques des travaux menés au sein de Biogenouest et les perspectives pour l'avenir, de faire découvrir l'offre de services des plates-formes technologiques et de créer des liens avec les entreprises innovantes du secteur. Au programme du congrès, des conférences de haut niveau, des ateliers technologiques, une session posters et un espace d'exposition.

La 11^{ème} édition a eu lieu le 22 mars 2018 au Couvent des Jacobins à Rennes, avec « La santé » comme fil rouge des 3 conférences plénières (voir Programme en Annexe). 24 ateliers technologiques et 20 posters étaient proposés par les plates-formes de Biogenouest et leurs utilisateurs. L'espace d'exposition comportait 16 partenaires équipementiers, 1 start-up issue du réseau Biogenouest et 6 partenaires institutionnels.



Gen2Bio, 22 mars 2018, Rennes | Pierre LAYROLLE.

Gen2Bio 2018 a rassemblé 389 participants.

53 entreprises étaient représentées :

Anaximandre / Apiomarine / Ayming / Beker / Berthold Technologies / Binder GmbH / Bio-Concept Technologies / Biopredic International / Bioprojet Biotech / Bmg Labtech / Cisvie / Delphi Genetics Sa / Drooms / Elga Veolia / Enancio / Eurosafe / Euroscience consulting / Excilone / Hamilton Robotics / Hemarina / Horiba France / Htl Biotech / Idvesto / Inscoper / Knn. Clinicalresearch / La Gazette Du Laboratoire / Labofarm-Finalab / Labtoo / Leica / Linde France S.A. / Logos Biosystems / Merck / Millidrop / Mp Biomedicals / New England Biolabs / Novalice / Nugen Technologies Inc. / Ozyme / Pall Genedisc Technologies / Panasonic Biomedical / Peak Scientific / Perkin Elmer / Phrs / Proteigene / Sanofi / Sciex / Sony Biotechnology / Sophia Genetics / Tecan / The Marketech Group / Thermofisher Scientific / Waters / Ynov Campus / Différent consultants.

117 structures publiques étaient représentées :

ABiMS / Centre d'immunologie de Marseille Luminy / CHEM-Symbiose / CHU de Nantes / CHU de Rennes / CHU Pontchaillou / CNRS / CNRS 6021 MINT / Corsaire / Corsaire-Laberca / Corsaire-Metabomer / Corsaire-P2M2 / CRB Xénopes / Cytocell / EA 7470 M2S / EFS / ENSC Rennes / ESIX Normandie / Faculté de Santé d'Angers - Dpt Pharmacie / Faculté des Sciences de Sfax (Tunisie) / Findmed / Genomer / Génomique de Nantes / Génomique Environnementale ET Humaine / GenOuest /

Genscale / GEVES / GIP Genopole / H2P2 / Id2sante / Ifremer / Ifremer EM3B / ImPACcell / Impact / Inra / Inra UMR ESE / Inra UMR PRC / Inra UR1268 BIA / Inria / Inserm U1066 / Inserm U1089 / In'situ Développement / Irisa, Equipe Dyliss / Irstea / ISM / IUT DE Brest - DPT Génie Biologique / KISSF / Laberca / Univ. Abou Bekr Belkaid / Lentivec / LGA / Lipidocean / Lycée ISSAT / Merimage / MicroPICell / Ministère de L'économie et des Finances / Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche / MRic / MRic-Photonics / MRic-TEM / Neurinfo / P2R / PHRS / Plateforme BIPAA / Plate-forme Calciscreeen / UMR 1227 / Plate-forme Cristallographie SBR / Plateforme De Biotechnologies Innovantes / Plate-forme de Cytogénétique Moléculaire Végétale / Plateforme S2wave / Scanmat / Pôle Mer Bretagne Atlantique / Protim / Région Bretagne / SATT Ouest Valorisation / Service Microscopie Electronique/Histologie / SFR Santé François Bonamy / Station Biologique de Roscoff / SynNanoVect / Therassay / Transgène Xénopes / TRIP / UIC Ouest Atlantique / UMR 1063 SOPAM / UMR 1064 CRTI / UMR 1078 GGB / UMR 1085 IRSET / UMR 1087 L'institut du Thorax / UMR 1232 CRCINA / UMR 1236 MICMAC / UMR 1238 PHY-OS / UMR 1241 NuMeCan / UMR 1242 COSS / UMR 1253 STLO / UMR 1300 BIOEPAR / UMR 1329 LABERCA / UMR 1348 PEGASE / UMR 1349 IGEPP / UMR 6226 ISCR / UMR 6286 UFIP / UMR 6290 IGDR / UMR 6539 LEMAR / UMR 6553 ECOBIO / UMR 703 PANTHER.

Les conférences plénières de Gen2Bio ont été filmées et sont consultables en ligne sur le site internet de Biogenouest.



Comme chaque année, l'édition suivante de Gen2Bio se prépare en grande partie au cours du 2ème semestre de l'année précédente. Ainsi, dès juin 2018 les financeurs privés ont été sollicités pour être partenaires de l'édition 2019 à Angers autour de la thématique de l'Agronomie. Dès l'été, l'affiche a été entièrement re-dessinée pour une diffusion large dès l'automne. Cette diffusion a été associée à celle invitant les étudiants des écoles doctorales notamment à proposer des posters le 14 mars 2019 à Angers.

En décembre 2018, 20 des 24 ateliers possibles étaient proposés, les 3 conférences étaient définies, et le pré-programme prêt à être diffusé. Le formulaire d'inscription a été mis à jour et optimisé avec l'aide de la plate-forme de bio-informatique GenOuest. Forts du contenu scientifique du 12ème congrès Biotech du Grand Ouest, de sa gestion logistique et du soutien des partenaires institutionnels régionaux, nos objectifs de partenariats ont été largement dépassés. Au 31 décembre 2018, onze entreprises, contre trois envisagées dans le budget prévisionnel, nous ont suivis pour participer activement à la réalisation de ce congrès annuel.

Assemblée Générale

Organisée par Cellule animation, la 3ème édition de l'Assemblée Générale du GIS s'est déroulée à La Gacilly le 13 décembre 2018. Au cœur du végétal et des biotechnologies, cette ville berceau des activités de la société Yves Rocher nous est apparue propice pour la tenue de cette rencontre. Il s'agit d'un temps d'échange pour envisager le fonctionnement du GIS, et son approche humaine et conviviale. C'est l'esprit fédérateur du groupement qui s'est traduit par les présentations de Christian Diot, Michel Renard (ancien directeur et à l'origine du GIS) et Catherine Boyen, affirmant en cohérence et avec beaucoup de spontanéité le rôle de chacun des membres de la communauté scientifique de Biogenouest dans la réussite du réseau.



Assemblée Générale du GIS, 13 décembre 2018, La Gacilly | François MARIETTE, Catherine BOYEN, Marilène VALLOIS, Jocelyne LE SEYEC, Christian DIOT, Michel RENARD.

Participation à des rencontres

L'ambition de Biogenouest au travers de ses trois volets « scientifique, formation et valorisation », est d'être une vitrine du savoir-faire en biotechnologies (Mer, Agro, Santé et Bio-informatique) du Grand Ouest. La présence sur des salons ou lors de colloques ou journées de réseautage permet de donner une visibilité à Biogenouest et de l'affirmer comme un acteur actif du secteur. Plusieurs représentations de Biogenouest ont ainsi eu lieu :

- Animation scientifique « Qui Café Quoi ? » de l'UMR PEGASE, le 19 février 2018 à Saint-Gilles ;
- Gen2Bio, le 22 mars 2018 à Rennes ;
- EstiValorial, le 7 juin au Stade rennais ;
- 3ème congrès du CTLS « Core Technologies for Life Sciences », du 1er au 4 juillet 2018 à Ghent (Belgique) ;
- SPACE 2018, du 11 au 14 septembre au Parc-Expo de Rennes (stand INRA) ;
- Journée interface Biologie et chimie « Nouvelles approches en Chimie et Biologie pour l'étude du vivant », le 26 octobre 2018 à Rennes ;
- BioFit, les 4 & 5 décembre 2018 à Lille (50 annuaires des plates-formes distribués, 40 rencontres avec des acteurs privés nationaux et internationaux) ;
- Journées scientifiques de l'ED Biologie-Santé, le 12 décembre à Rennes ;
- Journée « Les experts à l'Ouest » organisée par l'antenne bretonne du pôle de compétitivité Atlanpole Biotherapies, le 18 décembre à Rennes.

La Cellule animation représente Biogenouest lors de ces différentes manifestations.



SPACE, septembre 2018, Rennes | Manuel SORROCHE.

Gestion et suivi de budget

Chaque année, les deux Régions Bretagne et Pays de la Loire nous confient l’instruction des demandes budgétaires des plates-formes et de l’animation de Biogenouest. Cette instruction est réalisée par la Cellule animation et le Comité directeur, en lien avec le Conseil scientifique, les tutelles des plates-formes et les services des Régions selon une procédure et un calendrier clairement définis. Au sortir de cette instruction, la demande consolidée est validée par le Conseil de groupement avant qu’elle ne soit transmise aux Régions pour arbitrage.

En 2018, les Régions Bretagne et Pays de la Loire ont largement contribué à soutenir les développements technologiques sur les plates-formes de Biogenouest.

La Région Bretagne a soutenu les plates-formes de son territoire à hauteur de 857 600 €, la Région Pays de la Loire a quant à elle soutenu les plates-formes ligériennes à hauteur de 780 400 €. Un projet fédérateur a été financé à hauteur de 50 000 € par les régions.

Les plates-formes ont également été financées à hauteur de 473 000 € dans le cadre de l’appel d’offres IBiSA.

La Cellule animation de Biogenouest a reçu les soutiens de ces trois acteurs à hauteur de 148 000 €, pour le financement des chargés de mission et des actions d’animation, de communication, et de formation.

Récapitulatif global des financements

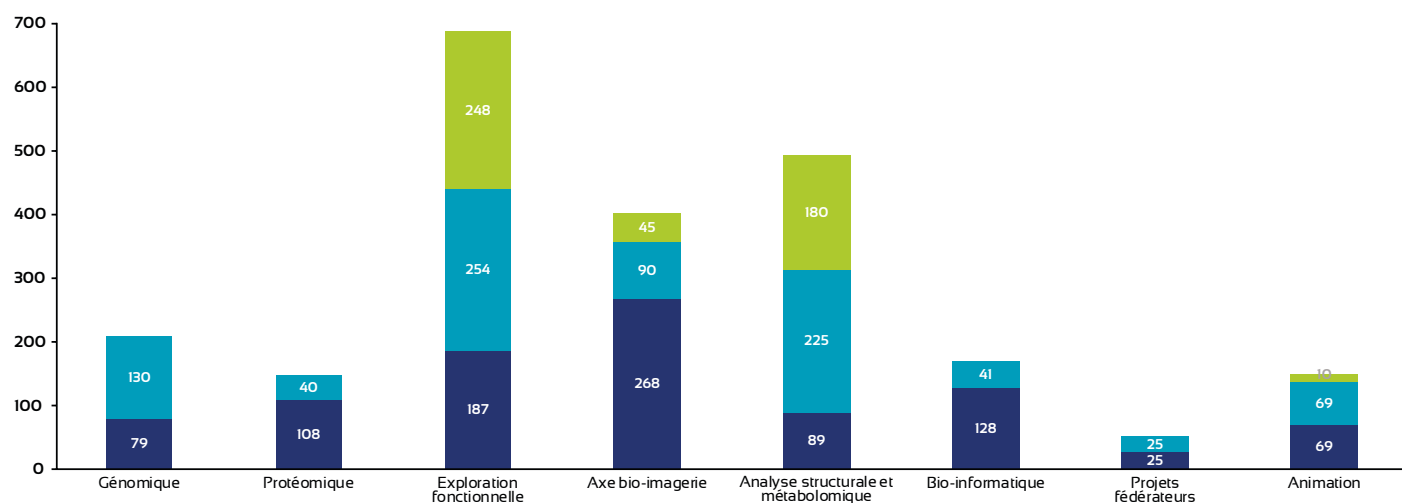
En 2018, les Régions et le GIS IBiSA auront financé les plates-formes technologiques du réseau, le projet fédérateur MoDaL et les actions de la Cellule animation de Biogenouest à hauteur de 2 309 000 € répartis comme ceci :

- **Région Bretagne : 951 600 €**
(contre 915 k€* en 2017)
- **Région Pays de la Loire : 874 400 €**
(contre 856 k€* en 2017)
- **IBiSA : 483 000 €**
(contre 300 k€* en 2017)

** Budget 2017 consolidé*

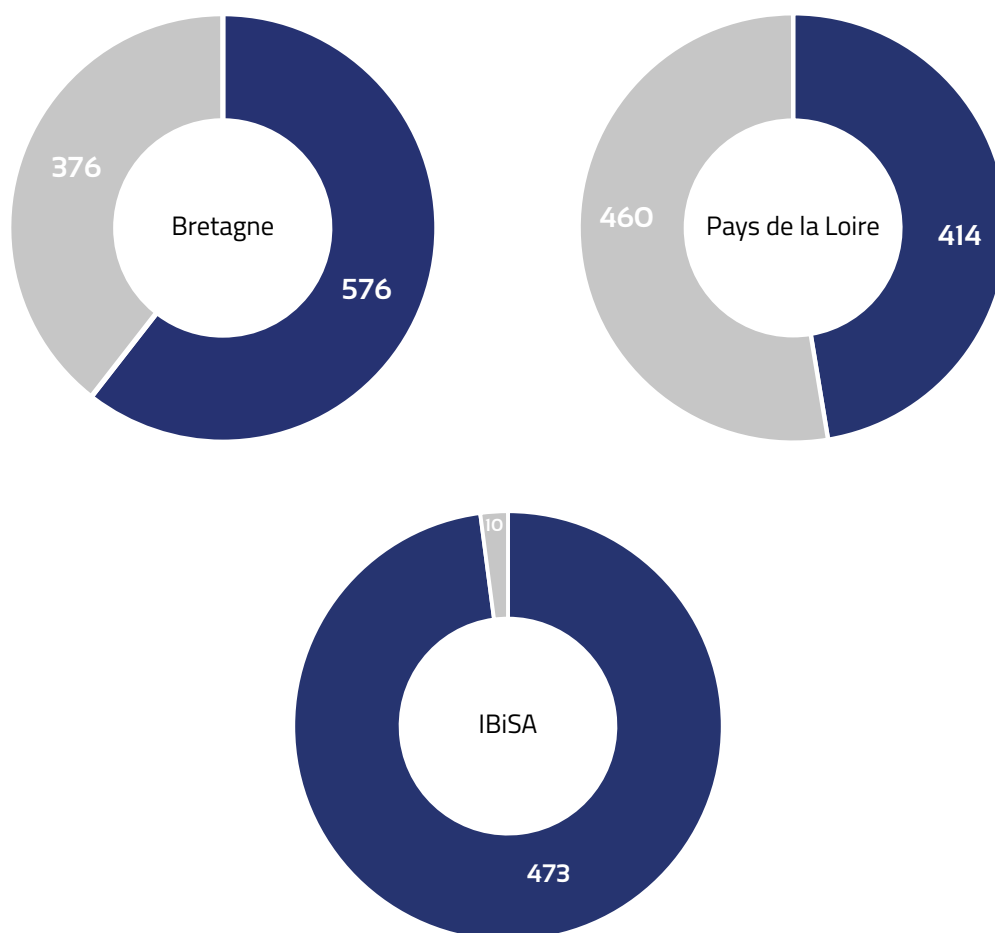
Financements Biogenouest 2018 (en k€)

■ Bretagne ■ Pays de la Loire ■ IBiSA



Répartition des équipements et des soutiens de programmes en 2018 (en k€)

■ Equipement ■ Soutien de programme



Chiffres clés

nouveaux utilisateurs

892

1209

personnes formées

443 personnes dédiées



plates-formes technologiques



9 infrastructures nationales de recherche impliquant des plates-formes



135 grands projets impliquant des plates-formes



1519 projets en cours sur les plates-formes
(dont 1365 académiques, 220 privés, 154 internes)



131 projets collaboratifs avec des entreprises

382 prestations réalisées pour des entreprises



14

plates-formes certifiées



plates-formes signataires **233**

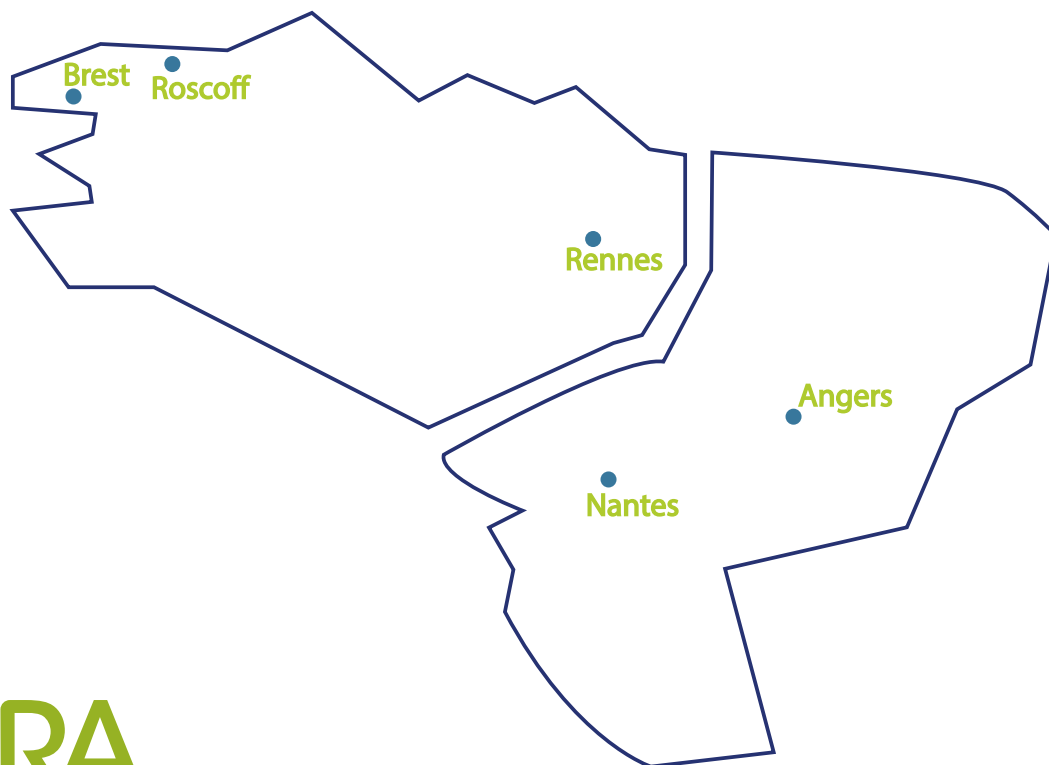
publications

267

citant les plates-formes

IBISA
24

Biogenouest



Christian DIOT

Directeur

02 23 48 54 61
direction@biogenouest.org

Marilène VALLOIS

Assistante de direction

02 23 48 50 51
marilene.vallois@biogenouest.org

Manuel SORROCHE

*Chargé de mission communication &
animation des plates-formes*

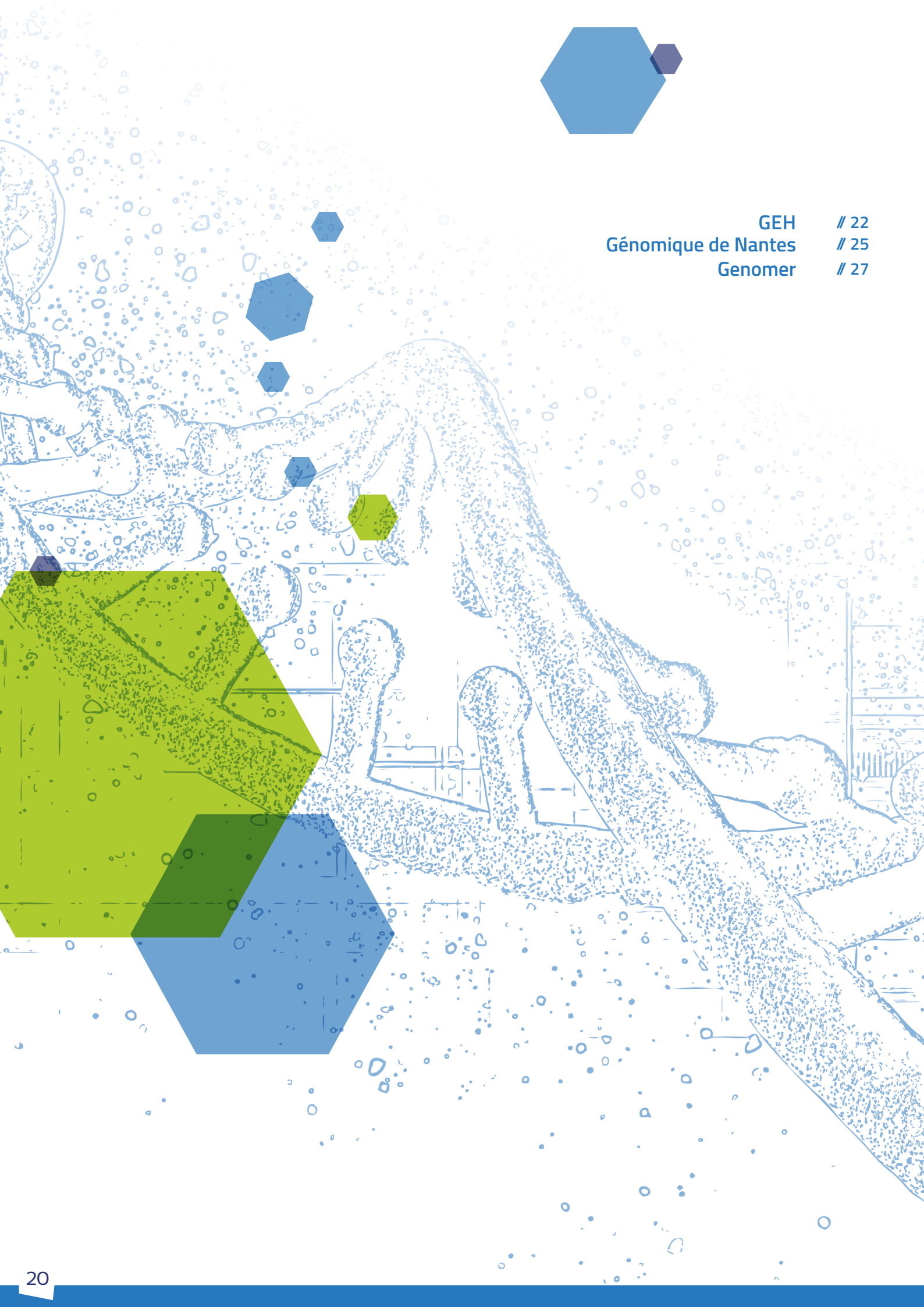
06 58 40 47 82
manuel.sorroche@biogenouest.org



Jocelyne LE SEYEC

*Chargée de mission coordination des
plates-formes, animation scientifique
& formation*

02 23 23 45 85
jocelyne.leseyec@biogenouest.org



GEH	// 22
Génomique de Nantes	// 25
Genomer	// 27

AXE GÉNOMIQUE

Biogenouest Génomique a développé une démarche de complémentarité entre plates-formes qui permet de proposer offre de services assez large. De plus par une activité de Recherche/Développements soutenue, des applications originales à échelle nationale principalement au bénéfice des acteurs de la recherche en biologie en Bretagne et Pays-de-Loire sont proposées (par exemple, préparation de banques d'amplicons multiplexées par PCR en nanovolumes (Wafergen/Takara)). De fait, les plates-formes de Biogenouest Génomique sont attractives et reconnues comme le montrent un certain nombre d'indicateurs (par exemple insertion dans des infrastructures nationales). Cet effort de développements de services innovants et aux frontières des connaissances se développe encore. Suite à une veille scientifique et technologique attentive, l'axe est entré dans une phase d'investissements ambitieux qui dessinent aujourd'hui ce que sera Biogenouest Génomique dans les prochaines années.

Ainsi, une nouvelle offre 'Single Cell' se développe à la fois par les technologies Chromium (10x Genomics) à Rennes et Nantes et par une nouvelle technologie de rupture CellenONE (Cellenion) dont un instrument est maintenant installé à Rennes. Pour accompagner cette montée en puissance de l'offre Single Cell, de nouveaux instruments de séquençage Illumina ont été acquis (Nantes et Rennes). Par ailleurs la chaîne de production pour le séquençage 'fragments longs' se met en place avec l'acquisition de l'ensemble des instruments satellites nécessaires à l'extraction et à la qualification des acides nucléiques (Rennes). Par ces actions nous renforçons notre lisibilité et notre ambition à échelle nationale.

Les développements sur les différents équipements et technologies détenues par Biogenouest Génomique continueront de se faire de manière parallèle dans l'objectif d'une poursuite de développements originaux pour la production de données. Sur ce dernier point, une action ambitieuse et pionnière est imaginée entre plates-formes au-delà du contour de Biogenouest Génomique : la production et l'analyse de données 'multi-omiques'.

Cette prospective se trouve intimement liée aux discussions sur des dossiers PIA futurs et à la place que nous souhaitons occuper dans les infrastructures nationales. Le résultat de ces démarches prospectives a été exposé et discuté en comité de direction élargi de Biogenouest Génomique le 7 juin 2019 à Nantes.

Coordinateur

Philippe VANDENKOORNHUYSE

philippe.vandenkoornhuyse@univ-rennes1.fr

Faits marquants

Le fait le plus marquant pour 2018 est la validation du protocole Hiplex chez des espèces non modèles. Le projet a été présenté en atelier à Gen2Bio.

La plate-forme GEH a collaboré avec Eric Petit, chercheur INRA de l'UMR Ecologie et Santé des Ecosystèmes, afin de mettre en place un protocole de génotypage haut débit par séquençage NGS. Il s'agit d'une innovation pour les projets sur des espèces animales non modèles, tels que l'escargot et l'écrevisse. Ce protocole est par ailleurs en train d'être appliqué à un modèle végétal invasif, la jussie. Jusqu'à présent, les techniques actuelles de réduction génomique (RAD, GBS, etc.) ne permettaient pas de répondre à toutes les problématiques techniques et scientifiques, en particulier à cause des limites sur le nombre d'individus pouvant être analysés. Un des enjeux actuels était en effet de pouvoir répartir au mieux le nombre de points de données à acquérir entre le nombre d'individus à analyser et le nombre de marqueurs informatifs à génotyper. Le protocole Hiplex permet donc, par séquençage NGS, de réaliser le génotypage haut-débit de 50 à 500 SNPs ciblés sur des ensembles importants d'échantillons. Initialement testé dans le cadre d'étude de mutations responsables du cancer du sein, il a été adapté pour permettre l'étude d'espèces non modèles en écologie évolutive, démontrant le panel important de domaines pour lequel il est applicable.

Ce protocole de génotypage haut débit par séquençage NGS est une innovation pour des projets sur des espèces animales non modèles, tels que l'escargot et l'écrevisse. Nous utilisons actuellement ce protocole pour un projet sur une espèce de plante, la jussie.

Si la plate-forme GEH a acquis de nouveaux équipements et a su renouveler sa certification ISO-9001 v2015, son fait le plus marquant en 2018 reste la validation du protocole Hiplex chez des espèces non modèles.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

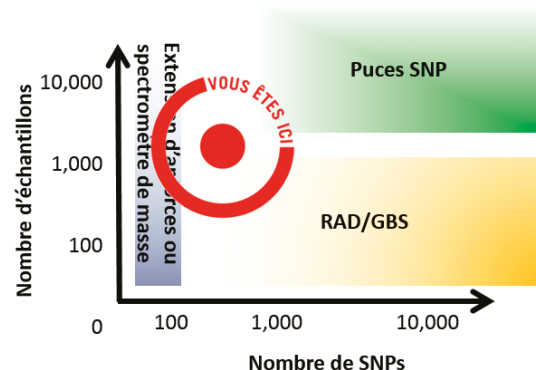
3 équipements acquis en 2018 dans le cadre du CPER Buffon et d'une subvention de Rennes Métropole :

- CellenONE (Cellenion) : isolement de cellules uniques en plaques 96 à 1536 puits et Smartchip 5184 puits.
- Fragment Analyzer (Agilent) : analyse qualitative et quantitative des acides nucléiques de 5 à 50 000 pb.
- MiSeq (Illumina) : 2ème Miseq pour pallier la saturation du premier Miseq et proposer un instrument backup.



Projets académiques

La plate-forme GEH a réalisé 25 projets académiques dont 7 projets régionaux, 3 nationaux et 2 internationaux. La plus grande partie de l'activité de la Plate-forme tient en ses 15 projets de séquençage nouvelle génération (capture, metabarcoding, RNAseq, Chip-seq...), auxquels s'ajoutent 10 projets de qPCR en Haut-Débit. Les modèles concernés sont très divers, du fait de l'implantation de la plate-forme aussi bien dans les disciplines de l'environnement que de la santé. Cette diversité l'a amené, en 2018, à travailler auprès de chercheurs de l'UMR Ecobio (Rennes), de l'IGDR (Rennes), du CHU de Rennes, des UMR ESE, IGEPP et PEGASE de l'INRA, de l'institut Numecan, le centre des sciences vétérinaire de Dublin, etc.



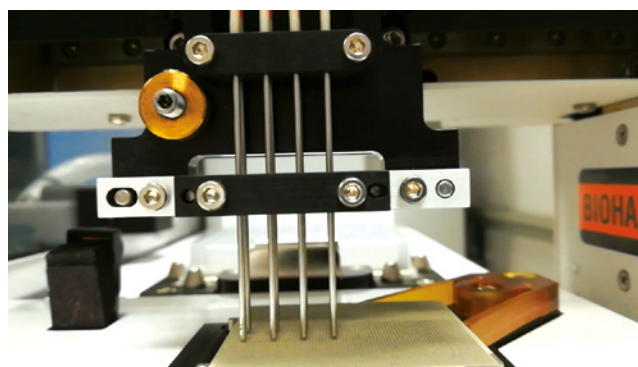
Nouvelles technologies

Technologies validées :

- Séquençage HiPlex (GEH - Equipe ESE INRA)
- Automatisation des protocoles NGS (purifications Ampure, distribution 96->384, préparation de librairies DNaseq et RNAseq et capture d'exome) via les robots Bravo (Agilent) et Biomek (Beckman). Cette avancée permet la préparation de 96 échantillons simultanément de façon automatisée, augmentant ainsi la productivité de la plate-forme GEH, avec pour objectif d'automatiser par la suite davantage de protocoles de créations de librairies.
- Pour le BRAVO : capture d'exome + librairie NGS, distribution plaques 96 -> 384.
- Pour le Biomek : purification Ampure, normalisation, distribution plaques 96 -> 384. En cours de validation : préparation de librairies DNaseq et RNAseq.

Développements en cours :

- Single-Cell dispensing. Le nouvel équipement CellenOne permet de distribuer des cellules uniques dans différents formats, des plaques 96 aux smartchip pour système Takara 5184 puits. L'équipement est arrivé au début de l'année et le personnel de la plate-forme s'apprête à mettre au point la préparation de librairies single cell, le clonage bactérien, ainsi que les qPCR haut-débit via le système smartchip.
- Target Enrichement one-step sur le système Smartchip (Takara). Développement toujours en cours sur la plate-forme, le TE one-step accélérera la préparation des librairies NGS, en permettant en un seul run de faire les PCR spécifiques et les ajouts des primers Illumina.
- Protéogénomique (GEH - Equipe PROTIM, IRSET)



Intégration de données de séquençage et de protéomique nouvelles générations : recherche de nouveaux événements codants (modèle utilisé : testicules/gamètes).

Projet initié en 2017 avec une partie bio-informatique prédominante, l'expérimental a été initié en 2018 et se poursuit en 2019. Les méthodologies développées seront ensuite mises à disposition des plates-formes des structures fédératives sous la forme d'une offre intégrée. Au cours de ce projet, les données de RNAseq compatibles avec la découverte de nouveaux événements codants, acquises sur la plate-forme GEH seront utilisées pour la construction d'une base de données spécifique pour l'identification de nouvelles protéines à partir d'analyses protéomiques du même type d'échantillon, réalisées en spectrométrie de masse nouvelle génération. Les protéines identifiées avec des peptides spécifiques dont les transcrits seront annotées comme « potentielles nouvelles isoformes » ou « potentiels nouveaux gènes » après alignement sur le génome humain, seront sélectionnés pour des analyses plus poussées de validation de leur expression.

- Projet FlyGut (GEH - Equipe Phenome, ECOBIO)

Validation d'un assay de qPCR haut débit ciblant les taxons dominants du microbiote intestinal de la Drosophile.

Le but de ce projet est de mettre au point une méthode générique, rapide et simple de quantification des bactéries principales du microbiote intestinal de la mouche du vinaigre (*Drosophila melanogaster*), afin de pouvoir proposer un outil ou une prestation aux nombreux chercheurs travaillant sur ce modèle au niveau mondial. La partie séquençage a été réalisée en 2018, mais l'analyse bio-informatique et la validation se poursuivent en 2019.

- Amplicon 18S en santé (GEH - Service de bactériologie, CHU de Rennes)

Afin de compléter l'offre déjà existante et robuste en écologie sur le 18S, le développement de la technique d'amplicons 18S à partir d'échantillons humains a été initié en 2017 et sera expérimenté en 2018. Son développement continu en 2019.

- Etude du virome (GEH - Service de virologie, CHU de Rennes)

Des discussions approfondies ont été entreprises pour l'étude du virome, l'objectif étant le développement et la validation de protocoles et d'analyses bio-informatiques permettant l'étude du virome sur des échantillons environnementaux et humains (virus ADN et ARN). Son développement se poursuit en 2019.

Nouveau personnel

Romain CAUSSE-VEDRINES, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 27/08/2018.

Contacts

genomics@univ-rennes1.fr
02 23 23 50 07 / 02 99 28 42 71

Organismes / Établissements :

CNRS / Inserm / CHU de Rennes / Université de Rennes 1

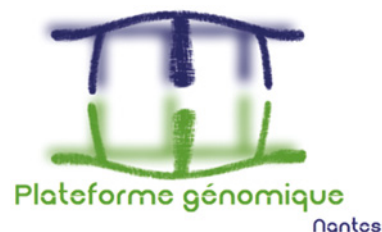
Structures fédératives :

OSUR / SFR Biosit

Philippe VANDENKOORNHUYSE
Jean MOSSER
Responsables scientifiques

Marc AUBRY
Sophie MICHON-COUDOUÉL
Responsables techniques

geh.univ-rennes1.fr



Faits marquants

En 2018, l'I-SITE NExT a labellisé le cluster SysMics (Toward Systems Medicine based on Genomics) (<https://next-isite.fr/sysmics/>) dont la plate-forme Génomique de Nantes est partenaire. SysMics est un cluster de recherche intégrée en génomique interdisciplinaire regroupant chaque laboratoire de recherche biomédicale basé à Nantes et appliquant déjà la génomique à l'échelle des populations (l'institut du thorax, ITUN, CRCINA, IMAD), le laboratoire LS2N, le Centre d'Investigation Clinique ainsi que les 25 unités de recherche clinique du CHU Nantes, et Biofortis Mérieux NutriSciences, partenaire privé.

Les missions de la plate-forme Génomique de Nantes sont d'animer et coordonner toutes les activités de génomique menées dans le cadre du cluster SysMics, de promouvoir le développement de collaborations réseau, et enfin d'assurer la R&D en lien avec les thématiques du cluster. La R&D se déroule sur 3 axes qui sont : le génotypage et le séquençage avec un volet épigénétique, le transcriptome à l'échelle cellule unique, et enfin l'étude du microbiome.

Dans ce contexte, la plate-forme Génomique est impliquée dans un projet collaboratif d'analyse du transcriptome par single cell avec la technologie Chromium récemment acquise et, via cet équipement, la plate-forme a un projet collaboratif qui vise à développer l'analyse du génome humain via l'haplotypage fragments longs.

En 2018, Françoise Gros, responsable technique de la plate-forme a fait valoir ses droits à la retraite, et a été remplacée par Stéphanie Bonnaud.

Equipements, technologies, projets

Chromium (10X Genomics) en partenariat avec le Siric.

Projets académiques :

La plate-forme a pris en charge 59 nouveaux projets académiques :

- 4 projets de génotypage Haut débit
- 3 projets de RNA-Seq
- 15 projets 3'SRP
- 37 projets de séquençage nouvelle génération (RNAseq, ATAC-seq, ChIP-Seq, RNA-Seq, capture ciblée, SLC-Seq, SSV-seq, métagénomique)



Projets avec des entreprises :

La plate-forme n'a pris en charge de projet avec des entreprises privées cette année.

La nouvelle méthode d'étude du transcriptome basée sur l'indexing moléculaire des ARNm appelée 3'SRP pour « 3' Sequencing RNA Profiling ». Cette technique, dérivée du 3' digital gene expression (3'DGE) RNA-sequencing protocol (Broad Institute), développée sur GenoBiRD en collaboration avec Laurent David (iPSC), présente plusieurs avantages : le barre-coding des molécules uniques (UMI) qui permet une quantification absolue des transcrits et son faible coût (environ 70 € par échantillon). Les échantillons sont multiplexés sur des plaques de 96 puits et séquencés sur un HiSeq2500. Pour l'analyse bio-informatique, les outils standard RNAseq peuvent être utilisés avec quelques ajustements liés au comptage des UMI. Cette méthode a été développée en 2017, mais elle a été optimisée au niveau protocole en 2018.

Nouveau personnel

Valentin CRUSSON, Etudiant en Licence Pro IUT Angers. Arrivé le 27/08/2018.

Contacts

pf-genomique@univ-nantes.fr
02 28 08 01 41

Organismes / Établissements :

CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :

SFR François Bonamy

Richard REDON
Solena LE SCOUARNEC
Responsables scientifiques

Stéphanie BONNAUD
Responsable technique

www.pf-genomique.univ-nantes.fr

Faits marquants

La Conduite de Projet en Génomique s'est poursuivie en 2018, proposant un accompagnement personnalisé pour la construction des banques et leur séquençage sur MiSeq.

Depuis juillet 2018, Erwan Legeay CDD Biogenouest a optimisé et développé des protocoles d'extraction de matrices marines posant problème pour le séquençage haut débit. Cette compétence, indispensable au développement de la plate-forme Genomer, nous a permis de développer le séquençage 3ème génération.

En effet, depuis mai 2018, la plate-forme Genomer a fait l'acquisition d'un séquenceur «3ème génération» : le MiNion de Oxford Nanopore Technologie.



Dans le cadre du Projet d'Investissement d'Avenir IDEALG, le projet sur le «métabolisme des bactéries associées aux algues» avait été initié par 3 chercheurs de l'UMR8227. Les données de séquençage Illumina avaient été générées par la plate-forme Genomer sur le MiSeq en 2017.

Cette technologie, innovante et complémentaire de celle présente sur la plate-forme (MiSeq Illumina), a permis de générer des séquences d'ADN plus longues et de compléter des génomes. Ce travail collaboratif avec 3 chercheurs d'une unité de recherche et la plate-forme de bio-informatique ABiMS a permis de circulariser 2 génomes bactériens jusque-là inconnus et d'améliorer les données de 4 autres génomes bactériens.

Dans cette continuité de développement séquençage 3ème génération, la plate-forme collabore avec un chercheur de l'UMR8227 dans le cadre de son projet chez *Ectocarpus subulatus* (une algue brune tolérante au stress).

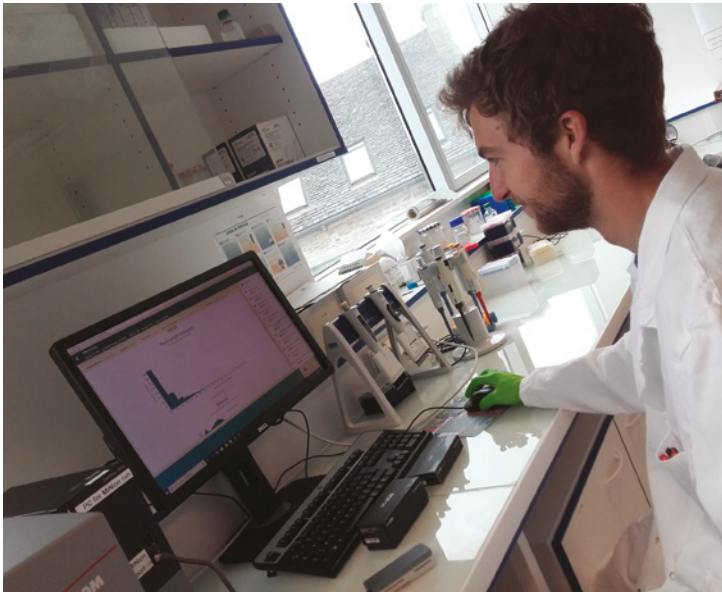
La plate-forme fait partie intégrante de l'infrastructure EMBRC France (Centre National de Ressources Biologiques Marines). Lors de son appel à projets en septembre 2018, cinq projets impliquant la plate-forme Genomer pour des activités de séquençage haut débit sur des modèles marins ont été évalués. **Deux projets ont été retenus par la commission scientifique d'EMBRC Fr :**

- Le premier projet TRICNIDA a pour but de développer une méthode qui combine le tri cellulaire par cytométrie en flux et le séquençage à haut-débit pour inférer les fonctions apportées par le microbiote aux coraux scléractiniaires. Le projet a pour but le séquençage des populations microbiennes (métagénomique) et séquençage des cellules-virus uniques (single-cell genomics).
- Le second projet validé par le conseil scientifique de EMBRC fr, MicroCus, porte sur l'étude du microbiome cutané chez la seiche par des approches de metabarcoding en ciblant plusieurs régions de l'ARN 16S et en s'appuyant sur les travaux réalisés chez les poissons. La chercheuse effectuera un séjour d'un mois et demi sur la plate-forme pour se former aux techniques de construction de banque et de séquençage haut débit et effectuera le traitement des données en collaboration avec la plate-forme ABiMS.

Depuis 2016, un comité d'animation se réunit une fois par an. Son rôle est de contribuer à la visibilité (interne et externe) de la plate-forme, de promouvoir des interactions avec la recherche interne, de participer à l'élaboration de la stratégie de Genomer et à son animation scientifique. Des représentants, chercheurs et ingénieurs des différentes unités de recherche de la fédération de recherche y sont présents.

Depuis 2017, la plate-forme Genomer propose des Ateliers Techniques en Génomique. Ces séminaires, accessibles à l'ensemble du personnel de la Station Biologique de Roscoff, permettent de présenter et d'échanger sur une technique, un nouvel équipement de génomique...

En mars 2018, la société Oxford Nanopore Technologie est venue présenter le séquençage 3ème génération et leurs développements.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Depuis mai 2018, la plate-forme Genomer a fait l'acquisition d'un séquenceur 3ème génération : MiNION de chez Nanopore technologie.

Cette nouvelle technologie permet de générer des long reads dont l'analyse vient en complément des données produites par le MiSeq Illumina (short read). Des développements sont en cours sur des procaryotes et des eucaryotes.

Projets académiques :

Un effort conséquent a été fait en 2018 pour développer des techniques d'extractions adaptées aux organismes marins :

- Extraction d'ADN pour une application RADseq à partir de vers marins (annélides) - Stéphane Hourdez, Stéphanie Ruault, ABICE UMR7144
- Extraction d'ADN pour un séquençage MinION à partir d'Ectocarpus subulatus - Simon Dittami, UMR8227
- Extraction d'ADN à partir d'échantillon FFPE de gonades de moules pour du séquençage - Thierry Comtet, DYDIV UMR7144
- Extraction d'ADN et ARN pour l'étude du microbiote de l'algue brune Saccharina latissima

Développements séquençage 3ème génération :

Run MiNION sur 6 bactéries afin de compléter des données MiSeq-Projet - Simon Dittami, Francois Thomas, Angélique Gobet (DNAseq).

Conduite de projets en Génomique-MiSeq :

La plate-forme Genomer a pris en charge de nouveaux projets pour lesquels le personnel de la plate-forme a réalisé et accompagné les préparations d'échantillons, la construction des banques et le séquençage MiSeq :

- SBR-Roscoff UMR8227 : Maéva Brunet, François Thomas et Angélique Gobet - Analyse de la communauté bactérienne associée aux tissus de l'algue brune Laminaria hyperborea en cours de dégradation (amplicons 16S)
- SBR-Roscoff UMR8227 : Bertille Burgunter-Delamare et Simon Dittami - Effet du traitement antibiotique et huiles essentielles sur les bactéries associées à Ectocarpus, suivi de la communauté bactérienne d'Ectocarpus après inoculation de cultures (amplicons 16S)

- ANSES-Projet ALGOLIFE, Muriel Guyard et Amandine Thépaut - Etude du microbiote intestinal de poulet de chair suite à l'administration d'additif à base d'algue (amplicons 16S)

La plate-forme a été sollicitée dans le cadre d'autres projets du Muséum National d'Histoire Naturelle de Paris afin de réaliser le séquençage sur MiSeq de banques réalisées dans leurs laboratoires : RADSeq sur poissons d'eau douce : Telesotei gobioidie.

Mise à disposition d'équipements MiSeq :

En 2018, 40 formations à l'utilisation des équipements ont été réalisées dans le cadre du processus «Mise A Disposition d'équipements». Les utilisateurs ont été formés et sont autonomes sur les équipements de la plate-forme.

Dans ce cadre, les projets sont portés et réalisés par les équipes de recherche locales :

- SBR-Roscoff UMR8227 : Nolwen Le Duff et Angélique Gobet - Caractérisation du microbiote associé aux algues brunes (amplicons 16S)
- SBR-Roscoff UMR7144 : Marjorie Couton et Claire Daguin - Détection des espèces non indigènes en milieu portuaire par séquençage d'ADN environnemental. amplicons de COI et de 18S pour une étude de métabarcoding
- SBR-Roscoff UMI : Stéphane Mauger - Cartographie génétique chez *Saccharina latissima* (RAD seq)
- SBR-collaboration UMI : Stéphane Mauger et Lauric Reynes - Préparation de séquençage haut débit pour des cystoseires et laminaires (RAD seq)



Contacts

sequence@sb-roscoff.fr
02 56 45 21 51

Organismes / Établissements :
CNRS / Sorbonne Université

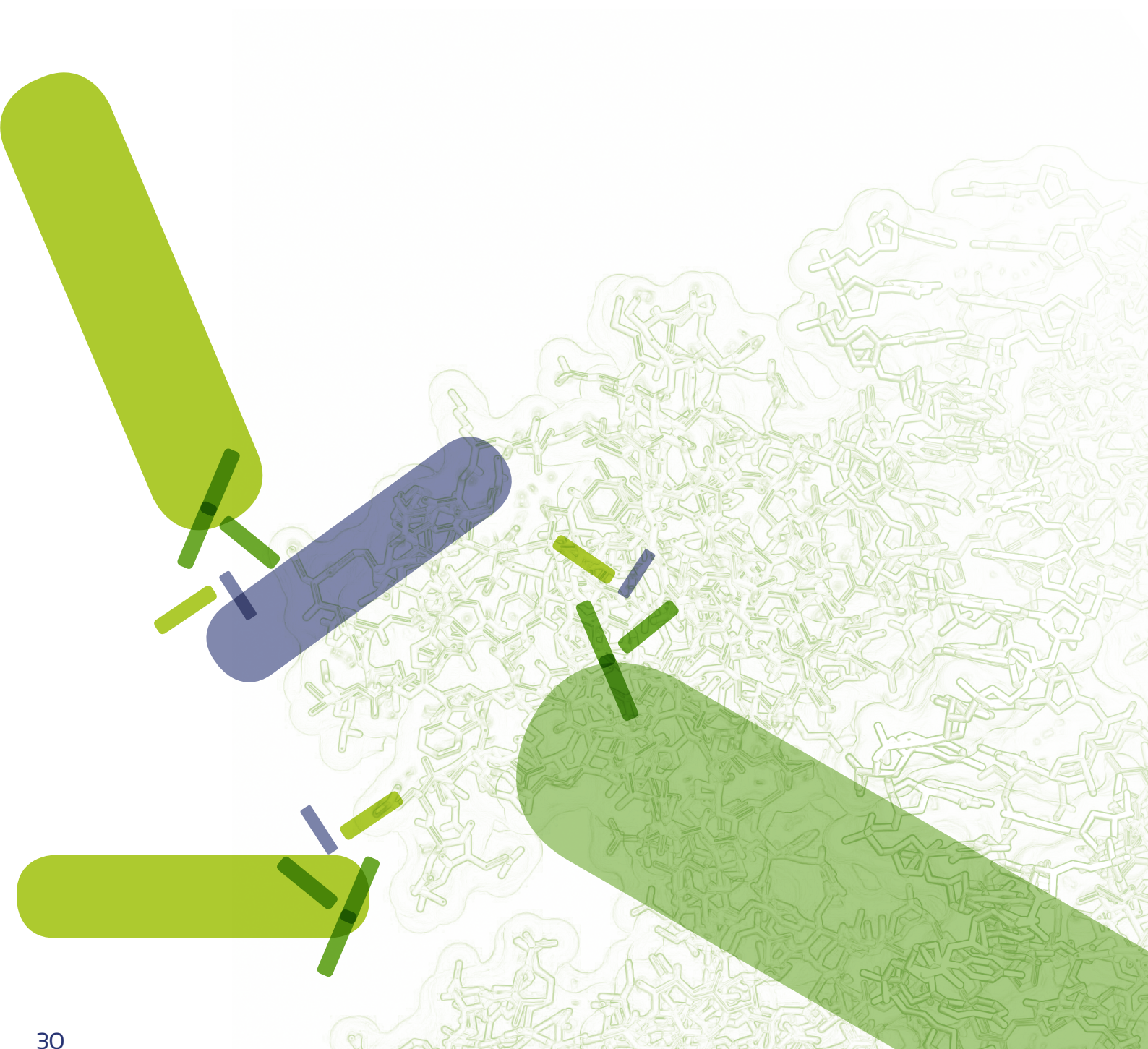
Structure fédérative :
FR2424 / Station Biologique de Roscoff

Claire DAGUIN-THIEBAUT
Responsable scientifique

Gwenn TANGUY
Responsable technique

www.biogenouest.org/genomer

Protim // 32
IMPACT // 34
P2R // 36
CristalO // 38



AXE PROTÉOMIQUE

Les plates-formes de l'axe couvrent de manière complémentaire les grands domaines de la protéomique. Le développement d'une offre de service intégrée permettra d'offrir aux utilisateurs différents niveaux de service allant de l'identification à la cristallisation de protéines d'intérêt en passant par leur purification et l'évaluation de leur capacité d'interactions. Cette offre s'inscrit dans le cadre d'une démarche qualité commune aux plates-formes de l'axe et un support de communication est en cours de finalisation. Nous souhaitons dans un avenir proche conforter cette offre de service par un accès à la production d'anticorps.

Les développements technologiques en cours concernent l'imagerie par spectrométrie de masse pour la toxicologie (protéines et petites molécules), la protéomique à grande échelle (Shotgun, PASEF), la protéomique ciblée (PRM) et la fouille experte de données par des approches intégratives. Les progrès réalisés dans la miniaturisation de la fluorimétrie différentielle à balayage (DSF) permettent d'obtenir en moins d'une heure des informations sur la stabilité et l'agrégation des protéines pour des échantillons de quelques microlitres. Dans le cadre de la poursuite du développement de l'échange peptidique dans différents contextes (notamment HLA-E), cette technologie nanoDSF nous permettra de déterminer les peptides optimaux à utiliser et les stabilités des complexes obtenus. Plus largement, la nanoDSF permettra de contrôler la qualité des protéines produites, de définir les meilleures conditions de stockage et d'obtenir des informations structurales. Ces dernières activités présenteront un intérêt particulier pour l'axe protéomique en se plaçant en amont ou en complément d'études biophysiques et structurales (SPR, FRET/BRET, cristallographie...) réalisées par plusieurs de ses plates-formes. L'analyse des interactions aux interfaces (membranes cellulaires) est un domaine encore peu documenté. Il apparaît clairement que l'analyse des interactions moléculaires dans le «membranome» en est encore à ses balbutiements. La compréhension de certains mécanismes pathologiques et la découverte de nombreux traitements passeront par une analyse approfondie des interactions avec et entre les protéines de l'interface (membrane cellulaire, mitochondries, RE...). De nombreux efforts seront réalisés pour analyser et mettre en évidence ces interactions directement sur cellules vivantes ou à partir de fractionnements de culture primaire.

Les récentes avancées méthodologiques en biologie structurale rendent la détermination de la structure 3D des protéines plus abordable. Néanmoins, chaque nouvelle classe de protéines nécessite d'adapter les protocoles de cristallisation pour aboutir à des cristaux avec succès. Ainsi, les protéines eucaryotes ou les peptides se comportent biochimiquement différemment des enzymes sécrétées par des bactéries marines. Par ailleurs, l'implémentation et l'adaptation des méthodes les plus récentes en cristallographie nous ouvrent aujourd'hui la possibilité de développer la caractérisation structurale de complexes protéiques, en cohérence avec une évolution des questions scientifiques vers la 'biologie intégrative'. En ligne avec les objectifs globaux de l'axe Protéomique, la cristallographie des protéines en complexe permettra d'apporter des informations complémentaires pour mieux appréhender et analyser les interactions moléculaires des protéines.

Des échanges pour préparer les supports de communication et pour organiser les rencontres annuelles du 07/02/19 ont eu lieu. Autres réunions de l'axe : rencontre lors de Gen2Bio le 14/03/19, réunion de préparation au Comité d'axe du 28/05/19, échanges en juin 2019 pour finaliser la réflexion prospective et harmoniser les demandes à Biogenouest.

Coordinateurs

Charles PINEAU

charles.pineau@univ-rennes1.fr

Pierre WEIGEL

pierre.weigel@univ-nantes.fr

Faits marquants

Depuis de nombreuses années, la plate-forme Protim renouvelle régulièrement son parc instrumental en accord avec sa stratégie de recherche et dans le but de proposer la meilleure offre technologique à ses collaborateurs. Protim a ainsi fait l'acquisition d'un TimsTOF Pro (Bruker Daltonics). Cet appareil de toute dernière génération est un spectromètre de masse en tandem Quadripôle-Temps de vol équipé d'une cellule de mobilité ionique. Il est couplé à un système de nano-chromatographie liquide haute-performance. Ce nouvel instrument permet d'atteindre une vitesse d'analyse et une sensibilité extrêmement élevées. Il ouvre de nouvelles perspectives en termes de profondeur d'analyse en protéomique et phosphoprotéomique Shot-gun, à partir de très faibles quantités d'échantillons. Le TimsTOF Pro est, à ce jour, le spectromètre le plus performant du marché, dédié à la protéomique. CDisation de Nathalie Melaine par l'Université de Rennes 1.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Spectromètre de masse TimsTOF Pro (Bruker Daltonics) - 610 k€

Sprayer de matrice pour imagerie - M5 Sprayer (HTX Imaging) - 70 k€

Projets académiques

Collaborations/Prestations :

- EA 3826 Thérapeutiques cliniques et expérimentales des infections (Nantes). « Impact de la composition du surnageant des culots globulaires sur la dysfonction rénale et l'immunomodulation post-transfusionnelle ». Responsable : Karim Asehoune.
- INSERM UMR1078 (Brest). « Détection de la protéine SF3B1ins dans des cellules exprimant l'allèle SF3B1 K700E ». Responsable : Delphine Bernard
- Centre de Production de Vecteurs Viraux - INSERM UMR 1089 (Nantes). « Analyse des protéines cellulaires résiduelles dans une préparation de vecteur viral (AAV) de thérapie génique ». Responsable : François Achille.
- UMR CNRS 6553 ECOBIO (Rennes). « SOLADAPT - "Evaluation of tolerance development of soil engineer fauna to contamination with residual pesticides in agricultural landscapes » ». Responsable : Françoise Binet.
- INSERM U892 Equipe 3 (Nantes). « Caractérisation des ITAFs contrôlant la traduction de l'antigène de mélanome MELOE-1 ». Responsable : François Lang.
- Ifremer Brest Département Physiologie Fonctionnelle des Organismes Marins (Plouzané). « Mollusc ». Responsable : Charlotte Corporeau.
- INRA IGEPP (Le Rheu). « Etude des mécanismes de défense des Brassicaceae sur le plan spatial ». Responsable : Antoine Grivot.
- Laboratoire de Pharmacologie Biologique Service de Pharmacologie Clinique Centre d'Investigation Clinique Inserm CIC-P 1414 CHU de Rennes (Rennes). « Mise au point d'une méthode de quantification d'anticorps monoclonaux à visée thérapeutique LC-MS/MS ». Responsable : Florian Lemaître.
- IGDR (Rennes). « Traitement de la polykystose rénale par un inhibiteur de protéine kinases (PKD-STOP) ». Responsable : Vincent Guen.
- INSERM U1232 Equipe 10 (Nantes). « Identification of partners of Bak that may influence its pro-apoptotic function ». Responsable : Patricia Gomez.
- Station Biologique de Roscoff (Roscoff). « DynaMO ». Responsable : Anne-Claire Baudoux.

Recherche interne :

- HiTEx : Hight testicular Expressed Proteins. Responsable : Charles Pineau.
- Rôle des protéines épидидymaires dans la maturation des spermatozoïdes: identification, localisation, rôle dans la motilité et pouvoir fécondant du spermatozoïde - Projet CR N Melaine. Responsable : Charles Pineau.

Projets avec des entreprises

- COOPERL ARC-ATLANTIQUE (Questembert). « Détermination de la distribution en poids moléculaires d'hydrolysats de protéines ». Responsable : Erick Sable.
- OSE Immunotherapeutics (Nantes). « Identification de ligands de CLEC1 par BIAcore couplé à la Spectrométrie de masse ». Responsable : Géraldine Teppaz .
- Atlanbio (Saint-Nazaire). « Caractérisation anticorps monoclonaux anti-PD1 » Responsable : Jordane Biarc.

Nouvelles technologies

En 2018, la plate-forme Protim a poursuivi ses développements technologiques dans les domaines suivants :

1. Développement de l'imagerie MALDI des petites molécules et de la quantification et co-localisation des protéines associées à leur séquestration et métabolisation. Cette thématique répond à une très forte demande et anticipe des besoins importants au niveau international en toxicologie mécanistique et réglementaire. Ces travaux sont conduits dans le cadre du contrat ANR Chlorprost. Ces travaux ont conduit à la publication de plusieurs articles sur la période 2014-2016. Une nouvelle publication est en cours de rédaction.
2. Développement et mise au point de l'imagerie MALDI tridimensionnelle et son intégration avec l'IRM (imagerie multimodale). Ces travaux sont menés dans le cadre du projet européen H2020 Metaspace. Ces travaux ont conduit à une première publication collaborative publiée début 2017 (Palmer et al., Nature Methods, 2017). Une publication propre à Protim est en cours de rédaction (Lavigne et al.).
3. Développement de méthodes innovantes de fouille de données par protéomique intégrative pour la protéomique à grande échelle.

Cet axe R&D est mené depuis 2014 dans le cadre du projet mondial Human proteome Project dans la mesure où Protim coordonne l'initiative Française Chromosome 14 de C-HPP qui implique un consortium constitué de Protim (Rennes), CALIPHO (SIB, Genève), et l'infrastructure nationale de protéomique (ProFi) (sites de Strasbourg, Grenoble et Toulouse). Sur la période 2015-2018, ces travaux ont déjà conduit à 4 publications (Jumeau et al. 2015, J Proteome Res ; Vandenbrouck et al. 2016, J Proteome Res ; Carapito et al. 2017, J Proteome Res ; Melaine et al. 2018, J Proteome Res). Ces développements se poursuivent actuellement.

Contacts

proteome@univ-rennes1.fr
02 23 23 52 87

Organismes / Établissements :
Inserm / Université de Rennes 1

Charles PINEAU
Responsable scientifique

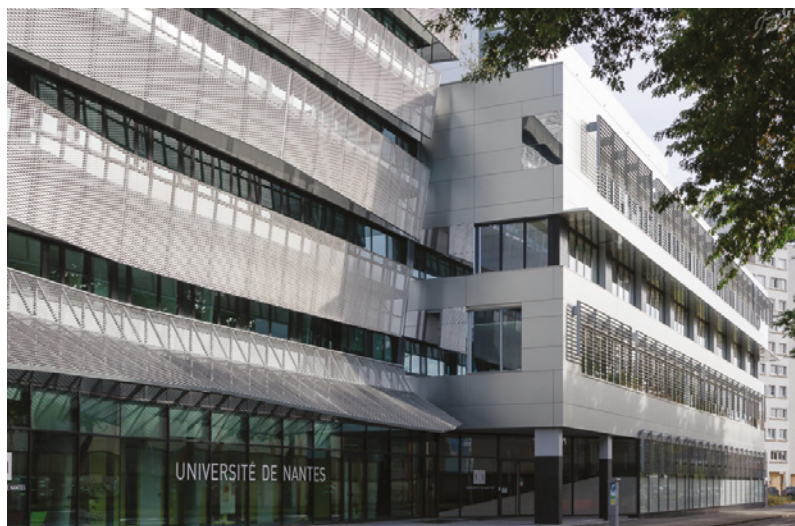
Emmanuelle COM
Responsable technique

www.protim.eu

Faits marquants

Le site du centre-ville de la plate-forme Impact a déménagé à l'Institut de Recherche en Santé 2 (IRS2) situé au 22 Boulevard Bénoni Goullin à Nantes. Les nouveaux locaux ont permis de rationaliser l'agencement des différents équipements. Cette nouvelle organisation et la fonctionnalité du site ont largement favorisé le développement d'un nouveau système d'analyse quantitative des interactions et d'analyse d'affinité par compétition à partir de la technologie SPR.

La plate-forme Impact est membre du GDR Chembioscreen et s'est impliquée dans le montage du projet fédérateur CatalyMar destiné à catalyser la mise en évidence de nouveaux produits naturels marins bioactifs autour de l'étude des micromycètes.



Equipements, technologies, projets

Projets académiques

En 2018, 43 projets académiques ont été initiés sur la plate-forme Impact. Même si la grande majorité des projets se positionnaient dans le domaine de la santé, quelques projets dans le domaine de l'agroalimentaire, de la mer et de la bio-informatique ont été menés.

Dans le cadre de notre activité, ces projets se sont répartis dans les approches de profiling (22%), de criblage (11%), de caractérisation (46%) de formation (11%) et de R&D (10%).

Projets avec des entreprises

En 2018, 14 projets dans le domaine de la santé ont été menés avec des entreprises. Ces projets se sont répartis dans des approches de caractérisation (50%), criblage (7%), profiling et analyse de données (21%), et de R&D (22%).

Nouvelles technologies

Au cours de cette année, Impact a fait de nombreux efforts pour développer de nouvelles analyses directement sur cellules vivantes ou à partir de fractionnement de culture primaire. Les outils utilisent les technologies BRET / HTRF et la ligature de proximité pour étudier l'organisation et la structure des complexes de protéines membranaires (organisation des récepteurs). Des méthodologies permettant l'étude des interactions moléculaires par SPR imaging, directement sur des fractions membranaires isolées et fixées sur support, ont également été mises au point. Très récemment, la mise en place de systèmes a-cellulaires de membranes lipidiques (ex. vésicules) contenant des molécules sélectionnées et visant à documenter la dynamique des protéines membranaires étudiées et insérées dans ces vésicules de type GUV a été initiée. Ces analyses «d'interaction aux interfaces» avec et entre les protéines de l'interface au niveau des membranes cellulaires, des mitochondries, du RE,... pouvant être qualifié de «membranome» ont pour objectif d'améliorer la compréhension de nombreux mécanismes pathologiques et la découverte de nombreux traitements.

Un test de screening innovant utilisant la technologie ALPHA et permettant d'analyser l'interaction entre une GTPase et une molécule de GTP modifiée non clivable a également été développé. Cet outil nous a permis de cribler des composés inhibiteurs compétitifs et/ou allostériques et de caractériser leur capacité à inhiber la formation du complexe GTPase - GTP en présence ou en absence

de co-facteurs. Ce test va pouvoir être adapté à l'ensemble des GTPases potentielles pour la découverte de nouvelles molécules modulatrices de leurs activités.

La conception d'une puce à anticorps permettant l'évaluation d'une activité enzymatique a été réalisée en combinant la technologie des puces à protéines avec un système de détection utilisant des quantum dots. Cette puce à anticorps a été conçue pour analyser l'activité kinase de la protéine DNA-PKcs en réponse aux dommages de l'ADN. Cette puce à anticorps permet également d'étudier l'effet de molécules inhibitrices de kinases sur le profil de phosphorylation de protéines cibles. Ce développement a été réalisé dans le cadre d'un projet collaboratif avec F. Fleury (UFIP à Nantes).

Pour répondre aux demandes des utilisateurs, une interface Galaxy a été développée et est en cours d'optimisation pour faciliter le traitement des données générées avec les puces à protéines à haut-débit. Les outils disponibles sur cette interface peuvent être utilisés individuellement ou bien combinés pour automatiser les analyses de données. Ces workflows d'analyses sont actuellement utilisés pour identifier des signatures caractéristiques et/ou de potentiels biomarqueurs dans le cadre de maladies auto-immunes. La mise en service de cette interface a permis à la plate-forme de collaborer au niveau national avec 3 équipes de recherche en 2018.



Contacts

cathy.charlier@univ-nantes.fr
02 51 12 56 21 / 02 28 08 03 79

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structures fédérative :
SFR François Bonamy

Pierre WEIGEL
Erwan MORTIER
Responsables scientifiques

Cathy CHARLIER
Mike MAILLASSON
Responsables techniques

www.impact-plateforme.com



Faits marquants

La plate-forme a lancé son site internet dédié en 2018. Ce site était un objectif fort pour améliorer la visibilité de la plate-forme et proposer les compétences de la plate-forme P2R à de nouveaux utilisateurs extérieurs notamment pour notre spécificité dans la production des complexes CMH/peptides de classes I solubles recombinants.

La plate-forme a concrétisé son intégration au réseau européen P4EU de plateforme de production de protéines recombinantes démarrée en 2017 avec une participation de P2R au congrès du réseau à Ghent en Belgique au mois de juillet 2018. Ce congrès a été l'occasion de rencontrer les différents partenaires du réseau et de présenter l'offre de P2R.



Protein Production and Purification
Partnership in Europe

Nous avons également recruté une ingénieure d'étude pour mener la suite d'un projet R&D, financé via Biogenouest par la région Pays de la Loire, pour la mise en place d'une technique de criblage de l'affinité des peptides pour la molécule de CMH humaine non conventionnelle HLA-E en collaboration avec l'équipe 3 du CRCINA.

Equipements, technologies, projets

Projets académiques

Nous avons débuté un projet de production de la protéine PCSK9 humaine recombinante en système eucaryote en collaboration avec le plateau de spectrométrie de masse du CRNH (plate-forme Corsaire). En effet, la disponibilité de cette protéine est essentielle pour l'avancée d'un projet débuté précédemment pour le dosage par immunocapture de la protéine PCSK9 dans le plasma. La concentration plasmatique de cette protéine permet de l'associer à différentes anomalies métaboliques. Le fait que PCSK9 soit présente en concentration très faible dans le plasma nécessite de développer une approche de pré-concentration de la protéine PCSK9 à partir de petits volumes de plasma pour permettre sa détection. La mise au point de cette technique par immunocapture est très couteuse en protéine recombinante. Il est donc essentiel pour la suite du projet de disposer au laboratoire de cette protéine. De plus, de nombreuses équipes locales travaillent sur cette protéine et seraient intéressées par sa disponibilité sur la plate-forme.



Nouvelles technologies

Pour répondre à des demandes locales et nationales, la plate-forme a débuté en 2017 un projet de R&D pour mettre en place une nouvelle technique de caractérisation de l'affinité de peptides pour une molécule de CMH donné. L'application la plus demandée par les immunologistes est la découverte de nouveaux épitopes, issus de protéines virales ou de cellules cancéreuses, reconnaissables par des lymphocytes T. Grâce au soutien de la région Pays de la Loire via Biogenouest nous avons obtenu un financement de 2 ans pour mener ce projet. Le recrutement d'un ingénieur d'étude a permis de mettre en place cette technologie pour la molécule de classe I humaine non conventionnelle HLA-E, les premiers résultats sont très encourageants. Nous avons sélectionné deux peptides pour produire les complexes HLA-E/peptides permettant de tester l'affinité de peptides candidats. Ces complexes nous ont permis de faire une étude de faisabilité sur 13 peptides présentant des affinités différentes et de valider les complexes formés par un test fonctionnel de réactivité sur des populations lymphocytaires T. Avec la nouvelle ingénieure arrivée sur la plate-forme en fin d'année 2018, nous allons continuer de caractériser les complexes générés afin de mettre en place, notamment, un nouveau test de read-out par chromatographie d'exclusion stérique en comparaison avec l'ELISA classiquement réalisé.

Nouveau personnel

Juliette VAURS, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 15/10/2018.

Contacts

frederic.pecorari@univ-nantes.fr
karine.bernardeau@inserm.fr
02 28 08 03 78

Organismes / Établissements :
Inserm / Université de Nantes

Structures fédérative :
SFR François Bonamy

Frédéric PECORARI
Responsable scientifique

Karine BERNARDEAU
Responsable technique



Faits marquants

Le fait marquant de l'année 2018 pour la plate-forme est l'arrivée de Thomas Roret, ingénieur de recherche en CDD CNRS pour 2 ans. Son arrivée a permis d'assurer le lien entre les 2 services de la plate-forme : « cristallogénèse » et « cristallographie ». Suite au départ temporaire du service cristallogénèse d'Alexandra Jeudy, assistante ingénieur en juillet 2018, le personnel technique de la plate-forme se résume donc actuellement à cet ingénieur de recherche. Suite à l'obtention du diplôme de formation certifiée de la Personne Compétente en Radioprotection de niveau 2 par notre ingénieur de recherche, nous avons aujourd'hui la possibilité d'utiliser notre nouvelle source de diffraction (autorisation par l'APAVE en cours). Par ailleurs, il reste à souligner l'intégration de la plate-forme au sein de Biogenouest, qui s'est préparée en 2017 et 2018 et est actée depuis le 27 novembre 2018.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Source de diffraction de rayons X Incoatec $\text{I}\mu\text{S}$ (sealed source - microfocus).

Projets académiques

Au cours de l'année 2018, 24 nouveaux projets ont été menés sur la plate-forme de cristallographie en collaboration avec la Station Biologique de Roscoff. Parmi ces différents projets, 23 proviennent de l'UMR 8227 (Laboratoire de Biologie Intégrative des Modèles Marins) dont la majorité est en association avec l'équipe Glycobiologie Marine de Mirjam Czjzek et grâce au projet investissement d'avenir IDEALG. A noter également la présence de 4 projets avec les équipes « Biologie des Algues et Interactions avec l'Environnement » et « Traduction Cycle Cellulaire et Développement ». Le 24ème projet a été commencé en collaboration avec l'UMR 7144 (Adaptation et Diversité en Milieu Marin). Un projet externe a également été traité, avec Patrick Legembre de l'UMR COSS à Rennes.

Sur l'ensemble de ces projets, 10 ont été terminés l'année dernière. De par sa localisation spécifique, la majorité des échantillons traités sur la plate-forme de cristallographie proviennent d'organismes marins (*Zobellia galactanivorans*, *Formosa agariphila*, *Mariniflexile fucanivorans* et phage CARIN1). Cependant, nous sommes ouverts à tous types d'organismes, comme le montrent les 4 projets que nous avons débutés avec des protéines d'origine humaine.

Au cours de cette même année 2018, 2 articles ont été réalisés à partir des résultats générés par la plate-forme de cristallographie, en collaboration avec des laboratoires étrangers « University of Limerick, Ireland » et « Technische Universität Kaiserslautern, Germany », sur des résultats obtenus en 2017.



Nouvelles technologies

La plate-forme de cristallographie a fait l'acquisition de nouveaux équipements en 2017 pour une mise en service et exploitation complète en 2018. Ces équipements proviennent de « Art Robbins Instruments » et sont constitués d'un robot de cristallisation automatique « Crystal Gryphon » et d'une caméra de visualisation semi-automatique « CrysCam ».

Au sein du service cristallogénèse de la plate-forme, de nouvelles méthodes sont développées pour réaliser la co-cristallisation ou la diffusion de molécules parfois insolubles.

Nouveau personnel

Thomas RORET, CDD Ingénieur de Recherche. Arrivé le 01/03/2018.

Contacts

czjzek@sb-roscoff.fr
02 98 29 56 65

Organismes / Établissements :
CNRS / Sorbonne Université

Structures fédérative :
FR2424 / Station Biologique de Roscoff

Mirjam CZJZEK
Responsable scientifique

Thomas RORET
Responsable technique

www.biogenouest.org/cristalo



Centre de production de vecteurs viraux pré-cliniques // 42

SynNanoVect // 44

LentiVec // 46

Transgénèse Xénopes // 48

TRIP // 50

LGA // 52

iPSC // 54

Therassay // 56

ImPACcell // 59

Biodimar® // 61

KISSf // 63

CHEM-Symbiose // 65

Cytocell // 67

AXE EXPLORATION FONCTIONNELLE

L'axe Exploration Fonctionnelle compte désormais 13 plates-formes, dont 9 sont reconnues par IBISA et 5 d'entre elles sont en plus certifiées ISO 9001-v2015.

Trois thématiques structurent actuellement notre axe :

- Vectorisation virale et non virale
- Transgénèse, modèles animaux et cellulaires
- Criblage et analyses fonctionnelles

S'il peut paraître très hétérogène au premier abord, l'axe Exploration Fonctionnelle présente en fait une large gamme de compétences et de savoir-faire absolument complémentaires. Cet axe possède des spécificités permettant d'aller de l'isolement/identification d'une molécule (KISSf) jusqu'à son évaluation *in vivo* sur des gros animaux modèles (LGA), en passant par sa synthèse à façon (ChemSymbiose). Cela constitue une force puisque ce type de continuum est rare, même au niveau européen.

Un système de co-marketing permettant de valoriser l'ensemble des compétences et savoir-faire de l'axe, notamment par un visuel commun, existe déjà au sein de l'axe. Cela permet de travailler sur l'accessibilité et la lisibilité de ces plates-formes en dehors des régions Bretagne et Pays de la Loire.

L'axe Exploration Fonctionnelle en profite pour saluer la dynamique portée par le réseau Biogenouest qui représente un espace privilégié d'échanges scientifiques et technologiques à l'échelle du Grand Ouest et qui doit perdurer.

Au cours de l'année passée, deux réunions d'axe ont été organisées dont une journée scientifique autour du thème « Des vecteurs : pour qui ? pour quoi faire ? Exemples d'applications » le 8 novembre 2018 à Nantes, journée organisée par V. Blouin, S. Bony et T. Montier avec le soutien de Biogenouest et de ID2Santé, qui a rassemblé environ soixante personnes.

En 2019, la journée scientifique de l'axe se fera conjointement avec l'axe Bio-imagerie sur le thème « Imagerie Préclinique ». Cet atelier se tiendra le 24 juin à Rennes.

Par ailleurs, le projet « Catalymar » a été retenu en 2019 dans le cadre de l'AAP projet fédérateur de Biogenouest. Il est porté par C. Hellio de la plate-forme Biodimar (Brest) et regroupe entre autres 4 plates-formes de l'axe Exploration Fonctionnelle (Biodimar, KISSf, ImPACcell et Therassay). Ce projet a pour objectif la création et l'animation d'un groupe de travail sur la valorisation des micromycètes marins. Ce projet pourrait servir de tremplin pour répondre à un appel d'offre national incluant un maximum des plates-formes de notre axe.

Parallèlement, toutes les plates-formes de l'axe ont poursuivi le travail engagé sur la qualité et pour celles certifiées ont effectué un passage positif vers la version 2015. Les plates-formes plus expérimentées de l'axe proposent aussi d'aider celles qui sont engagées vers la certification.

Il faut néanmoins noter quelques zones d'ombre : la plate-forme Transgénèse Xénopes (Rennes) rencontre des difficultés organisationnelles et des problèmes de stabilisation du personnel persistent au sein de certaines plates-formes (Cytocell, iPSC par exemple). Nous avons aussi besoin d'un appui fort de Biogenouest dans les discussions sur la pérennisation des emplois engagées sur les plates-formes et que cet appui soit entendu par les tutelles.

Coordinateurs

Maud CHÉTIVEAUX

maud.chetiveaux@univ-nantes.fr

Tristan MONTIER

tristan.montier@univ-brest.fr

Plate-forme de production de vecteurs viraux



Faits marquants

La plate-forme CPV développe depuis plusieurs années une technologie analytique par séquençage à haut débit de l'ADN encapsidé dans les particules AAV recombinants, qui a été valorisée par 2 publications. En 2018, la plate-forme propose cette prestation pour la caractérisation de lots de vecteurs de grade clinique et aussi sur les lots de développement. Elle figure parmi les prestations offertes par la plate-forme.

En 2018, la plate-forme a développé un procédé de production de vecteurs AAVr pour le variant Anc80 avec la technologie de cellules d'insectes en suspension à l'aide de baculovirus recombinants. Ce procédé a été développé jusqu'à l'échelle 50L et transféré dans une plateforme de production clinique.

Ce projet nous a permis aussi de développer un test pour rechercher la présence de baculovirus résiduels infectieux. Ce test est exigé par les agences réglementaires pour le développement de procédés de productions de vecteurs à visée clinique.

Publication du développement d'une autre méthode pour la caractérisation des particules infectieuses AAVr et ses limites. «Accurate Titration of Infectious AAV Particles Requires Measurement of Biologically Active Vector Genomes and Suitable Controls». François A, Bouzelha M, Lecomte E, Broucq F, Penaud-Budloo M, Adjali O, Moullier P, Blouin V, Ayuso E. Mol Ther Methods Clin Dev. 2018 Jul 27.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Fluorimètre-luminomètre haut débit.
Fluorimètre bas débit.
Spectrophotomètre bas débit.

Projets académiques

148 projets académiques pour lesquels des lots de vecteurs AAVr ou Adénoviraux de grade recherche ont été produits par la plate-forme CPV.

Projets avec des entreprises

9 projets pour des entreprises privées pour lesquels des lots de vecteurs AAVr de grade recherche ont été produits.

5 projets pour lesquels la plate-forme développe un procédé de productions de vecteurs AAVr compatible pour une application clinique. Ces projets impliquent un développement à façon, spécifique de chaque cassette thérapeutique à petite échelle. Puis, une fois le procédé défini à petite échelle, il est validé à grande échelle pouvant aller jusqu'à une échelle de 50 litres. La grande échelle est définie en fonction de la quantité totale cible de vecteurs AAVr nécessaire à l'essai clinique. Parmi ces projets, certains sont basés sur la transfection transitoire de cellules humaines adhérentes HEK293, les autres utilisent la technologie par infection de cellules d'insectes en suspension infectées par des baculovirus recombinants.

3 projets pour des entreprises privées concernant des études analytiques. Ces études vont permettre soit d'évaluer la qualité des vecteurs produits, soit d'étudier la biocompatibilité de nouveaux biocontainers dans lesquels seront répartis les vecteurs AAVr cliniques, soit de caractériser l'homogénéité d'une banque de cellules pour la production de lots de vecteurs cliniques.

Nouvelles technologies

- Poursuite du développement de nouveaux procédés de production à grande échelle et compatibles aux bonnes pratiques de fabrication (BPF) pour de nouveaux sérotypes ou variants AAV tels que l'AAV-2/DJ et AAV2/LK03 avec la technologie de culture en suspension de cellules d'insectes à l'aide de baculovirus recombinants.
- Développement de la production à grande échelle de vecteurs AAVr basée sur la culture en suspension de cellules d'insectes infectées à l'aide de baculovirus recombinants en Bioréacteur pour un nouveau variant AAV-2/Anc80. Le procédé a été développé jusqu'à l'échelle 50 litres et transféré avec succès sur une plate-forme de production de vecteurs cliniques (CMO) qui, ensuite, a réalisé la montée à l'échelle 200 litres (validation du procédé de production et purification).
- Poursuite du développement de la technologie de séquençage à haut débit pour caractériser l'ADN encapsidé dans les particules AAVr produites en cellules d'insectes.
- Poursuite de la caractérisation de lots de vecteurs AAVr à visée clinique afin d'évaluer la proportion de particules totales ne contenant pas le gène thérapeutique par microscopie et cryo-microscopie électronique avec la plate-forme MRic.
- Développement de la production par transfection transitoire de cellules humaines HEK293 en suspension. Cette dernière technologie est devenue performante grâce à la sélection et l'isolement de clones issus de cellules HEK293 qui ont été adaptées à la culture en suspension, l'objectif étant de pouvoir produire à plus grande échelle des vecteurs AAV en alternative à la technologie cellules d'insectes infectées par des baculovirus recombinants. Actuellement, nous avons démarré une collaboration pour pouvoir sélectionner le meilleur clone cellulaire et les conditions de culture les plus performantes grâce à la technologie Ambr15 de chez Sartorius.

Nouveau personnel

Agathe JONCKEAU, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 15/10/2018.

Laurie BRUN, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 01/01/2018.

Contacts

veronique.blouin@univ-nantes.fr
02 28 08 04 15

Organismes / Établissements :
Inserm / CHU de Nantes

Structures fédérative :
SFR François Bonamy

Eduard AYUSO
Responsable scientifique

Véronique BLOUIN-TAVEL
Responsable technique

Anita CHAMPION
Responsable administrative

<http://umr1089.univ-nantes.fr>



Faits marquants

La plate-forme SynNanoVect est spécialisée dans la conception et la production de vecteurs synthétiques. Elle propose une large gamme de vecteurs efficaces aussi bien *in vitro* qu'*in vivo* pour le transfert de constructions d'acides nucléiques ou de molécules thérapeutiques.

La formulation de nanovecteurs est l'une des principales activités de la plate-forme. Grâce à cette nouvelle technologie, la plate-forme SynNanoVect est capable de formuler de manière reproductible des liposomes de tailles très fines.

En effet, la technologie NanoAssemblr™ est une plateforme de fabrication qui permet d'ajuster de façon reproductible la taille des liposomes de manière fine. Elle produit des liposomes unilamellaires via une nano-précipitation contrôlée. Les lipides dissouts dans un solvant organique, typiquement de l'éthanol, sont injectés dans une entrée de la cartouche, tandis que de l'eau ou un tampon est injecté dans l'autre entrée en flux laminaire (les fluides ne se mélangent pas immédiatement). Les caractéristiques microscopiques à l'intérieur des canaux provoquent un mélange contrôlé à des échelles de temps plus rapides que la diffusion des molécules. Le changement soudain de polarité des solvants dû au mélange déclenche l'assemblage des lipides en liposomes unilamellaires. Les paramètres de procédé de l'instrument Total Flow Rate (TFR) et Flow Rate Ratio (FRR) sont utilisés pour contrôler les conditions d'auto-assemblage des liposomes par déplacement de solvant. NanoAssemblr™ permet d'atteindre des taux d'encapsulation plus élevés que dans le cas des méthodes classiques pour des substrats à la fois hydrophiles et lipophiles. Cet équipement a été acquis avec le soutien du GIS IBISA et de la région Bretagne via Biogenouest.



En mai 2018, la plate-forme SynNanoVect est passée de la certification ISO9001-v2008 à la norme ISO9001-v2015.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Grâce au soutien du GIS IBISA et de la région Bretagne via Biogenouest, la plate-forme a pu faire l'acquisition d'un NanoAssemblr™. Cela permet d'ajuster de façon reproductible la taille des liposomes de manière fine. Elle produit des liposomes unilamellaires via une nano-précipitation contrôlée. Les lipides dissouts dans un solvant organique, typiquement de l'éthanol, sont injectés dans une entrée de la cartouche, tandis que de l'eau ou un tampon est injecté dans l'autre entrée en flux laminaire (les fluides ne se mélangent pas immédiatement). Les caractéristiques microscopiques à l'intérieur des canaux provoquent un mélange contrôlé à des échelles de temps plus rapides que la diffusion des molécules. Le changement soudain de polarité des solvants dû au mélange déclenche l'assemblage des lipides en liposomes unilamellaires. Les paramètres de procédé de l'instrument Total Flow Rate (TFR) et Flow Rate Ratio (FRR) sont utilisés pour contrôler les conditions d'auto-assemblage des liposomes par déplacement de solvant. NanoAssemblr™ permet d'atteindre des taux d'encapsulation plus élevés que dans le cas des méthodes classiques pour des substrats à la fois hydrophiles et lipophiles.

Projets académiques

Tout d'abord, nous avons vendu plusieurs lots de vecteurs au cours de cette année : plus d'une dizaine de lots pour des applications *in vitro* et 6 pour des applications *in vivo*.

Par ailleurs, plusieurs projets académiques ont été finalisés ou initiés :

- Poursuite de l'optimisation d'une procédure de transfection des cellules d'hépatome humain HepaRG au moyen d'une formulation liposomale développée par la plate-forme. Elle a permis de mettre en évidence les difficultés techniques de la transfection de ces cellules et d'établir un protocole assez efficace, mais pour des cellules HepaRG transitoirement détachées de leur support avant ré-ensemencement en culture puis transfection (Demazeau et al., Efficient transfection of Xenobiotic Responsive Element-biosensor plasmid using diether lipid and phosphatidylcholine liposomes in differentiated HepaRG cells. IJP, 2017). A la suite de cette première phase du projet, nous avons engagé des échanges avec la société Biopredic International afin d'optimiser la transfection sans détachement des cellules afin de maintenir leur capacité fonctionnelle optimale (cf chap. société privée).
- Electroporation de cellules HepaRG - Obtention d'une lignée biosenseur HSP. Un projet a été mené pour dériver une lignée recombinante à partir des cellules HepaRG progénitrices, beaucoup plus faciles à transfecter, par électroporation afin d'intégrer de façon stable une construction d'ADN contenant un promoteur de gène Heat Shock Protein sensible aux stress oxydants avec comme

séquence codante la GFP. Nous avons produit cette lignée biosenseur qui permet des études de stress oxydant (Projet avec A. Guillozo). Un second projet très similaire est en voie de finalisation avec le laboratoire de H. Blottière (INRA Jouy-en-Josas) pour l'obtention d'une lignée recombinante HepaRG biosenseur NFkB.

- Développement de complexes lipidiques multimodulaires pour la transfection par aérosol. Ces systèmes sont à la fois transfectants et anti-bactériens. Ce développement se conduit avec les équipes de l'institut Pasteur de Paris pour l'évaluation de l'activité bactéricide.
- Optimisation des formulations pour des modes d'administration loco-régionale (aérosol > poumons ; HLV > muscles). Ces deux voies d'administration nécessitent en effet une formulation particulière des nanoparticules.

Projets avec des entreprises

Il y a actuellement des discussions en cours avec Biopredic international (Saint-Grégoire) pour la possible commercialisation de lipides de transfection pour les cellules HepaRG différenciées. Le modèle de cellules d'hépatome humain HepaRG, breveté par l'Inserm Transfert, constitue un modèle unique de cellules hépatiques progénitrices capables de se différencier en cellules métaboliquement actives très apparentées aux hépatocytes. Ces cellules sont donc une alternative intéressante à l'utilisation des hépatocytes humains primaires, difficiles à obtenir et de qualité très variable puisque provenant de biopsies humaines de patients subissant une ablation partielle du foie. Ces cellules sont largement utilisées pour des études de pharmacotoxicologie hépatique. La licence exclusive est exploitée par Biopredic qui en commercialise sous forme différenciée pour des laboratoires académiques et privés. Nous avons ainsi établi des protocoles d'électroporation de ces cellules, mais, pour un usage plus aisé, la société Biopredic nous a contactés pour mettre au point le protocole le plus efficace possible de transfection par lipofection des cellules différenciées. Le premier objectif de ce projet a été de déterminer parmi nos lipides celui qui était le plus approprié notamment pour l'absence de toxicité. Nous avons ainsi identifié un agent de transfection particulière efficace. Nous travaillons maintenant à l'optimisation des pourcentages de transfection en adaptant les conditions d'utilisation. A court terme, l'objectif est de fournir à l'entreprise un protocole et un produit de transfection qui sera vendu en parallèle des cellules. Ce débouché constitue un objectif majeur de nos projets R&D. Le projet DiRG « Développement d'outils prédictifs de la toxicité de produits chimiques vis-à-vis du foie » est porté Biopredic et est présenté au financement à l'appel à projets « L'innovation collaborative au croisement des filières » 2019.

Nouvelles technologies

Les nouvelles technologies implémentées sur la plate-forme entrent dans le champ de la formulation et la caractérisation de nouveaux vecteurs nanométriques. Ces technologies comprennent un système de microfluidique qui est composé d'un ensemble de nano-pompes couplées à des cellules de microfluidique permettant la synthèse/formulation contrôlée de nano-objets. La seconde technologie, complémentaire de la première, est une chromatographie liquide haute pression couplée avec à un système de séparation de nano-objets suivi d'un détecteur fluorimètre et d'un détecteur universel permettant la mesure de taux d'encapsulations de principes actifs et des suivis cinétiques de relargage. Le tout vient renforcer et étendre un parc de matériels pour une meilleure maîtrise de la préparation des nanoparticules et de leur caractérisation physicochimique.

Parallèlement, la plate-forme a développé un criblage de lipides cationiques pour l'inactivation de gènes par lipofection des siRNA dans différentes lignées cellulaires, notamment des lignées d'hépatome. La majorité de nos projets antérieurs a porté sur le gain de fonction de gènes par expression ou surexpression de protéines à partir d'un vecteur d'expression plasmidique. Nos premiers travaux sur la répression de gènes par siARN a montré que les lipides cationiques les plus efficaces pour exprimer une protéine à partir d'un plasmide n'étaient pas ceux les plus efficaces pour réprimer l'expression d'un gène. C'est pourquoi cette étude de vectorisation de siARN est menée.

Contacts

tristan.montier@univ-brest.fr
02 98 01 80 80

Organismes / Établissements :

CNRS / Inserm / ENSCR / Université de Bretagne
Occidentale / Université de Rennes 1

Structures fédérative :

SFR IBSAM

Tristan MONTIER

Coordinateur et responsable scientifique

Thierry BENVENU

Pascal LOYER

Paul-Alain JAFFRÈS

Responsables scientifiques

www.univ-brest.fr/synnanovect



Faits marquants

L'année 2018 a été une année importante et riche en événements pour l'essor scientifique et financier de la plate-forme LentiVec. De tous les événements survenus au cours de cette période 2018, la signature d'un contrat de prestation pour la société de biotechnologie en phase clinique, OSE Immunotherapeutics®, a été le fait marquant, voire historique pour LentiVec. La société OSE Immunotherapeutics® développe des immunothérapies innovantes pour l'activation et la régulation immunitaire en immuno-oncologie et dans les maladies auto-immunes. Le rôle de LentiVec a été de produire une lignée cellulaire en mesure d'exprimer divers antigènes tumoraux, sélectionnable par l'expression d'un gène rapporteur fluorescent.

Dans ce contexte, LentiVec a cloné indépendamment les différentes séquences antigéniques fournies par OSE Immunotherapeutics dans un vecteur lentiviral, exprimant sous le contrôle d'un site d'entrée interne des ribosomes le gène rapporteur mCherry2. L'étape suivante a été la production et la titration de ces différentes constructions sous forme de particules virales. Pour répondre aux exigences expérimentales d'OSE Immunotherapeutics, LentiVec a dû s'assurer que ces différentes lignées cellulaires étaient dans l'incapacité de former des virus compétents dans la réplication (Replication Competent Lentivirus), permettant ainsi de développer une nouvelle procédure en la matière. Finalement, cet outil cellulaire doit permettre, pour OSE Immunotherapeutics®, la recherche et l'isolation d'anticorps antitumoraux. La réalisation de cette prestation a permis d'une part de fournir une source de revenus conséquente directement en relation avec la complexité et la quantité du travail fourni. Le projet OSE Immunotherapeutics est le second projet signé avec un partenaire privé. Cette collaboration a permis d'autre part d'améliorer encore l'affichage régional de la plate-forme LentiVec comme un partenaire fiable dans le domaine de la vectorologie.

Si d'autres événements ont également été importants pour votre plate-forme, vous pouvez les lister :

Nous avons, durant l'année 2018, noté une fidélisation de notre clientèle. Par exemple, Xavier Prieur (UMR-S 1087 à Nantes) et Philippe Jais (société de biotechnologie Eukarys, Evry), après des prestations signées en 2017, ont fait de nouveau appel à nos services en 2018. Cette tendance tend à se confirmer puisqu'en 2018, nous avons procédé à la production à petite échelle de 4 lots de vecteurs lentiviraux pour Cyrielle Vituret (Inra, Theix). Les bons résultats de cette production permettent de programmer une production à plus grande échelle pour des injections chez le petit animal dans le courant de l'année 2019.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Durant l'année 2018, la plate-forme LentiVec a reçu la livraison de 3 appareils, suite au financement Région Pays de la Loire via Biogenouest en 2017 :

- Un imageur NuGenius permettant l'analyse de la migration de fragments d'ADN en gel d'agarose sous UV et l'acquisition d'image à l'aide de sa caméra à haute résolution
- Un spectrophotomètre NanoDrop™, en capacité de mesurer par absorbance la quantité et la qualité d'acides nucléiques.
L'acquisition de ces appareils a permis d'améliorer la qualité des clonages de vecteurs lentiviraux et donc de leur production sous forme de particules virales.
- Un compteur de cellules automatisé Cellometer. Cet appareil permet le comptage précis et reproductible d'un échantillon de suspension cellulaire avec la détermination de la viabilité. Son utilisation en routine a permis de standardiser la production des vecteurs en cellules 293T et leur titration en cellules HCT116. Son emploi a augmenté la quantité de vecteurs produits et a amélioré la reproductibilité de leur titration.

Projets académiques

La plate-forme LentiVec avait posé dès la fin 2017 les bases d'une collaboration avec le Dr Guillaume Mabilieu (GEROM, Angers), dans le but de mettre au point la création d'une lignée cellulaire progénitrice d'ostéoblastes à l'aide de vecteurs lentiviraux. L'intérêt de ce projet académique, puisque mené en collaboration avec une équipe de recherche angevine locale, était l'absence de disponibilité actuelle de ce type de lignée pourtant indispensable dans ce domaine de recherche axé sur les pathologies de résorption osseuse. Une période de maturation, durant l'année 2018, a été nécessaire afin de définir la meilleure stratégie pour répondre aux objectifs. La stratégie initiale visant à exprimer à la fois la télomérase humaine (hTERT) et l'antigène grand T du virus simien 40 (Ag

T SV40) par un vecteur lentiviral, a été remplacée par l'expression unique de hTERT et d'un gène rapporteur fluorescent, mCherry2. Cette nouvelle approche devrait permettre, malgré l'absence de Ag T SV40 finalement non indispensable, d'immortaliser des pré-curseurs d'ostéoblastes à partir de macrophages humains et de les sélectionner à l'aide de l'expression du gène rapporteur mCherry2.

Projets avec des entreprises

La nature des prestations que nous avons fournies pour Philippe Jais de la société EUKARYS, nous a amené à définir une collaboration sur un nouveau projet nommé LentiPROD. Ce projet a pour objectif d'exprimer une ARN polymérase de nouvelle génération dont l'activité est restreinte au cytoplasme et qui se révèle supérieur à celle de l'ARN polymérase II. Ce projet vise à augmenter la quantité d'ARN génomique des vecteurs et des ARN codant les protéines structurales, enzymatiques et d'enveloppe, en plaçant leur expression sous le contrôle du promoteur spécifique de cette ARN polymérase. Cette stratégie devrait permettre une augmentation considérable de l'efficacité de production de particules lentivirales infectieuses.



Nouvelles technologies

Dans l'optique d'améliorer une étape critique dans la production de vecteurs lentiviraux qu'est la titration, la plate-forme LentiVec a développé une nouvelle stratégie pour déterminer précisément et directement la quantité de vecteurs issus d'un lot de production par RT-qPCR. Cette méthode a pour principe d'extraire l'ARN génomique présent dans les particules produites et, après une étape de transcription inverse, de quantifier par qPCR la quantité d'ADN virale. On s'affranchit ainsi de nombreuses étapes intermédiaires rencontrées lors d'une quantification classique par qPCR après infection de cellules HCT116. Cette méthode par RT-qPCR est actuellement comparée aux qPCR classiques et au dosage de la protéine de capsid p24 pour la recherche de virus compétant dans la réplication.

Nouveau personnel

Martin LECOMTE, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 05/03/2018.

Contacts

sebastien.boni@univ-angers.fr
02 44 68 84 62

Organismes / Établissements :
Université d'Angers

Structures fédérative :
SFR ICAT

Guillaume PODEVIN
Responsable scientifique

Sébastien BONI
Responsable technique

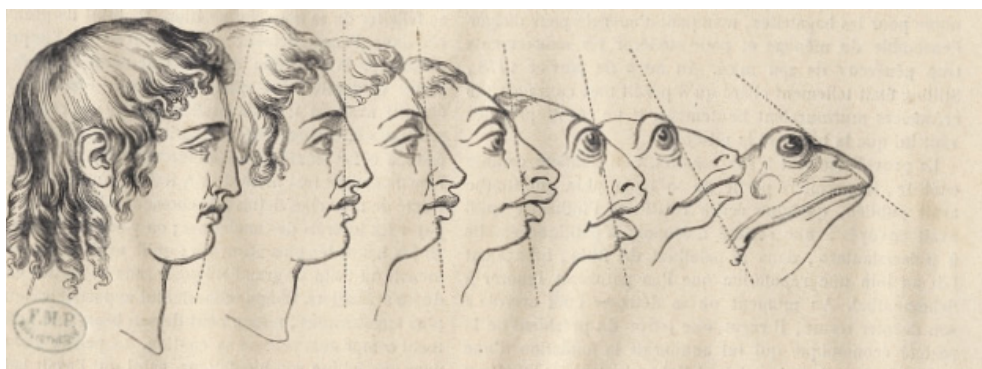
www.biogenouest.org/lentivec

Plate-forme Transgénèse Xénopes

Faits marquants

La production d'animaux génétiquement édités porte de nombreuses applications tant pour ses aspects agro-alimentaires que pour ses applications biomédicales.

En effet, par l'introduction chez des animaux modèles de mutations ou variant génétiques identifiés comme associés à des pathologies humaines, il est possible de tester expérimentalement dans ces modèles animaux l'impact de ces mutations ou variants sur le développement ou la survenue de certains cancers.



A cette fin, il est pertinent d'identifier des modèles génétiquement simples et possédant un plan d'organisation proche de l'homme. Le xénope, modèle amphibien, est particulièrement adapté à ces approches. Etant un tétrapode, il possède un plan d'organisation similaire à celui de l'homme ; comme amphibien, il offre un développement externe facile à suivre, synchrone et rapide et possède le même nombre de gènes que l'homme avec une orthologie assez simple à définir.

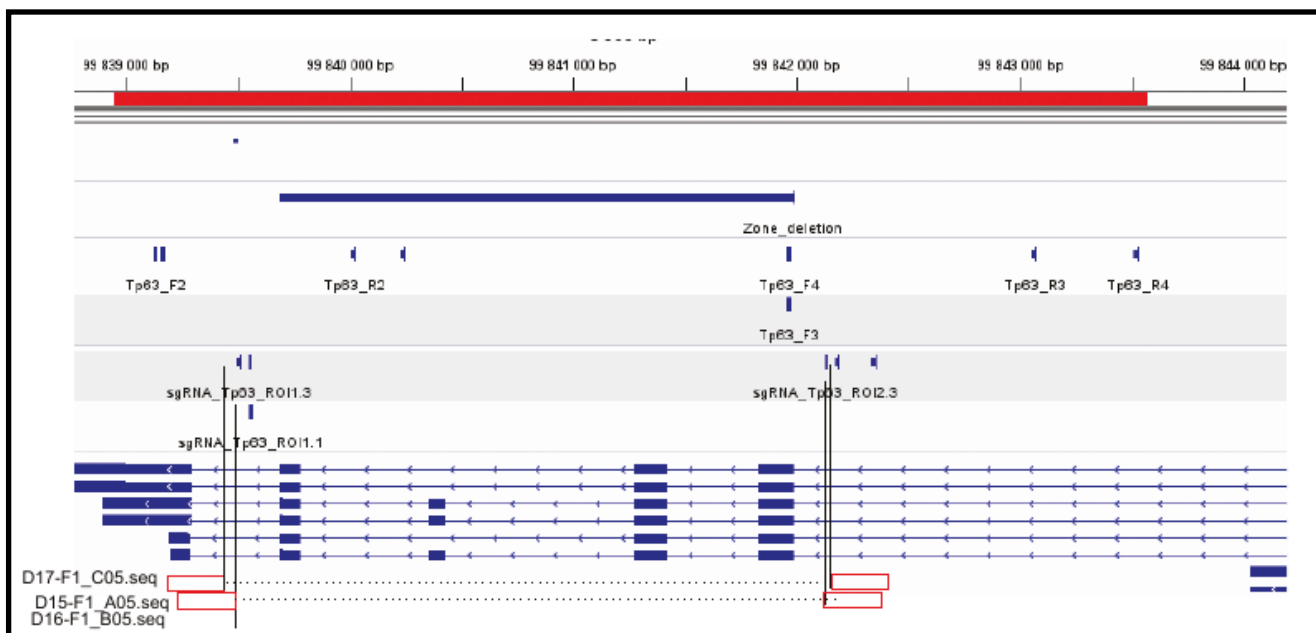
Dans ce contexte, la plate-forme Transgénèse Xénopes a tiré profit de la technologie CRISPR/CAS9 pour développer, valider, et produire des ARN guides permettant la production de larges délétions (splicing-mimics) dans le génome de *Xenopus tropicalis*. Ces ARN guides ont été conçus pour cibler des gènes impliqués dans des pathologies génétiques épithéliales humaines et modifier spécifiquement les protéines produites à partir de ces gènes. La spécificité de ce travail réside non dans le fait que l'on puisse empêcher l'expression de ces gènes, mais plutôt dans la capacité à modifier finement les isoformes protéiques issues de leur expression. Ce projet a été développé en partenariat avec la Fondation Maladies Rares.

Suite au départ de Christophe Héligon, Ingénieur de recherche responsable de la plate-forme, Yann Audic, chargé de recherche au CNRS à l'IGDR, reprend la direction scientifique de la plate-forme. Parallèlement, clôture de l'UMS 3387 et passage de la plate-forme sous la direction de l'UMS 3480 Biosit au 1er janvier 2019.

Equipements, technologies, projets

Nouvelles technologies

Développement des approches CRISPR/CAS9 avec la production d'ARN guides fonctionnels testés permettant d'obtenir des délétions ciblées de taille contrôlable sur le génome de *xenopus tropicalis*.



Contacts

crb-xenopes@univ-rennes1.fr
02 23 23 52 51

Organismes / Établissements :
CNRS / Université de Rennes 1

Brigitte GUILLET
Responsable technique



Transgenèse Rat et ImmunoPhénomique

Faits marquants

Développement d'une nouvelle prestation : fourniture de rats génétiquement modifiés avec un statut SPF.

Le financement obtenu via Biogenouest par la région Pays de la Loire en 2017 a permis à la plate-forme de s'équiper en divers équipements d'animalerie : 2 portoirs ventilés avec filtres Hepa pour l'hébergement de rats (capacité d'accueil : 60 cages), 1 hotte de change double face et 1 hotte de type PSM pour réaliser le transfert d'embryons. Ces équipements ont permis d'améliorer les conditions sanitaires pour nos lignées immunodéficientes (rats SCID), sensibles aux infections opportunistes et pour les lignées de rats génétiquement modifiés, que nous générons pour d'autres équipes académiques extérieures. Nous pouvons ainsi mieux répondre aux exigences sanitaires propres à chaque animalerie lors du transfert des lignées nouvellement générées, et nous affranchir des décontaminations très coûteuses chez les éleveurs.



Plusieurs projets R&D ont été valorisés par des publications scientifiques :

- Charpentier, M., Khedher, A. H. Y., Menoret, S., Brion, A., Lamribet, K., Dardillac, E., Concordet, J. P. (2018). CtIP fusion to Cas9 enhances transgene integration by homology-dependent repair. *Nature Communications*, 9(1), 1133.
- Ménoret, S., Ouisse, L.-H., Tesson, L., Delbos, F., Garnier, D., Remy, S., Anegon, I. (2018). Generation of Immunodeficient Rats With Rag1 and Il2rg Gene Deletions and Human Tissue Grafting Models. *Transplantation*, 102(8), 1271-1278.
- Ouisse, L.-H., Remy, S., Lafoux, A., Larcher, T., Tesson, L., Chenouard, V., Anegon, I. (2018). Immunological characterization of a rat model of Duchenne's disease and demonstration of improved muscle strength after anti-CD45RC antibody treatment. *BioRxiv*, 407023. *J. of Immunology* (en révision)

La plate-forme a été re-certifiée ISO9001 selon la nouvelle version de la norme v2015.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Acquisition de divers équipements d'animalerie : 2 portoirs ventilés avec filtres Hepa pour l'hébergement de rats (capacité d'accueil : 60 cages), 1 hotte de change double face et 1 hotte de type PSM pour réaliser le transfert d'embryons.

Projets académiques

1. Projets de prestations réalisés pour différentes équipes académiques :
 - Génération de différents modèles de rats génétiquement modifiés au moyen des CRISPRs/Cas9, nucléases spécifiques de gènes. Deux d'entre eux ont été réalisés pour des équipes nationales, dont les projets ont été soutenus par la Fondation Maladies Rares. Deux autres projets sont toujours en cours de réalisation.
 - Analyse de modifications génétiques dans 2 lignées de moutons (collaboration avec Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay). Projet toujours en cours.
2. Projets de recherche en collaboration avec des équipes académiques :
 - Immunophénotypage de la lignée Myorat et tests de nouveaux traitements thérapeutiques dans le but de réduire les atteintes musculaires et de ralentir la progression de la pathologie. Ce projet a été valorisé par une publication scientifique (Ouisse L-H, Remy S, et al., Immunological characterization of a rat model of Duchenne's disease and demonstration of improved muscle strength after anti-CD45RC antibody treatment. *BioRxiv*, 407023. *J. of Immunology* (en révision)).

- Humanisation immune de rats RAG-/- IL2Rg-/- (CD34+, PBMC) générés par la plate-forme (Menoret S. et al., Generation of Immunodeficient Rats With Rag1 and Il2rg Gene Deletions and Human Tissue Grafting Models. 2018. Transplantation, 102(8), 1271-1278. Transplantation). Projet toujours en cours.
- Immunophénotypage d'un modèle de rat reporter FoxP3-T2A-eGFP. Projet toujours en cours.
- Génération d'un modèle de rat déficient pour l'exon 6 du gène CD45 de façon inductible via un système Cre/Lox. Projet toujours en cours.

Projets avec des entreprises

1. Projets de prestations réalisés pour la société Teneobio :
8 projets d'immunisation de rats humanisés (Unirats) ont été réalisés. Nous travaillons également à l'analyse *in vitro* d'anticorps humains (4 projets en cours actuellement) par cytométrie, à l'aide de tests fonctionnels et par ELISA.
2. Projet collaboratif avec la société genOway au travers d'un projet ANR Labcom et d'une thèse CIFRE (projet toujours en cours). Ce projet s'articule autour de plusieurs axes de recherches visant à développer de nouvelles stratégies d'ingénierie génétique, pour augmenter l'efficacité des techniques de ciblage de gènes chez le rat (plate-forme TRIP) et chez la souris (genOway) via le système CRISPR/Cas9, et en particulier la fréquence des événements de recombinaison homologue.

Nouvelles technologies

- Développement de nouvelles techniques d'ingénierie génétique et de transgénèse, pour augmenter la fréquence des événements de recombinaison homologue, en utilisant des Cas9 ou des sgRNA modifiés. Projets R&D toujours en cours qui s'inscrivent dans le cadre de 2 collaborations, l'une avec la plate-forme GenoCellEdit (T. NGuyen, Nantes) et l'autre avec la société genOway (A. Fraichard, Lyon) dans le cadre d'une thèse CIFRE.
- Mise au point d'une technique pour évaluer la formation du complexe Cas9-sgRNA («protein thermal shift assay» et analyse de melt curve ; analyse de retard sur gel par électrophorèse capillaire). Projet R&D toujours en cours.
- Caractérisation génotypique de marqueurs SNP chez le rat, notamment au niveau du CMH, via la méthode d'électrophorèse capillaire. L'identification de ces marqueurs permettra de corréler le polymorphisme génétique et la variabilité phénotypique. Projet R&D toujours en cours.



Nouveau personnel

Ghenima AHMIL, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 08/10/2018.

Contacts

ignacio.anegon@univ-nantes.fr
02 40 08 74 10

Organismes / Établissements :
Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Ignacio ANEGON
Responsable scientifique

Séverine RÉMY
Séverine MENORET
Responsables techniques

www.tgr.nantes.inserm.fr

Faits marquants

La plate-forme LGA, au sein de l'Ecole de Chirurgie de Pratiques Interventionnelles de Nantes, a intégré le cluster FAME (appel d'offres iSITE nantais NExt) : Facteur humain pour la technologie médicale / Human Factors for Medical Technologies.

Le cluster a vocation à soutenir tout projet partant d'un problème médical identifié, à travers une démarche scientifique visant l'analyse et la compréhension du problème (human factors engineering), afin de déboucher sur la conception de nouveaux outils de formation ou de nouveaux dispositifs médicaux s'appuyant sur les nombreuses synergies possibles entre le pôle 'santé' et le pôle 'ingénierie'.

Ce cluster s'axe sur l'apprentissage, l'utilisation des nouvelles technologies, l'autonomisation et la robotique, au sens large du terme, la coopération homme-homme et homme-machine dans le monde de la santé.

De par son terrain d'apprentissage et de formation, l'Ecole de Chirurgie et de Pratiques Interventionnelles (dont le LGA), et donc tous ses membres, est impliquée dans ce projet.



Equipements, technologies, projets

Projets académiques

- APAFiS# 9627 : Etude d'un inhibiteur de la Phosphatidylinositol-4-Kinases (PI4Ki) en réduction et/ou remplacement du traitement par inhibiteur de la calcineurine (CNI) dans un modèle d'allo-transplantation rénale chez le macaque.
- APAFiS# 10843 : Etude de la pharmacocinétique d'un anticorps anti-CD172a chez le macaque.

Projets avec des entreprises

- OSEImmunotherapeutics - APAFiS# 13155 : Évaluation pharmacologique et pharmacodynamique de l'anticorps anti-IL7R chez le macaque.
- Xenothera - APAFiS# 14673 : Evaluation *in vivo* de l'efficacité et de la toxicité/innocuité de préparations d'IgGs polyclonales anti-lymphocytaires d'origine porcine chez le primate non humain.

Nouvelles technologies

- Adaptation du modèle d'allo-transplantation rénale chez le macaque (précédemment développé chez le babouin).
- Développement de la technique de perfusion hypothermique de pancréas porcin ex vivo.

Contacts

gilles.blancho@chu-nantes.fr
02 40 08 74 10

Organismes / Établissements :
Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Gilles BLANCHO
Responsable scientifique

David MINAULT
Responsable technique

Stéphanie BERNARDET
Responsable administratif

www.biogenouest.org/lga



Faits marquants

Le fait marquant est notre déménagement dans des locaux de 140 m² et notre regroupement avec une plate-forme qui prépare des cellules à partir du sang à façon et qui effectue de la R&D dans ce domaine. Cela nous permet de disposer de 7 PSM contre 3 auparavant, de 8 incubateurs contre 4 auparavant et d'un congélateur -80°C dont nous n'étions pas équipé. En conséquence, nous pouvons accueillir 2 fois plus de projets, ce qui occasionne aussi une augmentation de l'activité de suivi de projet.

La fusion avec la plateforme DTC nous amène à revoir notre organisation : cartographie des compétences, contrats, charte, règlement intérieur, etc.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Nous avons acquis 2 nouveaux PSM.

Projets académiques

Nous avons effectué 14 nouvelles reprogrammations :

- 2 pour Betty Gardie (UMR 1087, Nantes)
- 4 pour Géraldine Mollet (IMAGINE, Paris)
- 3 pour Sanaa Eddiry (Toulouse)
- 1 pour Stéphane Béziau (UMR 1087, Nantes)
- 2 pour JB Gourraud (UMR 1087, Nantes)
- 1 pour Sandra Mercier (UMR 1087, Nantes)
- 1 pour Isabelle Grosjean (INMG, Lyon)

Nous avons poursuivi le support de projets en cours :

- différenciation des cellules hiPSC en lymphocytes T (C. Guillonnet, CRTI, Nantes)
- différenciation en lymphocytes B (S. Brouard, CRTI, Nantes)
- différenciation en HSC (I. Anegon, CRTI, Nantes)

Nous avons formé une étudiante en License Pro, qui a ensuite été embauchée par l'unité TENS (Maxime Mahé, Nantes).

Nous avons accompagné l'équipe de D. Tribouillard (IBGC, Bordeaux).

Projets avec des entreprises

Nous faisons de la mise au point en collaboration avec des entreprises de notre domaine d'activité, par exemple la différenciation cardiaque (IBGC, Bordeaux) avec Stem Cell Technologies.

Nouveau personnel

Quentin FRANCHETEAU, CDD Assistant Ingénieur. Arrivé le 16/04/2018.

Contacts

laurent.david@univ-nantes.fr
02 28 08 01 46

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Laurent DAVID
Responsable scientifique

www.biogenouest.org/ipsc

Faits marquants

L'onco-hématologie, un nouveau domaine d'expertise au sein de Therassay.

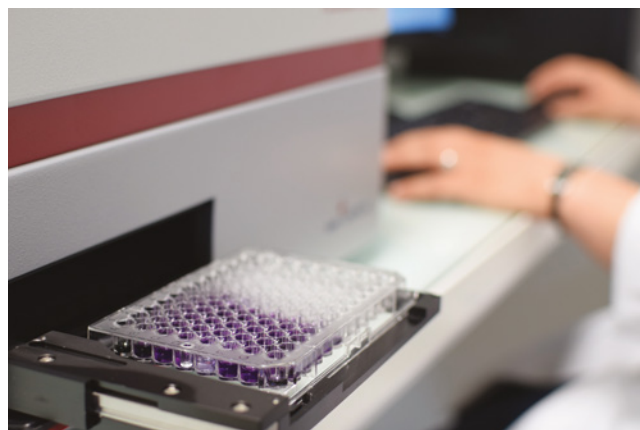
Après 9 ans, Myelomax a évolué et continue d'offrir ses services sur la plate-forme Therassay. Sous la responsabilité scientifique d'Emmanuelle Ménoret associée à Charlotte Kervoelen, une expertise unique est maintenant proposée au sein de la plate-forme Therassay. Les hémopathies malignes représentent 9,7% des cancers avec un pronostic encore très variable, il est donc nécessaire d'améliorer leurs traitements. Le myélome multiple reste le domaine d'activité phare ainsi que le modèle de lymphome à cellules de manteau.

La cible : les sociétés pharmaceutiques ou biotechnologiques et les institutions de recherche qui souhaitent évaluer *in vitro* et *in vivo* le potentiel de nouvelles molécules à visée thérapeutique pour les hémopathies malignes ainsi que leurs modes d'action.

L'offre *in vitro* : évaluation du potentiel thérapeutique de composés sur les lignées cellulaires MM et MCL (évaluation de l'activité anti-tumorale des composés, établissement de la valeur IC50/LD50, comparaison de l'efficacité avec celle des médicaments de référence), dissection des mécanismes cellulaires induits par des composés (voies de signalisation, caractérisation de la mort cellulaire, analyse du cycle cellulaire...), identification de la meilleure combinaison avec des médicaments approuvés et de l'effet potentiel synergique ou additif de nouveaux agents thérapeutiques avec des agents thérapeutiques conventionnels.

L'offre *in vivo* : suivi *in vivo*, caractérisation de l'efficacité du médicament, mesure du volume tumoral, surveillance des paramètres cliniques (état de santé, points limites, surveillance du comportement, réaction du traitement, évolution du poids...), prélèvement, histologie.

Modèles *in vivo* : modèles de souris xénogreffes sous-cutanées, modèles de souris disséminés en développement.



Therassay (Emmanuelle Ménoret en onco-hémato)

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

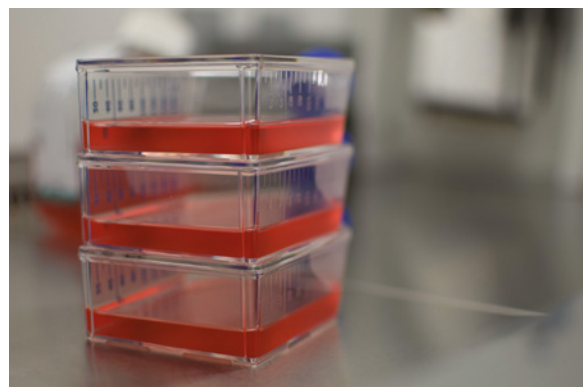
La plate-forme a fait l'acquisition en fin d'année 2018 d'un équipement d'exploration comportementale chez la souris qui comprend :

Un module principal d'étude pour l'exploration du comportement et la stéréotypie avec quatre chambres de tests équipées d'un système d'acquisition informatisé (vidéotracking),

- + un module d'étude Anxiété : module « test de la boîte noire et blanche » adaptable sur le module principal,
- + un module d'étude Mémoire : module « test de la planche à trous » et module « test de préférence de place », tous les deux adaptables sur le module principal,
- + un module d'étude Interactions sociales : module « test d'interaction sociale à 3 chambres » adaptable sur le module principal.

Ce nouvel équipement permettra de :

- développer l'offre de la plate-forme vers des pathologies neurodégénératives et psychiatriques, ainsi que des évaluations de bien-être/stress.
- fournir de nouvelles offres vers les industriels et les académiques
- intégrer ce nouveau matériel sur le même site que la plate-forme actuelle d'exploration digestive permettant ainsi une étude globale et simultanée de l'axe intestin-cerveau sur les mêmes animaux



L'installation sur site de cet équipement sera effective mi-mars 2019.

Projets académiques

La plate-forme Therassay continue son ouverture avec des partenaires académiques. Comme exemples en 2018 :

Cette année, l'originalité des études est aussi passée par l'analyse d'échantillons biologiques de nouvelles espèces pour la plate-forme : le xénope et le poulet. Deux études distinctes ont été réalisées par le module métabolique de la plate-forme avec des mesures de paramètres lipidiques pour le premier et la réalisation de profils des lipoprotéines circulantes et le dosage des marqueurs plasmatiques d'absorption intestinale et de synthèse du cholestérol pour la deuxième.

A la demande de la plate-forme de phénotypage cardiovasculaire du rongeur (CAF- Lausanne), la plate-forme Therassay a organisé une formation de 4 jours sur leur site à la technique du coeur isolé travaillant, technique qui permet de réaliser des mesures d'hémodynamie sur des coeurs ex vivo en recréant un circuit normal de contraction cardiaque sans avoir d'interposition du système nerveux autonome.

Projets avec des entreprises

En 2018, 7 projets de recherche ont été réalisés en collaboration avec des partenaires industriels.

Exemple : Un nouveau partenariat a émergé en 2018 avec une société qui souhaitait étudier l'impact de l'un de leur traitement sur la fonction musculaire et la fonction respiration sur des souris mdx (modèle de référence de la myopathie de Duchenne).

La collaboration se poursuit en 2019, sur la mesure des effets de ces molécules sur les propriétés contractiles des voies aériennes en utilisant la technique du Myographe (Mulvany).

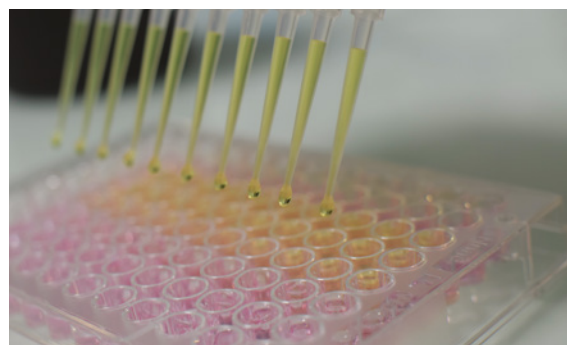
Nouvelles technologies

1. Réalisation de profils lipoprotéiques à partir de microvolume :

La plate-forme a acquis un nouveau système de gel filtration pour la séparation des lipoprotéines et la quantification des lipides et protéines associées.

Le caractère innovant de ce système est qu'il permet de réaliser des profils de lipoprotéines à partir d'une quantité très faible de plasma, entre 1 et 10 µl. La quantification des marqueurs lipidiques et protéiques est réalisée en temps réel directement en sortie de colonne par le système. Cet équipement permet d'explorer l'ensemble des animaux d'un même groupe et ne plus travailler sur des pools de plasma. L'obtention de données inter-individuelles rend possible l'analyse statistique des résultats.

De plus, la réalisation de profils lipoprotéiques ne se fait plus uniquement en phase terminale. Des données sur les effets de traitement chronique sur la composition des lipoprotéines peuvent enfin être obtenues.



L'augmentation de sensibilité de l'équipement permettra à la plate-forme d'initier un véritable développement technologique avec l'étude de nouveaux échantillons biologiques (LCR, bile, liquide interstitiel) jusqu'alors impossible pour des raisons de sensibilité d'équipement. De nouveaux marqueurs pourront aussi faire l'objet de mise au point spécifique de séparation et de dosage : phospholipides, acides gras libres, glycérol, apolipoprotéines, PCSK9...

2. Trois techniques nouvelles sur l'exploration musculaire ont aussi été développées : préparation des muscles pour analyse histologique / injection intra-musculaire dans tibialis antérieur et quadriceps de souris / Mesure de bioimpédance sur rat anesthésié.

Nouveau personnel

Emmanuelle MENORET, CDI Ingénieure de recherche. Arrivée le 01/09/2018.

Charlotte KERVOELEN, CDI Ingénieure de recherche. Arrivée le 01/09/2018.

Contacts

maud.chetiveaux@univ-nantes.fr
02 28 08 00 81

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Flavien CHARPENTIER
Responsable scientifique

Maud CHÉTIVEAUX
Responsable technique



Faits marquants

Intégration du plateau zebrafish de Biosit dans ImPACcell.

De nouveaux tests utilisant les larves de zebrafish transgéniques seront prochainement proposés pour le criblage de molécules bioactives (thérapeutiques et potentiellement toxiques).

Partenariat avec l'IRSET dans le projet MASSIF ATTACK financé par l'ANSES.

Equipements, technologies, projets

Projets académiques

- Signatures métabolomiques et transcriptomiques à grande échelle : vers une intégration massive pour l'évaluation des risques « Massive Attack ». Frédérique Chalmel, équipe Physiologie et physiopathologie du tractus uro-génital, IRSET (Rennes)
- Etude de la capacité d'éfferocytose de macrophages. Valérie Lecureur, équipe Contaminants environnementaux et barrière pulmonaire, IRSET (Rennes)
- Détermination de la résistance à l'Osimertinib de cellules tumorales en culture. Rémy Pedoux, Chemistry Oncogenesis Stress Signaling, U1242 (Rennes)
- Sustained activation of the AhR transcription factor and BRAF inhibitors in melanoma. Sébastien Corre, équipe Expression des gènes et oncogénèse, IGDR (Rennes)
- Etude de la polarisation hépatocytaire. Olivier Fardel, équipe Contaminants environnementaux et barrière pulmonaire, IRSET (Rennes)



- Comparaison des caractéristiques phénotypique des carcinomes hépatocellulaires portant une CTNNB1 sauvage ou mutée. Orlando Musso, équipe Stress Exogènes/Endogènes et Réponses Pathologiques dans les Maladies Hépato-gastro-intestinales, NuMeCan (Rennes)
- Etude de la migration/invasion de cellules MCF7. Gilles Salbert, équipe Régulation spatio-temporelle de la transcription chez les eucaryotes, IGDR (Rennes)
- Etude des effets de 47 molécules neonicotinoides sur la production de testostérone par la lignée NCI-H295R. Séverine Mazaud-Guittot, équipe Physiologie et physiopathologie du tractus uro-génital, IRSET (Rennes)
- Time lapse sur 2 lignées cellulaires MCF7 exprimant stablement le récepteur alpha des oestrogènes. Gilles Flouriot, équipe Transcription, environnement et cancer, IRSET (Rennes)
- Etude de la migration de cellules rénales. Yannick ARLLOT, équipe Bases moléculaires de la tumorigenèse, IGDR (Rennes)
- Recherche de perturbateurs de la ciliogénèse. Vincent Guen, équipe Cycle cellulaire, IGDR (Rennes)
- Antimicrobial and antibiofilm activity of snakes venoms. Reynald GILLET, équipe Ribosome, bactéries et stress, IGDR (Rennes)
- Dosage d'activité luciférase sur lysat cellulaire. Luc Paillard, équipe Expression génétique et développement, IGDR (Rennes)
- Quantification de la fluorescence sur cellules vivantes au contact d'Alamar Blue. Sylvie Jeanne, équipe V&C Biomatériaux, UFR Odontologie (Rennes)
- Test de 2 composés sur lignées mammaires triples négatives. Florence Mongin, équipe Chimie ORganique & INTerfaces, ISCR (Rennes)
- Validation par gène rapporteur de fixation d'acides nucléiques sur des cibles. Colette Désert, équipe Génétique et Génomique, UMR INRA Agrocampus PEGASE (Rennes)
- Etude du rôle de la curcumine sur le processus angiogénique. Maxime Gueguinou, Groupe Innovation et Ciblage Cellulaire, EA 70501 (Tours)
- Etude d'inhibiteurs de LIMK. Hélène Bénédicti, Signalisation cellulaire (CBM) et chimie thérapeutique (ICOA) (Orléans)
- MitoChOndrial targets iN canCER meTabolic reprOgramming - CONCERTO. Jean-François DUMAS, Laboratoire Nutrition, Croissance et Cancer, Inserm UMR 1069 (Tours)
- Catalyser la mise en évidence de nouveaux produits naturels marins bioactifs autour de l'étude des micromycètes « CatalyMar ». Claire Hellio, Laboratoire des Sciences de l'Environnement Marin (LEMAR) - UMR 6539 (Brest)

Contacts

remy.leguevel@univ-rennes1.fr
02 23 23 48 10

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Rennes 1

Structure fédérative :
SFR Biosit

Thierry CHARLIER
Responsable scientifique

Rémy LE GUEVEL
Responsable technique

www.biogenouest.org/impacell

Plate-forme BIODIMAR



Faits marquants

Le LabCom BioTechAlg est issu de la rencontre de la société de production industrielle de biomasses de microalgues Greensea et du laboratoire LEMAR dont la plate-forme Biodimar. Débuté fin 2017, ce projet a permis d'ores et déjà à la plate-forme d'élargir son offre de bio-essais dans les domaines de la cosmétique et de la nutraceutique.

Deux personnels titulaires de l'UBO sont venus rejoindre l'équipe en 2018 :

Yannick TOUEIX, aide technique, titulaire d'une licence de biologie, consacre 30% de son temps à la recherche au sein de Biodimar.

Marie-Aude POULLAQUEC, aide technique au LEMAR, consacre 10% de son temps aux activités de la plate-forme.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Lyophilisateur alpha 1-4, CHRIST.

Projets académiques

■ Interreg ALG-AD :

ALG-AD est un projet financé par l'Interreg NWE dans le cadre duquel une nouvelle technologie est en cours de développement pour utiliser les nutriments issus de la digestion anaérobie des déchets alimentaires et agricoles comme substrat pour la culture de microalgues à destination de l'alimentation animale et autres produits à haute valeur ajoutée. Biodimar intervient en tant que support technique pour l'isolement des composés d'intérêt issus des microalgues.

■ Interreg BLUEHUMAN :

Le projet BlueHuman est financé dans le cadre du Programme Européen Interreg Espace Atlantique 2014-2020. Le projet est réalisé en collaboration étroite avec les partenaires industriels et se décline en trois axes principaux :

- la valorisation de sous-produits et résidus d'origine marine par le développement de biomatériaux pour le génie tissulaire,
- le développement d'applications biomédicales,
- la recherche d'ingrédients marins pour la cosmétique, le bien-être et les produits de santé.

Le LEMAR est plus particulièrement impliqué dans le développement d'hydrogels de collagène marin réticulés & fonctionnalisés par des polyphénols issus de macro-algues et de plantes halophytes. Biodimar intervient dans la production d'extraits actifs (composés phénoliques) de macro-algues et de plantes halophytes. Des procédés d'extraction alternatifs sont évalués afin d'obtenir de manière éco-responsable et efficace des composés phénoliques actifs. Biodimar participe au criblage de ces extraits pour la recherche d'activités d'intérêt (anti-oxydantes, anti-bactériennes, anti-biofilm...) en ingénierie osseuse.

■ FUJ RIVAGE 2.0 :

L'objectif du projet RIV _AGE 2.0 consiste à développer de nouveaux actifs marins anti-âge à la fois anti-oxydant, hydratant, détoxifiant, photoprotecteur et antimicrobien, qui vont intéresser les marchés de la cosmétique et de la thalassothérapie. Ces actifs marins sont élaborés à partir d'algues marines pour lesquelles l'obtention de cellules souches (spores, gamètes, et/ou zygotes) est envisageable à échelle industrielle. Les études menées au cours du projet dans la recherche d'ingrédients d'actifs marins vont concerner à la fois l'écologie des végétaux marins, les biotechnologies, mais aussi le développement de procédés d'extraction/purification

respectueux de l'environnement et de standardisation de biotests anti-oxydants et anti-microbiens. Dans le cadre de ce projet, Biodimar participe à la mise en place de méthode de purification par CPC, à la détermination d'activités anti-oxydantes...

- MSCA-IF 2017, ECOFOULPEST : From marine molecules to eco-friendly tools for agriculture

Si l'utilisation d'un large éventail de pesticides a augmenté le rendement des cultures, contrôlé les vecteurs de maladies et réduit les pertes après récolte, il n'en demeure pas moins que pratiquement tous les pesticides sont des poisons et certains d'entre eux représentent un danger à long terme pour l'environnement et les humains en raison de leur persistance dans la nature et les tissus corporels. Idéalement, un pesticide doit être mortel pour les ravageurs ciblés, mais pas pour les espèces non ciblées, y compris l'homme. Dans la recherche de nouvelles alternatives « vertes », le principal objectif du projet ECOFOULPEST est d'évaluer le potentiel d'organismes marins spécifiques (i.e. les éponges essentiellement) à produire des prototypes d'agents agrochimiques respectueux de l'environnement, en particulier des herbicides et des fongicides, et d'évaluer plus avant les résultats potentiels. Parallèlement, le post-doctorant accueilli à Biodimar étudiera la voie biosynthétique du composé naturel ainsi que son rôle écologique vis-à-vis d'autres organismes marins.

Projets avec des entreprises

- ANR LabCom BioTechAlg :

L'objectif de ce programme est de soutenir les acteurs de la recherche académique à s'engager dans un partenariat bilatéral structuré avec une PME ou une ETI. Le LabCom BioTechAlg est issu de la rencontre d'une société de production industrielle de biomasses d'algue (Greensea du groupe Greentech) et du laboratoire LEMAR/plate-forme Biodimar. Il s'agit de cribler la biodiversité à une échelle industrialisable, et au moyen d'outils dédiés, aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*. Les applications visées seront les marchés de la cosmétique et de la nutraceutique. L'identification de nouvelles molécules susceptibles d'entrer dans la composition de nouvelles formulations et/ou de remplacer les conservateurs chimiques est d'un intérêt stratégique majeur, qui relève également des grands enjeux actuels de santé publique.

- Projet SEA29 / Société Synkrosystem :

Le but de cette collaboration est de tester et fournir à l'entreprise des substances naturelles d'origine marine présentant des activités antibactériennes, antifongiques et algicides, et qui pourraient se substituer à certains actifs chimiques présents dans les formules de produits de nettoyage.

Nouvelles technologies

- Purification de composés phénoliques par CPC dans le cadre du projet FUI Rivage 2.0
- Un nouveau test antioxydant, ORAC, est disponible



Nouveau personnel

Yannick TOUEIX, *Totualire*. Arrivé le 01/01/2018.

Marie-Aude POULLAQUEC, *Titulaire*. Arrivée le 01/01/2018.

Contacts

biodimar@univ-brest.fr
02 98 01 66 50

Organismes / Établissements :
Université de Bretagne Occidentale

Claire HELLIO
Responsable scientifique

Marilyne FAUCHON
Responsable technique

www.univ-brest.fr/biodimar



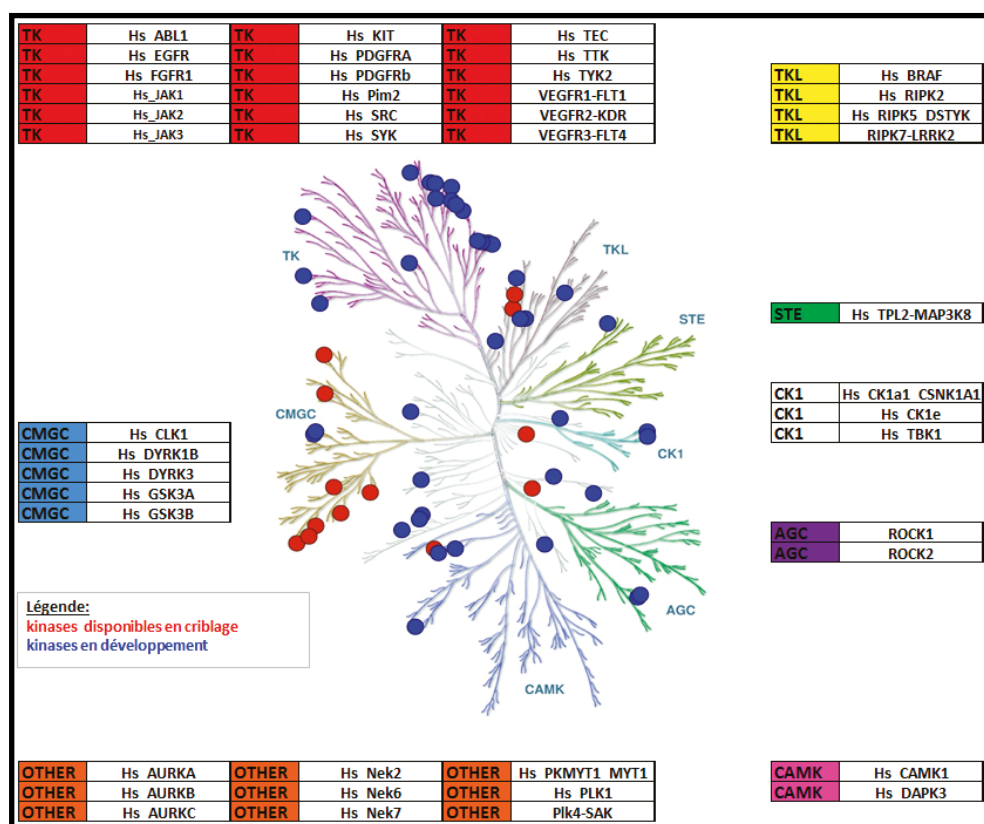
KISSf Roscoff

Faits marquants

En 2018, la plate-forme KISSf a entrepris le développement d'une nouvelle technologie, la MicroScale Thermophoresis (MST), grâce à l'acquisition de deux appareils de thermophorèse (NanoTemper Monolith NT.115 et Monolith Labelfree). Ces appareils vont permettre de proposer sur notre plate-forme un nouveau service : l'évaluation d'interactions moléculaires entre une kinase et une série de composés par la détermination d'une constante d'affinité (Kd). Cette technologie nous permettra également de cribler sur des kinases pour lesquelles nous n'avons pas réussi à développer un test fonctionnel basé sur la mesure d'une activité enzymatique. L'achat des appareils a été rendu possible grâce aux financements sur un Contrat de Plan État-Région Bretagne et grâce à la Région Bretagne via Biogenouest.

De plus, la plate-forme a obtenu une aide supplémentaire par le CNRS pour le recrutement d'une apprentie qui a en charge le développement de ces nouveaux tests. C'est le deuxième apprenti que KISSf va former. Nous souhaitons également souligner ce point comme fait marquant notre engagement pour la formation professionnelle des jeunes.

Afin d'offrir un service plus large à nos collaborateurs, nous développons également un panel de cibles plus important pour s'ouvrir à d'autres familles du kinome (**représenté sur la figure ci-dessous**). A ce jour, grâce à l'acquisition d'une chaîne de purification de protéines recombinantes AKTA et le recrutement d'un apprenti en 2017, nous avons augmenté notre panel d'une dizaine de kinases.



Equipements, technologies, projets

Projets académiques

Nouveaux projets de criblage en prestation collaborative nationale et internationale.

En 2018, nous recensons 27 études académiques réalisées sur la plate-forme KISSf, pour 20 collaborateurs (dont 6 nouveaux). Ces études représentent un total de 776 composés testés avec 615 molécules de synthèse et 161 composés d'origine naturelle.

Projets avec des entreprises

Sur l'année 2018, nous avons mené 4 campagnes de criblage pour l'entreprise ManRos Therapeutics.

Nouvelles technologies

Nous avons acquis des appareils de thermophorèse, NanoTemper Monolith NT.115 et Monolith Labelfree. La technologie MicroScale Thermophoresis (MST) est une méthode de quantification d'interactions biomoléculaires. Elle mesure le mouvement des molécules le long de gradients de température microscopiques et elle détecte les modifications de taille, de charge ou d'hydratation des molécules. Un gradient de température microscopique est induit par un laser IR et le mouvement des molécules est détecté et quantifié à l'aide de colorants fixés de manière covalente, de protéines de fusion fluorescentes ou de fluorescence intrinsèque des protéines via la présence de résidus principalement tryptophanes.

Ces appareils permettent de proposer sur la plate-forme des évaluations d'interactions moléculaires entre une kinase et une série de composés. La première étape consiste à réaliser un criblage primaire afin d'évaluer les potentiels « Hits ». Une fois les « Hits » identifiés, en réalisant des gammes de dilution de la kinase, il est possible de déterminer la constante d'interaction K_d . La méthode est à la fois simple et rapide. Nous envisageons la mise en place de différents tests :

- des mesures de constantes de dissociation (K_d) entre une protéine kinase et une molécule pouvant se fixer sur son site actif,
- des mesures de K_d entre une protéine et un acide nucléique ou un polysaccharide,
- la validation de composés d'intérêts (hits) identifiés par une autre technologie.

La thermophorèse est également utilisable pour des kinases sans activité enzymatique détectable. Ainsi, sur des kinases pour lesquelles le manque d'activité *in vitro* ne nous permet pas de réaliser un criblage à l'aide du test d'activité par la méthode ADP-Glo, nous avons la possibilité de rechercher des hits par cette méthode d'analyse de l'interaction moléculaire.

Nouveau personnel

Roxane GUICHAOUA, Assistante Ingénieur. Arrivée le 01/09/2018.

Contacts

bach@sb-roscoff.fr / kissf@sb-roscoff.fr
02 98 29 23 91

Organismes / Établissements :
CNRS / Sorbonne Université

Structure fédérative :
FR2424 / Station Biologique de Roscoff

Stéphane BACH
Responsable scientifique

Thomas ROBERT
Responsable technique

www.biogenouest.org/kissf



Faits marquants

Dans un projet de collaboration du Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (Laberca - UMR 1329) avec un industriel, certains composés migrants des vernis de boîtes de conserve vers les aliments ont pu être identifiés. D'un besoin en molécules références est née la collaboration de recherche (2017 - Projet 20) entre le Laberca et la plate-forme CHEM-Symbiose. Suite à cette collaboration, un financement régional Recherche, Formation & Innovation (RFI) a pu être décroché pour poursuivre cette collaboration (2018 - Projet « Syntholi »). Asmaa Tebbaa, Assistante Ingénieur, a pu être recrutée afin de poursuivre la synthèse en molécules de référence. De plus, cette collaboration entre dans un nouveau champ thématique de la plate-forme, à l'interface de la Chimie et de la Sécurité des Aliments, et démontre son implication interdisciplinaire.

La réorganisation de la plate-forme CHEM-Symbiose s'est poursuivie en 2018. Avec deux responsables scientifiques, Jacques Lebreton et Didier Dubreuil, et deux responsables administratifs, Monique Mathe-Allainmat et Arnaud Tessier, la plate-forme compte désormais un responsable technique, Matthieu Rivière, titularisé en 2018.

En 2018, la plate-forme CHEM-Symbiose s'est vue dotée d'un nouvel équipement afin de délivrer des composés chimiques avec une pureté supérieure : une pompe à vide poussé (Appel à financement IBISA 2016 - 13300 euros).

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

La Pompe Chimie Hybride (10-4 mbar) permet de délivrer des composés de pureté supérieure (Financement IBISA).

La plate-forme souhaite acquérir prochainement un appareil de purification (type HPLC Semi Prep) pour répondre aux demandes très variées des collaborateurs (Financement Région 2019 Pays de la Loire via Biogenouest / IBISA 2018 / ressources propres).

Projets académiques

- Synthèse d'un alkynylfucose - Collaboration avec Jacques Le Pendu, UMR_S 1232 Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Nantes-Angers, Nantes.
- Synthèse d'inhibiteurs de CDK - Collaboration avec Jean-Luc Ferrer, UMR 5075 Institut de Biologie Structurale, Grenoble.
- Synthèse de l'OLC 12 - Collaboration avec Christophe Heligon, UMS 3387 CRB Transgénése Xénopes, Rennes.
- Synthèse d'inhibiteurs de kinases - Collaboration avec Jean-Luc Ferrer, UMR 5075 Institut de Biologie Structurale, Grenoble.
- Synthèse du DB 550 - Collaboration avec Patrick Legembre, Inserm U1242 CLCC Eugène Marquis, Rennes.

Nouvelles technologies

Formation MASSLYNX FRACTIONLYNX (HPLC analytique/sep) a été réalisée le 28 et 29 Mai 2018 afin d'apporter à nos collaborateurs une nouvelle expertise.

Chaque projet traité sur la plate-forme CHEM-Symbiose est soumis au développement de nouvelles méthodes de synthèse.

La plate-forme CHEM-Symbiose a par exemple développé/amélioré ses connaissances et ses compétences en glycochimie (Projet 24) ainsi qu'en chimie hétérocyclique (Projets 25, 26 et 27).

Le Projet 28, quant à lui, permet de développer/confirmer ses compétences dans les techniques de couplage peptidique.

Tous ces projets participent également à acquérir des techniques de synthèses judicieuses suivant l'échelle de synthèse (de plusieurs dizaines de milligrammes à des dizaines de grammes).

Nouveau personnel

Louis BRIGANDAT, stagiaire L3. Arrivé le 04/06/2018.

Nicolas DINH, stagiaire M2. Arrivé le 03/09/2018.

Asmaa TEBBAA, CDD Assistante Ingénieur. Arrivée le 01/10/2018.

Contacts

jacques.lebreton@univ-nantes.fr
02 51 12 54 03

Organismes / Établissements :
CNRS / Université de Nantes

Jacques LEBRETON

Didier DUBREUIL

Responsables scientifiques

Matthieu RIVIERE

Responsable technique

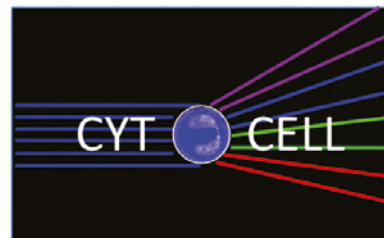
Arnaud TESSIER

Monique MATHÉ-ALLAINMAT

Responsables scientifiques et administratifs

<http://www.pf-chemsymbiose.univ-nantes.fr>

Plate-forme Cytocell



Faits marquants

Le fait marquant de la plate-forme Cytocell en 2018 est sa réorganisation en termes de personnel et de surface.

En effet, la responsable technique de la plate-forme, Juliette Desfrancois-Noël, nous a quitté pour prendre de nouvelles fonctions dans le privé. De ce fait, la responsabilité technique a été confiée à Nadège Marec (IE CDD sur financements Région Pays de la Loire via Biogenouest jusqu'au 30/09/18 puis sur fond propres de la plate-forme). Laetitia Florenceau (AI CDD sur fonds propres) a également quitté la plate-forme pour convenance personnelle. Laurine Haro, technicienne CNRS qui avait été affectée sur la plate-forme suite à une demande de mobilité, poursuit sa reconversion professionnelle. La contrepartie de cette reconversion est que Mme Haro est redevable de 3 ans de service public, ce qui nous empêche de déposer une demande de mobilité au CNRS, Mme Haro pouvant à tout moment revenir sur la plate-forme si elle ne trouve pas d'autres employeurs. Elle est d'ailleurs revenue 2 mois en 2018 (novembre-décembre) et a réalisé des missions liées à la communication sur la plate-forme.



Dans ce contexte RH toujours extrêmement tendu, nous avons bénéficié d'une mobilité Inserm en remplacement du poste d'IR de Mme Desfrancois-Noël (100%) avec l'arrivée de Mme Cécile Daussy-Abes AI (80%) depuis septembre 2018. Par ailleurs, la survie de la plate-forme a été assurée par le recrutement de Mr Nicolas Jouand (IE CDD sur financements Région Pays de la Loire via Biogenouest) en septembre. Mr Jouand partage la co-responsabilité technique de la plate-forme, en anticipation du départ de Mme Marec durant l'été 2019. Une de ses missions principales est de développer l'analyse computationnelle automatisée des données de cytométrie.

Enfin, nous avons été sollicités par une équipe du CRCINA pour participer à un projet européen d'immunomonitorage. Dans ce cadre, nous avons recruté, sur les fonds de ce projet, Mme Lucie Erceau (IE CDD) dont la mission est de coordonner ce suivi immunologique par cytométrie de flux et qui participe également au fonctionnement de la plate-forme à 50%.

La formation de ses 3 nouveaux personnels a été assurée par Mme Marec de septembre à octobre, avant qu'elle ne parte en congé maternité. Le fonctionnement de la plate-forme au dernier trimestre 2018 a donc été assuré par ces 3 nouvelles personnes qui ont su maintenir le fonctionnement quotidien jusqu'au retour de Mme Marec en février 2019.

A la période de formation des 3 nouveaux personnels s'est superposé le déménagement des cytomètres de la plate-forme du 3ème au 6ème étage du bâtiment dans des surfaces dédiées et adaptées. Cette réorganisation a été très bénéfique en termes de fonctionnement, d'espace de stockage, de visibilité des activités et d'espace tampon permettant d'envisager l'acquisition de nouveaux équipements de pointe dans les années à venir.

Equipements, technologies, projets

Projets académiques

Projets de l'UMR1232, Nantes :

- Claire Pecqueur (CR, équipe 14) « Isolement de clones de glioblastomes multiformes radio-résistants afin de tester leur sensibilité à différents traitements »
- 2 projets de Magali le Breton (MCU, équipe 8) « Etablissement de lignées ZR75 afin d'étudier les mécanismes de résistance au BH3 mimétiques. » « Sélection clonale de cellules Hela infectées Flag-PUMA-2a-eGFP-Bcl-XL afin d'évaluer la sensibilité et la résistance individuelle. »
- Olivier Coqueret (PU, équipe 12) « Isolation au sein d'une population hétérogène de cellules transfectées qui surexpriment le récepteur CD47 tagué GFP »

- Julie Gavard (DR, équipe 15) « Tri et clonage de cellules GSC1 et GSC4 afin de générer une lignée clonale KO pour JAMC »
- 2 projets de Laurent Maillet (CR, équipe 8) « Tri de cellules qui expriment de manière stable une protéine de fusion GFP-BCL-xL suite à une infection rétrovirale. Le tri est réalisé en fonction du niveau de fluorescence GFP correspondant au niveau d'expression de la protéine de fusion. » « Purification par tri de cellules MCF1 infectées par lentivirus pLVX GFP positives. »
- Martine Amiot (DR, équipe 10) « Déterminer comment l'expression des protéines Bcl-2 et Bcl-xl impacte la réponse au BH3 mimétiques spécifiques de Mcl-1 dans le myélome multiple. Le tri permet de sélectionner des cellules de myélome exprimant stablement et avec la même intensité Bcl-2 et Bcl-xl.3 »
- 2 projets de Nicolas Boisgerault (CR, équipe 4) « Tri d'une population de cellules Meso34 transduites pour un marqueur fluorescent afin de récupérer une population cellulaire exprimant de manière homogène SLBP (18-126) et IRES-H1. » « Le virus de la rougeole utilisé en thérapie oncolytique est connu pour inhiber la mort cellulaire de l'hôte en ciblant les mitochondries dans les autophagosomes. La mort cellulaire induite par le virus que nous développons en interne induit une mort cellulaire plus rapide nous souhaitons donc savoir grâce au cytomètre imageur si ce virus provoque de la mitophagie. »
- Christelle Dousset (IE, équipe 10) « Mise au point de lignées Cas9 stables pour une utilisation sur CRISPR ; sélection des fractions les plus intenses en fluorochromes »
- 2 projets de Sophie Barillé-Nion (CR, équipe 8) « Sélection de cellules cancéreuses MDA-MB-231 transfectées avec le plasmide H2B fluorescent en YFP ou RFP afin d'éliminer les cellules non transfectées et de pouvoir réaliser des co-cultures. » « Purification de lignées de carcinome mammaire afin d'étudier l'effet cytotoxique de cellules traitées sur des cellules non traitées. »
- 2 projets de Nathalie Labarrière (DR, équipe 3) « Purification de la fraction PDL-1 positive d'une lignée de mélanome (M113) transfectée par PDL1. » « Caractérisation de clones T édités pour le gène PDCD1. Grâce au cytomètre imageur nous voulons vérifier si la protéine issue de l'allèle WT ne reste pas séquestrée dans le cytoplasme de ces clones. »
- Frédérique Souazé (CR, équipe 8) « Tri cellulaire de cocultures (ZR75 (cancer du sein) et CAF (fibroblastes) dans le but d'étudier la concentration en protéine de la famille Bcl2 de chaque cellule et de comparer leur expression en co-culture par rapport à des monocultures. »
- Catherine Pellat (DR, équipe 10) « Tri de cellules TP53KO générées par CRISPR Cas9 afin de sélectionner les cellules qui ont été efficacement transduites par l'AAV porteur de la séquence sgRNA. »
- Allan Patinec (IE, équipe 5) « Purification de cellules humaines iNKT et SW620 transfectées par plasmide SW620 dans le but de ne récupérer que les cellules exprimant fortement le plasmide. »
- Emmanuelle Godefroy (CR, Equipe 5) : « Tri et clonage de lymphocytes T CD4+ CD8alpha+ »
- Anne Jarry (CR, équipe 3) « Tri de cellules Caco2 AMHR2 positives en vue de réaliser des manipulations de cytotoxicité cellulaire dépendantes des anticorps et ceci avec des anticorps anti-AMHR2. »
- Delphine Fradin (CR, équipe 3) « A l'aide du cytomètre imageur vérifier la présence d'exosomes de différents types de tumeurs dans les lymphocytes CD8. »

Projets de l'UMR1238, Nantes :

- Françoise Rédini (DR, équipe 1) « Etude d'une population cellulaire bloquée en G0 (quiescence) afin de regarder l'expression différentielle des gènes entre deux populations Ki67neg et Ki67pos et d'essayer de faire ressortir les gènes impliqués dans la migration cellulaire. »
- François Lamoureux (CR, équipe 3) « Isoler les cellules HSF1KS par tri afin de déterminer le rôle de HSF1 dans le développement de l'ostéosarcome. »

Projets de l'UMR1064, Nantes :

- Cédric Louvet (Post-doctorant, équipe1) « Etude du « trafficking » du CMH de classe II dans les cellules dendritiques purifiées de la rate de souris afin de déterminer l'impact de la déficience pour les gènes Tmem176a et b. Pour ce faire, grâce au cytomètre imageur Amnis nous allons suivre l'internalisation progressive du CMHII en le comparant au profil intracellulaire de LAMP1. »

Projet européen :

ERA-NET-Transcan-2- JTC 2015- Mise en place de protocoles de marquages cellulaires, de matrices de compensation, de réglages

de cytomètres et d'analyses des résultats pour valider une méthode d'analyse des sous-populations cellulaires du micro-environnement de tumeurs de glioblastomes.

Projets avec des entreprises

- Projet OGD2 Pharma, Nantes : « Développement de produits d'immunothérapies spécifiques du ganglioside GD2-Oacétylé pour le ciblage du cancer »
- Projet Profile Hit, Nantes : « Screening au débit de molécules nouvelles afin d'identifier leurs propriétés additionnelles permettant de générer des actifs pour les biotechnologies bleues, la cosmétique et l'agroalimentaire ».

Nouvelles technologies

Au cours de l'année 2018, la plate-forme a démarré l'exploration des techniques d'analyses computationnelles automatisées en cytométrie en flux. En effet, les améliorations technologiques dans le domaine de la cytométrie en flux (nouveaux lasers, multiplication des détecteurs, création de fluorochromes ...) se sont accompagnées d'un essor exponentiel de jeux de données en cytométrie en flux, que ce soit par leur taille ou leur complexité. De ce fait, les méthodes d'analyses classiques supervisées dites « manuelles » atteignent ainsi leurs limites favorisant le développement de nombreux outils d'analyse automatisés en bio-informatique.

L'objectif de ce projet de R&D est de développer un « pipeline » (= ensemble d'outils) d'analyses computationnelles non supervisées, semi-automatisées, entièrement basé sur une interface graphique simple (page web), intuitive (clic-bouton) et facile d'accès (serveur en ligne).

Nouveau personnel

Cécile DAUSSY-ABES, Titulaire Assistante Ingénieur. Arrivée le 10/09/2018.

Lucie Erceau, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 03/09/2018.

Nicolas JOUAND, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 03/09/2018.

Contacts

nicolas.jouand@univ-nantes.fr
02 28 08 02 56 / 06 42 03 49 31

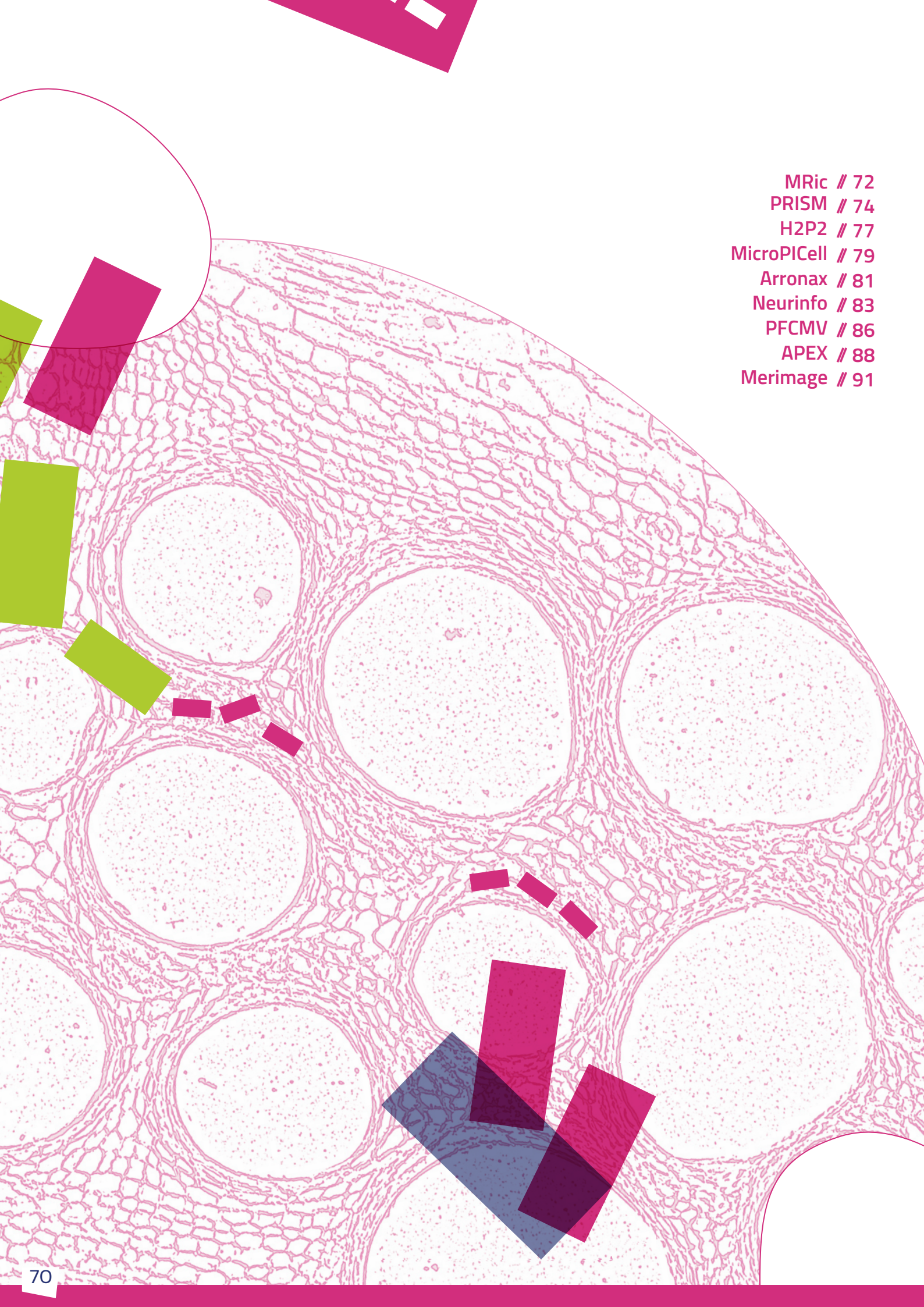
Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Nathalie LABARRIÈRE
Responsable scientifique

Nicolas JOUAND
Nadège MAREC
Responsables techniques

www.cytocell.univ-nantes.fr

A detailed microscopic image of plant tissue, likely a cross-section of a stem or root, showing large circular vascular bundles. The image is overlaid with various geometric shapes: a large white circle in the top left, a green rectangle on the left, a dashed green line, a dashed red line, and several overlapping red and blue rectangles in the bottom right. The text is located in the top right corner.

MRic	// 72
PRISM	// 74
H2P2	// 77
MicroPICell	// 79
Arronax	// 81
Neurinfo	// 83
PFCMV	// 86
APEX	// 88
Merimage	// 91

AXE BIO-IMAGERIE

En 2018, l'axe Bio-imagerie a organisé son animation scientifique autour de deux événements majeurs :

- La journée de la microscopie électronique le 9 février 2018 à Rennes. Organisée dans le cadre de l'axe Bio-imagerie de Biogenouest, cette journée était l'occasion de rassembler 57 personnes des différentes plates-formes d'électronique, mais surtout de partager les derniers développements avec l'ensemble de la communauté scientifique. Le programme complet est disponible sur le site de Biogenouest.
- Journée scientifique conjointe avec l'axe Analyse Structurale et Métabolomique le 20 septembre 2018 à Nantes « Le vivant en images ». Cette journée, organisée par les axes Bio-imagerie et Analyse Structurale et Métabolomique du réseau Biogenouest, avait pour objectif de sensibiliser les deux communautés de chercheurs aux modalités d'imagerie et aux méthodes d'analyse de données utilisées dans les thèmes des deux axes. Elle a réuni 80 participants. Le programme complet et les présentations sont également disponibles sur le site de Biogenouest.

L'axe Bio-imagerie n'a pas pu pérenniser le poste de l'animateur de l'axe, Sylvain Prigent, qui est actuellement en contrat pour l'infrastructure nationale France-BioImaging.

Platform-Manager est désormais porté depuis 2018 par la plate-forme GenOuest (Olivier Collin, axe Bio-informatique).

Pour les aspects de traitement et analyse d'images (Guichet d'images), les plates-formes de l'axe doivent s'organiser sans animateur. Plusieurs niveaux sont accessibles :

- au niveau national via l'infrastructure France BioImaging
- au niveau de Biogenouest, la plate-forme MicroPICell propose l'analyse d'images en prestation, et chaque plate-forme au niveau local développe les compétences déjà présentes. MicroPICell propose aux membres des plates-formes de l'axe de venir en observateurs aux formations en analyse d'images qu'elle organise régulièrement.

La création d'un groupe de travail au niveau de Biogenouest sera un des objectifs de 2019, qui aura la force de réunir à la fois imagerie biologique et médicale.

Les perspectives en termes d'animation scientifique :

- Le 24 juin 2019 à Rennes : journée commune avec l'axe Exploration fonctionnelle sur le thème « Imagerie fonctionnelle préclinique ».
- Le 21 juin 2019 : journée sur la microscopie électronique à Nantes avec l'IMN (Institut des Matériaux), suite au FEDER CPER et l'arrivée de nouveaux équipements sur Nantes en électronique. Originellement planifiée pour être une animation dans le cadre de Biogenouest, elle est finalement organisée dans le cadre des journées scientifiques de l'université de Nantes. Cependant, l'axe Bio-imagerie souhaiterait en organiser une nouvelle début 2020 à Nantes pour poursuivre une série de conférences Biogenouest regroupant tous les acteurs du Grand Ouest en microscopie électronique.
- Courant 2020 : Les estivales de PRISM, autour de la micro-imagerie IRM.
- Début 2021 : journée à Roscoff ou à Brest sur le thème « Microorganismes ».

Coordinateurs

Perrine PAUL-GILLOTEAUX

perrine.paul-gilloteaux@univ-nantes.fr

Marc TRAMIER

marc.tramier@univ-rennes1.fr

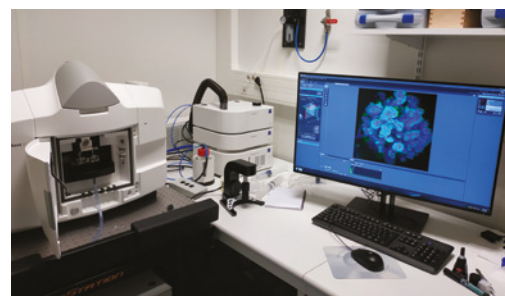


Faits marquants

L'année 2018 a été marquée par des changements significatifs impliquant les personnels et la migration géographique de la plate-forme partie cellulaire au sein du campus Santé. Du point de vue RH, Aurélien Dupont a été recruté ingénieur d'études au CNRS, après 1 an et demi de CDD sur la plate-forme. MT Lavault, technicienne, a fait valoir ces droits à la retraite sans que son poste plate-forme ne soit reconduit par l'Université. Les équipements de microscopie électronique se retrouvent à présent dans le bâtiment 8 Biosit et de manière cohérente à proximité des microscopes photoniques.

L'autre fait marquant est l'intégration au réseau GO-ev dédié à l'étude des microvésicules dans le grand Ouest. Les membres de la plate-forme participent régulièrement aux différentes réunions organisées et proposent des formations et collaborations aux différents membres du réseau.

La médaille de cristal du CNRS a été remise à Marc Tramier le 5 décembre 2018.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Un automate de préparation d'échantillons pour la TEM (LEICA EMTP) réalisant la déshydratation et l'imprégnation d'échantillons complétées d'une loupe binoculaire LEICA pour l'inclusion des mêmes échantillons en résines.

Un microscope à feuille de lumière (lightsheet Z1 Zeiss) pour une acquisition rapide en 3D et en profondeur des échantillons épais. Ce microscope permet le sectionnement optique et l'imagerie en multivues tout en limitant le photoblanchiment et la phototoxicité.

Projets académiques

- Analyse d'organoïdes intestinaux : influence de la protéine MUC 18:2 dans la formation d'inclusions microvillositaires mises en évidence par TEM. G. Michaux, IGDR
- Etude d'un modèle tricellulaire invitro de l'épithélium intestinal par TEM . L. Boursaghin, NuMeCan
- Analyse morphologique de mitochondries lors de la différenciation d'hépatocytes *in vitro*. A. Corlu, NUMECAN. Complément de projet de 2017
- Caractérisation par microscopie électronique d'une nouvelle espèce bactérienne de type Myroïdes. Laboratoire de Bactériologie, CHU de Rennes
- Préparation d'échantillons d'ovocytes de souris injectées pour une protéine d'intérêt et analyse TEM afférente. G. Hallet, IGDR
- Caractérisation de virus marins par Cryo-tomographie électronique. AC. Baudoux, Station Biologique de Roscoff
- Caractérisation de microvésicules par Cryo-microscopie électronique. E. Chevet, COSS
- Caractérisation de microvésicules par Cryo-microscopie électronique. C. Ravel, CECOS
- Caractérisation de virus bovin par Cryo-microscopie électronique. F. Archer, IVPC
- Caractérisation de suspensions chimiques par Cryo-microscopie électronique. E. Lepeltier, MINT



Projets avec des entreprises

Caractérisation de nanoparticules composites en microscopie électronique - NG Biotech

Nouvelles technologies

- Moyennage de particules isolées observées par microscopie électronique permettant l'obtention de sous-classes caractéristiques d'un échantillon.
- Imagerie par microscopie à feuille de lumière

Nouveau personnel

Aurélien DUPONT, Stagiaire suite au recrutement sur concours CNRS. Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 01/12/2018.

Contacts

marc.tramier@univ-rennes1.fr
02 23 23 47 31

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Rennes 1

Structure fédérative :
SFR Biosit

Marc TRAMIER
Directeur scientifique

Sébastien HUET
Frédéric MOURCIN
Responsables scientifiques MRic-Photonics

Denis CHRETIEN
Grégoire MICHAUX
Responsables scientifiques MRic-TEM

Stéphanie DUTERTRE
Responsable technique MRic-Photonics

Agnès BUREL
Responsable technique MRic-TEM

microscopie.univ-rennes1.fr



Faits marquants

Les éléments marquants de PRISM pour 2018 sont :

- La participation à l'organisation du colloque international «NMR In Food» qui s'est déroulé à Rennes en septembre 2018. Ce colloque a permis de mettre en avant les activités de recherche de l'équipe IRM Food qui porte la composante Agro-SCANs au sein de PRISM, mais aussi de montrer le rôle fédérateur de PRISM puisqu'à cette occasion les tutoriels réalisés ont été pris en charge par les chercheurs de la plate-forme.
- L'acceptation de la 1ère publication en Imagerie IRM *in vivo* appliquée au modèle Porc. Ce travail officialise l'investissement de PRISM dans ce domaine et le développement de cette activité.
- Le développement de projets associant des partenaires internationaux. Ainsi, trois collaborations sont conduites avec la Suisse, l'Arabie Saoudite et l'Espagne.
- La demande d'intégration de PRISM au sein de FLI. En 2018, en forte synergie avec le Directeur de Biogenouest, les tutelles de PRISM et les acteurs rennais dans le domaine de l'imagerie *in vivo*, nous avons candidaté pour la création d'un Noeud FLI dans le Grand Ouest. Cette candidature a été acceptée et le processus d'inscription à la nouvelle version de FLI sera conduit en 2019.
- La poursuite des activités en lien avec les industriels. Aussi, Irstea avait soutenu en 2017 le recrutement d'un CDD afin de développer une offre spécifique d'Agro-SCANs dans le domaine du Végétal. Durant l'année 2018, le projet s'est organisé entre plusieurs actions :
 1. construction de supports de communication dédiés,
 2. participation à des salons professionnels (Journée Entreprises Recherche pour la Santé et la Nutrition des Plantes organisée par VEGEPOLYS en mai 2018, Réunion projet Rapsodyn en novembre 2018, Rencontre du végétal en décembre 2018). Ainsi, une trentaine d'industriels ont pu être démarchés,
 3. la prise en charge de prestations pour des industriels.
- la mise en service du nouveau PET-SCAN à Saint-Gilles le déclenchement des bons de commande pour la jouvence des deux 500 MHz, et d'un nouvel appareil RMN à Bas Champ qui est la première étape de la constitution du laboratoire mobile RMN.
- le démarrage d'un projet important Tuber-Bio-scan qui a été labellisé par trois pôles de compétitivité et qui conforte la stratégie de PRISM dans le domaine du Végétal, et notre collaboration avec l'IGEPP.
- la réalisation du 1er projet avec le CHU sur l'IRM *in vivo* sur le modèle porc dans le domaine de la chirurgie.
- l'arrivée du générateur de 68Ga ouvrant sur de nombreuses structures moléculaires et cibles nouvelles.

Dans le cadre de la fusion Inra et Irstea, plusieurs réunions ont été organisées afin de réfléchir à l'articulation des activités de Irstea dans PRISM par rapport aux autres plates-formes de l'Inra. Des réunions ont été organisées avec les collègues de la plate-forme Aggrosonance de Clermont-Ferrand et de BIBS à Nantes. Une mission a été confiée à un chercheur du CNRS pour évaluer les scénarii d'évolution de ces activités dans le cadre du grand Ouest. Des réunions ont permis de présenter PRISM au chef de département CEPIA à l'Inra. 2019 sera donc une année importante pour PRISM dans ce contexte.

Enfin, l'audit de surveillance LRQA réalisé en octobre 2018 a validé l'extension de la certification de PRISM aux activités portées par Angers. Ainsi, PRISM est donc ISO9001 dans sa totalité.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

- TEP-SCAN
- Macroscopie digital Leica DMS1000 (Leica)
- NMR-Mouse PM25 (Magritek)
- Antenne RM Body Matrix (Siemens)
- Rhéofermentomètre
- Centrale optique d'acquisition de température Rugged Monitoring L-2014-4
- Boucle de régulation Température/Humidité sur l'IRM Concerto
- Un équipement de contrôle de la respiration des porcs compatibles IRM. Notons que cet équipement a été financé par un laboratoire utilisateur de la PF, mais installé au sein de PRISM. Ceci renforce les liens avec UMR NUMECAN

Projets académiques

- Utilisation de techniques d'IRM pour caractériser le phénotype cranial des mutants souris hypomorphes pour le gène Sonic Hedgehog Shh et Rbpj. V Dupré, IGDR, Rennes
- Mise au point, validation et utilisation préclinique d'un nouveau modèle orthotopique de glioblastome chez la souris. PJ Le Reste, Inserm U1242
- Évaluation de la visualisation *in vivo* de biomatériaux hybrides SPIONs@PLA dans le rat. B Nottelet, UMR 5247, Montpellier
- Répercussions sur la descendance de la chirurgie baryatrique préconceptionnelle chez le rat. Schmidt, EA HIFIH, Angers
- Rotaxane fluorosensibles pour la synthèse de polymérase artificielles, Sébastien Papot, UMR7285 IC2MP, Poitiers
- Etude de l'interaction CD95/PLCg1 par RMN. P Legembre, UMR1242 COSS, Rennes
- Synthesis and characterization of ethylene-olefin copolymers. Muhammad ATIQULLAH, King Fahd, University of Petroleum & Minerals, Saudi Arabia
- Etude de la biodégradabilité des bioplastiques : contribution de la RMN à bas champ. Jean-Luc Audic, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes
- RMN et IRM de bioproduits. Interne Irstea
- Nouvelles solutions d'imagerie et biologiques pour comprendre et accroître la résistance au stress hydrique et l'aptitude à la conservation des plants de pommes de terre. IGEPP, Roullier, Bretagne Plant et Germicopa
- Transplantation utérine. CHU Rennes
- Quantification de la densité des récepteurs GLP-1. Interne

Projets académiques

- Analyse RMN1H et 13C - HTL
- Compréhension des mécanismes associés à la gestion de la teneur en lactose en technologie fromagère pâte pressée cuite et non cuite - CNIEL
- Etude par IRM de la cinétique de croissance du chou fleurs - OBS
- Répartition hydrique dans graines d'orges en cours de maltage - Soufflet
- Etude stress hydrique et biostimulant - Confidentiel
- Vidanges gastriques yaourts et produits dérivés - Ingrediat

Nouvelles technologies

- Méthode d'estimation multi exponentielle T2 en IRM (régularisation spatiale)
- Suivi individuel des ouvertures dans le fromage v02 (séquences plus rapides)
- Imagerie peptidergique - Imagerie TEP/CT
- Établissement d'une boucle artério-veineuse et mesure du débit
- Radiosynthèse 68Ga - DOTA conjugués et DO3A - exendine 4 conjugués
- Clamp euglycémique avec temps d'introduction aléatoire de la glycémie de façon à intégrer l'utilisation de l'échantillonneur sanguin

Nouveau personnel

Debey KOSSIGAN BRENARD, CDD. Arrivée le 01/02/2018.

Célia GODFRIN, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivée le 01/04/2018.

Charlotte NIRMA, CDD. Arrivée le 01/05/2018.

Jérémy PEPIN, CDD. Arrivé le 01/04/2018.

Contacts

francois.mariette@irstea.fr
02 23 48 21 21

Organismes / Établissements :

CNRS / Inra / Irstea / Université d'Angers /
Université de Rennes 1

Structure fédérative :

SFR Biosit (pour Bio-SCANS et Bio-RMN), SFR ICAT
(Angers)

François MARIETTE
Responsable scientifique

Charles-Henri MALBERT
Responsable scientifique Ani-Scans

Hervé SAINT-JALMES
Responsable scientifique Bio-Scans

Arnaud BONDON
Responsable scientifique Bio-RMN

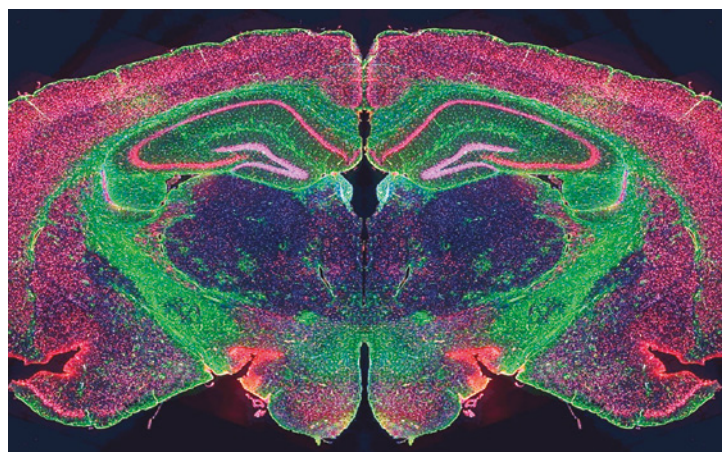
Corinne RONDEAU
Responsable scientifique Agro-Scans

www.pf-prism.org



Faits marquants

Nous avons développé le marquage multiplex sur la plate-forme, grâce à l'acquisition du nouvel automate d'immunohistochimie. Nous sommes capables de réaliser 6 marquages de protéines en fluorescence et 4 marquages en fond clair. Cela permet de visualiser et identifier les cellules sur une coupe de tissu et de déterminer rapidement le type cellulaire impliqué. Cela permet également de mettre en évidence la position de chaque type cellulaire au sein du tissu en fonction de leur activation. Cette technique a un intérêt majeur en immuno-oncologie. Nous prévoyons pour compléter ce savoir-faire d'acquérir un scanner de lames confocal qui permettra de visualiser l'ensemble des marquages sur la lame entière.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Un automate d'immunohistochimie Discovery Ultra.

Nouvelles technologies

- Nous possédons sur la plate-forme la technologie Multiplex réalisée grâce au nouvel automate d'immuno-histologie. Le multiplex permet de réaliser en fluorescence, mais également en chromogénique (plusieurs couleurs) le marquage de 5 à 6 protéines avec des anticorps sur la même lame histologique. Cette nouvelle technologie nous permet de nous affranchir des problèmes d'espèce d'origine pour les anticorps (il était indispensable pour réaliser des co-marquages d'avoir des Anticorps provenant d'espèces différentes pour éviter les marquages aspécifiques). Avec le multiplex, nous pouvons utiliser les anticorps connus pour leur efficacité de marquage sans cette contrainte. Le marquage est également considérablement amplifié par la révélation à la tyramide. L'acquisition au cours de l'année 2019 d'un scanner confocal complètera avantageusement l'analyse des lames ainsi marquées.
- Nous poursuivons nos investigations sur différents tissus (humains animaux et végétaux) avec la micro-spectroscopie Raman. Nous sommes capables de sous-typier des cellules tumorales et de mettre en évidence des pathologies comme la fibrose et la stéatose. Nous avons pu également montrer l'intérêt de cette technologie pour identifier des genres bactériens et nous cherchons maintenant à différencier les bactéries en fonction de leurs sensibilités ou résistances aux antibiotiques.

Nous allons également développer nos compétences dans cette technologie sur les cellules en culture.

Projets académiques

59 projets ont été menés par la plate-forme cette année.

Projets avec des entreprises

68 projets avec des entreprises ont été menés par la plate-forme cette année.

Nouveau personnel

Alexandre RIVOALLAN, Apprenti BTS en alternance, Technicien. Arrivé le 03/09/2018.

Contacts

alain.fautrel@univ-rennes1.fr
02 23 23 47 95

Organismes / Établissements :
Inserm / Université de Rennes 1

Structure fédérative :
UMS Biosit

*Marie-Dominique GALIBERT
Bruno TURLIN*

Responsables scientifiques

Alain FAUTREL
Responsable technique

histopathologie.univ-rennes1.fr

Faits marquants

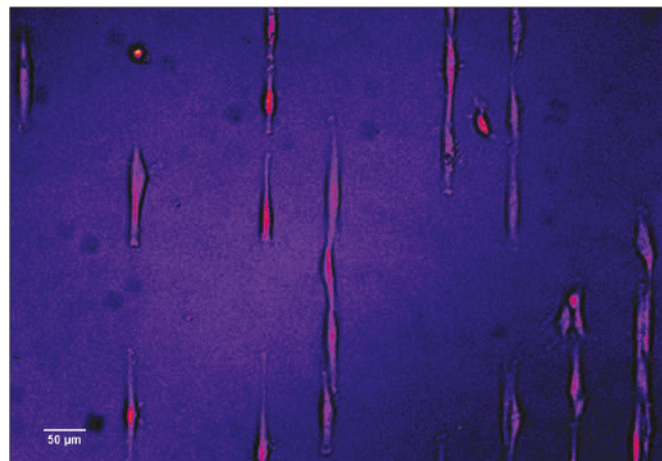
MicroPICell a obtenu la labellisation IBISA en 2018 pour l'ensemble de ces prestations, et un co-financement pour un système de microscopie tridimensionnelle sans marquage et compatible avec l'observation longue durée de cellules vivantes qui sera acquis en 2019.

L'année 2018 a également été l'année de la réunification sur un même site physique des 3 services analyses d'image, histologie et microscopie, dans les locaux situés à l'IRS-UN.

Ce déménagement est l'occasion pour MicroPICell d'améliorer le suivi des projets qui lui sont confiés de manière plus intégrée, de la préparation des échantillons à l'analyse des images produites, et de lancer de nouveaux projets de R&D impliquant ses 3 services.

En plus de cette réorganisation de travail suite au déménagement, la plate-forme a également totalement revu sa gouvernance, avec notamment la mise en place d'un conseil scientifique venant compléter le comité de pilotage de la plateforme, et un mode de nomination des responsables scientifiques et techniques par élection par le comité de pilotage.

Des nouveautés technologiques ont été mises en place sur la plate-forme, après une étape de développement de ces prestations en 2018. Le micropatterning (photo) est par exemple désormais proposé comme une nouvelle prestation, et permet de développer des motifs d'adhésion des cellules à la demande pour des études en conditions standardisées de la morphologie des cellules ou des types cellulaires avoisinants, en deux ou trois dimensions.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

- Système de micropatterning Alvéole Primo
- MacroZoom à fluorescence et apotome

Projets académiques

Outre les projets en collaboration ayant aboutis à des publications en 2018 (liste ci-dessous), la plate-forme coordonne également deux projets scientifiques obtenus en 2018 : l'un suite à l'obtention par la responsable scientifique d'une ANR jeune chercheur, en collaboration forte avec l'institut du Thorax, pour le développement d'approches informatiques pour la multimodalité appliquées à l'étude fondamentale de maladies cardiaques, et l'autre sur un financement isite Next de l'université de Nantes, en collaboration étroite avec le service mère-enfant du CHU de Nantes et le centre de transplantation et de recherche en immunologie et le laboratoire des sciences du numérique de Nantes, sur le développement des approches Deep Learning en microscopie.

- Rat enteric glial cells express novel isoforms of Interleukine-7 regulated during inflammation. Kermarrec L, Durand T, Gonzales J, Pabois J, Hulin P, Neunlist M, Neveu I, Naveilhan P. Neurogastroenterol Motil. 2019 Jan;31(1):e13467. doi: 10.1111/nmo.13467.
- Immune alterations in patients with type 1 autoimmune hepatitis persist upon standard immunosuppressive treatment. Renand A, Habes S, Mosnier JF, Aublé H, Judor JP, Vince N, Hulin P, Nedellec S, Métairie S, Archambeaud I, Brouard S, Gournay J, Conchon S. Hepatol Commun. 2018 Aug 6;2(8):968-981. doi: 10.1002/hep4.1202.
- Small molecule-based fluorescent organic nanoassemblies with strong hydrogen bonding networks for fine tuning and monitoring drug delivery in cancer cells. Boucard J, Linot C, Blondy T, Nedellec S, Hulin P, Blanquart C, Lartigue L, Ishow E. Small. 2018 Aug 26:e1802307. doi: 10.1002/smll.201802307.
- Human motor thalamus reconstructed in 3d from continuous sagittal sections with identified subcortical afferent territories. Ilinsky I, Horn A, Paul-Gilloteaux P, Gressens P, Verney C, Kultas-Ilinsky K. eNeuro. 2018 Jul 4;5(3). pii: ENEURO.0060-18.2018. doi: 10.1523/ENEURO.0060-18.2018. eCollection 2018 May-Jun

- LINC complex-Lis1 interplay controls MT1-MMP matrix digest-on-demand response for confined tumor cell migration. Infante E, Castagnino A, Ferrari R, Monteiro P, Agüera-González S, Paul-Gilloteaux P, Domingues MJ, Maiuri P, Raab M, Shanahan CM, Baffet A, Piel M, Gomes ER, Chavrier P. Nat Commun. 2018 Jun 22;9(1):2443. doi: 10.1038/s41467-018-04865-7.
- Characterization of increasing stages of invasiveness identifies stromal/cancer cell crosstalk in rat models of mesothelioma. Nader JS, Abadie J, Deshayes S, Boissard A, Blandin S, Blanquart C, Boisgerault N, Coqueret O, Guette C, Grégoire M, Pouliquen DL. Oncotarget. 2018 Mar 27;9(23):16311-16329. doi: 10.18632/oncotarget.24632. eCollection 2018 Mar 27.
- A biologist-friendly method to analyze cross-correlation between protrusion dynamics and membrane recruitment of actin regulators. Paul-Gilloteaux P, Waharte F, Singh MK, Parrini MC. Methods Mol Biol. 2018;1749:279-289. doi: 10.1007/978-1-4939-7701-7_20.
- An intermediate level of CD161 expression defines a novel activated, inflammatory, and pathogenic subset of CD8+ T cells involved in multiple sclerosis. Nicol B, Salou M, Vogel I, Garcia A, Dugast E, Morille J, Kilens S, Charpentier E, Donnart A, Nedellec S, Jacq-Foucher M, Le Frère F, Wiertelowski S, Bourreille A, Brouard S, Michel L, David L, Gourraud PA, Degauque N, Nicot AB, Berthelot L, Laplaud DA. J Autoimmun. 2018 Mar;88:61-74. doi: 10.1016/j.jaut.2017.10.005. Epub 2017 Oct 18.
- Parallel derivation of isogenic human primed and naive induced pluripotent stem cells. Kilens S, Meistermann D, Moreno D, Chariou C, Gaignerie A, Reignier A, Lelièvre Y, Casanova M, Vallot C, Nedellec S, Flippe L, Firmin J, Song J, Charpentier E, Lammers J, Donnart A, Marec N, Deb W, Bihouée A, Le Caignec C, Pecqueur C, Redon R, Barrière P, Bourdon J, Pasque V, Soumillon M, Mikkelsen TS, Rougeulle C, Fréour T, David L. Milieu Intérieur Consortium. Nat Commun. 2018 Jan 24;9(1):360. doi: 10.1038/s41467-017-02107-w

Projets avec des entreprises

Organisation de la journée du CENN (Centre Excellence Nikon Nantes France, composé des plateformes APEX et MicroPICell) sur le thème de la super résolution.

Nouvelles technologies

- Développement de protocoles de micropatterning sur différents modèles biologiques.

Nouveau personnel

Marine MALLOCI, CDD Assistante Ingénieur. Arrivée le 01/01/2018.

Magalie FEYEUX, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 01/04/2018.

Pierre-Jean GAVLOVSKY, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 15/10/2018.

Contacts

micropicell@univ-nantes.fr
02 28 08 03 28 / 06 75 61 81 71

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Perrine PAUL-GILLOTEAUX
Responsable scientifique

Steven NEDELLEC
Responsable technique

www.micropicell.univ-nantes.fr

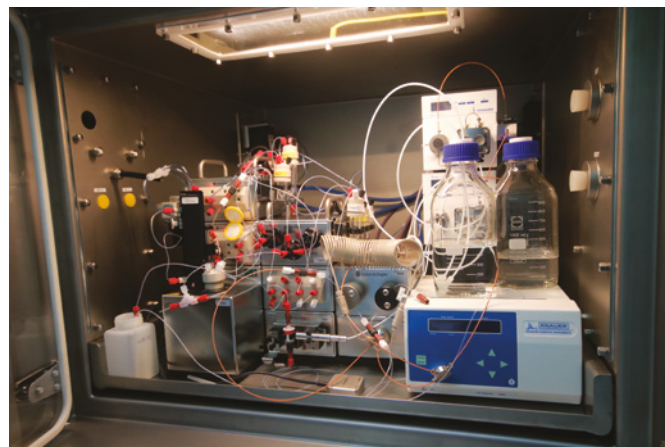


Faits marquants

En 2018 le GIP ARRONAX obtient le financement et les autorisations (ANSM et ASN) de 3 études cliniques concernant des radiopharmaceutiques expérimentaux dans les cancers du pancréas, des tumeurs neuro-endocrines et du cancer du rectum. Promus par un leader de l'industrie pharmaceutique, les deux premiers protocoles ont donné lieu à des inclusions de patients dès 2018, le troisième voit l'inclusion de ses premiers patients en mai 2019.

Arronax est amené à produire pour plusieurs centres investigateurs.

Ces faits marquent l'opérabilité technique et administrative de l'annexe de la pharmacie intérieure du CHU de Nantes mise en place et pilotée par ARRONAX, ainsi que la confiance des industriels de la pharmacie dans le savoir-faire développé par ARRONAX et ses équipes.



Equipements, technologies, projets

Projets académiques

Arronax'Plus : poursuite du fonctionnement des plates formes :

1. Production de radionucléides
2. Radiochimie et radiopharmaceutiques
3. Expérimentations précliniques et essais cliniques
4. Matière vivante et inerte sous rayonnements

Participations au Labex IRON et au SIRIC ILIAD.

Astate 211 : Perspectives : Accompagnement des projets précliniques/cliniques.

29 productions en 2018 (30 au total en 2017).

Cuivre 64 Perspectives : Amélioration de l'activité spécifique .

20 Productions en 2018 (14 en 2017).

Automatisation du processus (en cours de validation) et transfert APUI (à faire).

Projets avec des entreprises

Projets de collaboration scientifique avec des industriels majeurs de la pharmacie.

Nouvelles technologies

Développements de moniteurs faisceaux hauts courants :

- F. Poirier pilote le Master projet IN2P3: High Intensity Diagnostic & Control
- Collaboration avec Ithemba-labs (Afrique du Sud): système de mesure d'intensité non-interceptif via un système inductif.

Mise en service de la pulsation des particules (avec train).

- Prototypage mis en place
- 3 manip tests pour valider la sécurité lors du fonctionnement et caractériser le dispositif
- 1ère expérience en novembre par le groupe Radiolyse

Début du projet PEPITES (LLR, CEA/IRFU, Arronax)

- Réunion annuelle sur Arronax 19/10/2018
- Prochaines sessions de mesure en décembre 2018
- Design de l'inclusion du système sur une ligne de AX (en cours)



Nouveau personnel

Romain EYCHENNE, CDD Ingénieur de Recherche. Arrivé le 04/06/2018.

Chris CASTEL, CDD Technicien. Arrivé le 16/04/2018.

Mickaël GOURDON, CDD Technicien. Arrivé le 02/07/2018.

Céline LABRETTE, CDD Technicienne. Arrivée le 19/02/2018.

Nicolas MERCI, CDD Technicien. Arrivé le 28/05/2018.

Maddalena MAIETTA, CDD Ingénieure de Recherche. Arrivée le 22/10/2018.

Nathalie MICHEL, CDD Ingénieure de Recherche. Arrivée le 03/09/2018.

Contacts

secretariat@arronax-nantes.fr

02 28 21 21 21

Organismes / Établissements :

GIP Arronax / Ministère enseignement supérieur et de la recherche / Région Pays de la Loire / CNRS / Inserm / Université de Nantes / Ecole des Mines de Nantes / CHU de Nantes / Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO)

Ferid HADDAD

Michel CHEREL

Responsables scientifiques

Renaud DEVILDER

Responsable administratif

www.cyclotron-nantes.fr

Faits marquants

Le projet de renouvellement de l'équipement IRM a abouti en 2018. En concertation avec les partenaires, le choix du nouvel équipement s'est porté sur un imageur IRM MAGNETOM Prisma de Siemens. Les travaux ont débuté en janvier 2018 et le nouvel imageur IRM Prisma a été installé début février. Après 2 semaines de prise en main, durant lesquelles les ingénieurs d'application du constructeur nous ont accompagné pour remettre en place et optimiser nos protocoles d'imagerie, nous avons repris une activité normale début mars 2018.

L'inauguration de la nouvelle IRM de la plate-forme Neurinfo a eu lieu le 27 novembre 2018.

S'agissant de la gouvernance, en 2018, le CNRS devient partenaire de la plate-forme Neurinfo dans le cadre de la nouvelle convention de partenariat relative à la plate-forme Neurinfo 2018-2022.

Recherche et développement :

Depuis 2014, la plate-forme développe une activité d'imagerie hybride dans le cadre du projet HEMISFER, financé pour 3 ans par le Labex CominLabs, autour de l'enregistrement simultané, sous IRM, de signaux EEG et IRM. En étroite collaboration avec l'unité VisAGeS U1228, un environnement expérimental spécifique aux études de « neuro-feedback » (NF) par imagerie hybride EEG-IRM a été déployé. Nous avons développé, installé et testé avec succès une plateforme hybride EEG-IRM fonctionnelle (IRMf) pour des expériences de neuro-feedback. Notre système est basé sur l'intégration et la synchronisation de 2 sous-systèmes d'acquisition : un système IRMf et un système EEG compatible IRM. Nous avons développé 2 chaînes de traitement temps-réel pour l'EEG et l'IRMf qui assurent l'ensemble du traitement de signal nécessaire, avec un module calculant et fusionnant le NF issu des 2 modalités (EEG et IRMf) et un module de visualisation affichant le NF au sujet. Le contrôle et la synchronisation de ces deux sous-systèmes entre eux et avec le protocole expérimental sont gérés par un module « NF control ». Notre plate-forme a montré une très bonne performance temps-réel avec différents prétraitements, filtrages, méthodes d'estimation du NF et méthodes de visualisation. Son architecture modulaire est facilement adaptable à différents environnements expérimentaux et offre une haute efficacité pour des applications de NF temps-réel.

A l'issue de ce travail de déploiement, mise au point, tests et validation sur sujets sains, nous avons cette année démarré un nouveau projet de recherche clinique permettant d'appliquer cette technologie dans le cadre de la ré-éducation des accidents vasculaires cérébraux (AVC).

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

IRM 3T Prisma (Siemens).

Projets académiques

- Une étude sur l'évaluation diagnostique, monocentrique et prospective, comparant la TEP au 18F-DOPA et l'IRM multiparamétrique dans l'exploration initiale des tumeurs gliales diffuses (grade II à IV)
- Un PHRC sur la dénervation dopaminergique et polymorphisme de la COMT chez les patients parkinsoniens de novo
- Un projet international sur « Novel Imaging and Blood biomarkers to Improve Risk Stratification and Therapeutic Management in Primary Mitral Regurgitation »
- Un projet sur l'exploration par l'imagerie fonctionnelle des processus neurocognitifs impliqués dans les addictions alimentaires chez le sujet obèse



- Un projet sur la combinaison de la stéatose déterminée par l'IRM et de l'élastométrie impulsométrique pour le diagnostic de la fibrose hépatique dans la NAFLD
- Un projet sur la comparaison de la quantification de la charge hépatique en fer et en graisse estimée par IRM à 1,5 et 3 Tesla
- Une ANR INCa sur l'impact du Marketing de l'Alcool sur des Jeunes (étude pilote et étude principale)
- Une étude de recherche clinique sur l'effet d'un Neurofeedback pour la récupération de la motricité du membre supérieur après AVC
- Une étude sur les stratégies de réduction de dose dans l'imagerie de la sarcoïdose thoracique
- + 6 projets scientifiques dont 3 visant à l'optimisation de séquences spécifiques, 1 à l'étude de la reproductibilité des mesures de transfert d'aimantation dans l'imagerie de la moelle épinière, 1 à l'accélération de l'acquisition pour l'imagerie de diffusion de la microstructure cérébrale, 1 pour l'étude de l'imagerie de perfusion cérébrale par ASL multi-paramétrique.

Projets avec des entreprises

- Une étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité d'un traitement chez des patients atteints d'un déficit cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer ou atteints de maladie d'Alzheimer légère
- Une étude de sélection d'une population de volontaires sains âgés de 18 à 40 ans pour la réalisation d'une étude de phase 1
- Une étude de phase 2, en ouvert, mono bras, évaluant l'intérêt d'un traitement donné chez des patients atteints d'un lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC) et chez des patients atteints d'un lymphome primitif testiculaire (LPT) en rechute/réfractaires au traitement
- Une étude de phase 2, multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, en groupes parallèles, évaluant la sécurité et l'efficacité d'un traitement donné chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré
- Une étude clinique de phase 3, randomisée, multicentrique évaluant le traitement par un traitement donné sous-cutané par rapport à la surveillance active chez des patients atteints d'un myélome multiple indolent à haut risque
- Une étude de phase 1/2 multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité d'un traitement donné chez des sujets atteints d'un lymphome non-Hodgkinien réfractaire agressif
- Une étude de phase 1/2 multicentrique évaluant l'efficacité d'un traitement donné chez des sujets atteints d'un lymphome lymphome à cellules du manteau
- Une étude prospective à 2 ans évaluant le début de l'action d'un traitement donné chez des sujets atteints d'une sclérose en plaques récurrente active
- Une étude multicentrique, randomisée, en double-aveugle, évaluant la sécurité d'emploi, la tolérance et l'efficacité de la combinaison des traitements donnés chez les patients adultes atteints de stéatohépatite non alcoolique (NASH) et de fibrose du foie
- Une étude en ouvert, à un seul bras, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement donné chez des patients atteints de sclérose en plaques récurrente et rémittente au stade précoce
- Une étude de phase 4 en ouvert, à un seul bras, visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et l'impact d'un traitement donné sur les résultats rapportés par les patients dans la sclérose en plaques récurrente active
- Une étude en ouvert, à un seul bras, de 4 ans, visant à évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement par un traitement donné chez des patients atteints de sclérose en plaques progressive
- Une étude multicentrique internationale de phase III, randomisée, en double aveugle, à groupes parallèles, contrôlée contre placebo, destinée à évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement donné, une suspension de cellules souches allogéniques adultes expansées dérivées de tissu adipeux, dans le traitement de fistule(s) périanale(s) complexe(s) chez des patients atteints de maladie de Crohn pendant une période de 24 semaines, avec une période de suivi atteignant 52 semaines.
- Une étude de preuve de concept destinée à étudier l'effet d'un complément thérapeutique donné chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson

Nouvelles technologies

Séquences IRM et protocoles d'imagerie :

La plate-forme met régulièrement en place de nouvelles séquences (séquences Work-in-progress WIP en collaboration avec le constructeur ainsi que des séquences C2P en collaboration avec des partenaires académiques) et les optimise. Par exemple :

- pour l'imagerie neurologique (e.g., séquence WIP FLAIR avec préparation T2, séquences de relaxométrie T2 rapide et séquence WIP900D MP2RAGE pour la cartographie T1, les indicateurs qualité et la volumétrie par région d'intérêt, séquence 3D pCASL),
- pour l'imagerie thoracique (e.g., SpiralVIBE),
- pour l'imagerie abdominale (e.g., élastographie IRM, séquence produit et WIP, séquence de quantification du fer et de la graisse : WIP 963I et WIP 992).

Contributions significatives de la plate-forme :

En 2018, nos efforts ont particulièrement porté sur :

- l'optimisation du WIP FLAIR avec préparation T2 pour améliorer le contraste lésionnel (travail sur données patients et sur objet test avec acquisitions de relaxométrie T1 et T2 rapide pour initier l'algorithme d'optimisation en cours de développement),
- l'évaluation de la nouvelle version de la WIP M2PRAGE avec parcellisation du cerveau et calcul de volumes, évaluation de l'atrophie - données acquises, résultats à comparer à ceux obtenus avec des méthodes académiques,
- l'évaluation d'une version de la WIP M2PRAGE pour l'imagerie des noyaux gris centraux (FLAWS) sur des patients épileptiques résistants (publication [12]),
- le développement d'une séquence de diffusion pouvant jouer des gradients arbitraires : version VB17 finalisée, travail en cours pour la version VE11C (publication [22]),
- l'optimisation de l'acquisition en imagerie hybride avec la détection automatique d'électrodes en EEG/IRMF simultané (publications [8] et [13]) et l'étude d'un neurofeedback bimodal dans la rééducation de l'AVC (publication [21]),
- l'optimisation d'algorithmes pour la quantification de la fraction de myéline (publications [10], [16] et [18]),
- l'exploitation des données du PHRC national multicentrique EMISEP sur l'imagerie de la moelle épinière dans la sclérose en plaques et en particulier des données de transfert d'aimantation sur sujets sains et sur patients (publications [1] et [5]),
- l'exploitation des données IRM de diffusion acquises sur une large cohorte pour l'étude de la dépression résistante (publication [9], [14] et [20]),
- l'exploitation des données IRMf acquises sur des enfants dans le cadre du projet PERINE (sous-étude de la cohorte PELAGIE) et la mise en relation à l'exposition prénatale,
- l'exploitation des données de l'étude MALTA sur la comparaison des techniques d'IRMf BOLD et ASLf pour la détection des aires motrices dans le contexte du planning pré-neurochirurgical (publication [19]),
- l'acquisition et l'exploitation de données d'IRM fonctionnelle de perfusion (ASL) pour l'étude de l'état de repos cérébral, « resting-state » en anglais, sur sujets sains (publication [15]),
- l'exploitation de données d'imagerie cérébrale en pédiatrie pour l'étude du neuro-développement (publication [7]),
- l'imagerie IRM abdominale pour la quantification du fer dans le foie : évaluation en cours sur 4 patients par semaine des méthodes de quantification du fer et de la graisse - comparaison méthode Multiéchocs GRE et WIP VIBE, séquences UTE pour les fortes surcharges en fer (publication [6]).

Contacts

contact@neurinfo.org
02 99 28 99 07

Organismes / Établissements :

CNRS / Inserm / Inria / Université de Rennes 1

Christian BARILLOT
Responsable scientifique

Isabelle COROUGE
Responsable technique

www.neurinfo.org

Faits marquants

Projet

Amélioration de la qualité du blé dur par introgression de gluténines de haut poids moléculaire du blé tendre.

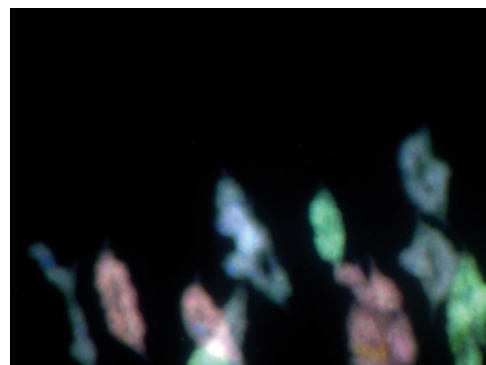
Equipe

Joseph JAHIER - Institut de Génétique, Environnement et Protection des Plantes (IGEPP) UMR1349 INRA-Agrocampus Ouest-Université de Rennes-INRA, Le Rheu.

La réduction des apports azotés sur les cultures de blé dur constitue pour cette espèce un défi à relever pour les sélectionneurs, les cultivars actuels étant dépendants des apports d'azote pour exprimer leur qualité. Une diminution de l'apport azoté dans le grain va entraîner une incapacité des protéines du gluten à répondre aux critères rhéologiques pour aboutir à une transformation pastière satisfaisante. Les blés durs actuels présentent tous un profil en protéines de réserve du grain assez similaire qui limite la possibilité de réduire la fumure azotée tout en maintenant une haute qualité. En effet, l'analyse d'une large collection mondiale révèle que près de 80% des blés durs ne possèdent que deux sous unités des gluténines de haut poids moléculaires (celles codées par le locus Glu-B1). Cette large majorité de blés durs ne porte aucune sous-unité codée par le locus Glu-A1. De plus l'étude de ces sous unités gluténines codées par le locus Glu-B1, révèle que, pour 70% des blés, ces deux sous unités ont un très faible impact sur les caractéristiques rhéologiques de ténacité et d'extensibilité de la pâte. Enfin, pour les blés exprimant un allèle codé au locus Glu-A1, celui-ci ne possède qu'une seule sous unité. Des lignées possédant au locus Glu-A1 deux sous unités ont été créées dans le blé tendre. L'introduction de ces allèles portés par des lignées isohoméoalléliques Glu-A1 issu du blé tendre dans le blé dur permettrait : 1) d'accroître le nombre de sous-unités des gluténines de haut poids moléculaire, 2) d'apporter une structure moléculaire favorable et ainsi d'accroître sinon de maintenir de hautes caractéristiques rhéologiques.

Le projet se propose d'exploiter des sous-unités gluténines de haut poids moléculaire du blé tendre dans le blé dur pour transférer des gènes codants pour des gluténines de haut poids moléculaire, impliquées dans la qualité boulangère, par recombinaison homéologue induites à l'aide de la mutation ph1. L'hybridation in situ génomique (GISH) a permis la caractérisation cytogénétique des lignées portant de nouvelles combinaisons de gènes. Le transfert des gènes de gluténines 1D (2-12) sur chr 1A du blé tendre est exploité pour un transfert dans le blé dur dont la structure chromosomique a été analysée par GISH (Coriton et al., 2019).

Publication : O. Coriton, A. Faye, E. Paux, J. Lemoine, V. Huteau, G. Branlard, J. Jahier. Development of 1AS.1AL-1DL durum wheat chromosome carrying Glu-D1a locus encoding high molecular weight glutenin subunits 2 + 12. Molecular Breeding. March 2019, 39:3.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Caméra refroidie afin d'équiper le microscope à épi-fluorescence (Financement Région Bretagne via Biogenouest et Inra).

Projets académiques

Projet 1 (en cours) : Spartine - Histoire d'une hybridation dans un contexte polyploïde : évolution dynamique des séquences répétées.

La Spartine colonise les zones littorales vaseuses originaires de la côte est des États-Unis. C'est une plante envahissante en Europe. Elle est utilisée en dépollution des sols aux USA. La diversité des séquences répétées analysée par séquençage Illumina révèle l'expansion d'une séquence répétée satellite qui a peut-être été identifiée en FISH. Cette séquence semble accompagner

la divergence entre deux espèces hexaploïdes. Malika Ainouche & Armel Salmon, équipe Evolution, Génomes, Adaptation (EGA), UMR CNRS 6553 ECOBIO, Université de Rennes 1.

Projet 2 (en cours) : Les Asclépias, un modèle d'écologie et d'évolution.

Carl von Linné nomma le genre d'après le dieu grec de la médecine Asclépios, cette plante possédant de nombreuses vertus en phytothérapie. Elles représentent des plantes très importantes d'un point de vue écologique, fournissant du nectar pour les abeilles et beaucoup d'autres insectes, dont le papillon Monarque nord-américain. Le séquençage des exons Illumina de 84 espèces d'Asclépias a permis d'identifier une séquence répétée spécifique du clade désertique que nous avons pu visualiser en FISH. Julien Boutte et Shannon Straub, Department of biology, Hobart and William Smith Colleges, Geneva, USA.

Nouvelles technologies

Développement de l'immunolocalisation sur chromosome en méiose : utilisation d'anticorps spécifiques de la méiose ou compaction de la chromatine.

Nouveau personnel

Corentin DAUGAN, CDD Technicien. Arrivé le 01/01/2018.

Contacts

olivier.coriton@inra.fr
02 23 48 51 49

Organismes / Établissements :

Inra / Agrocampus Ouest / Université de Rennes 1

Olivier CORITON
Responsable scientifique

Faits marquants

Labellisation nationale en Infrastructure Scientifique Collective (ISC) de la plate-forme APEX par l'Inra en 2018.

Ce processus de labellisation des dispositifs collectifs s'inscrit dans la mise en place de la feuille de route nationale et européenne des infrastructures de recherche de l'Inra et a pour finalité de fournir à l'établissement un plan de cohérence nationale de ses dispositifs collectifs. L'objectif général est d'identifier les infrastructures stratégiques de l'Inra, modernes, reconnues et attractives. Cette reconnaissance d'APEX en ISC constitue un élément majeur dans son déploiement dans la mesure où elle va s'accompagner d'un soutien accru au niveau central en matière de fonctionnement, d'équipements et de moyens humains. En cela, APEX au même titre que les autres ISC va bénéficier d'un accès privilégié à toutes les ressources que l'Inra peut affecter. De plus, cette 1^{ère} labellisation offre la possibilité à APEX d'intégrer une Infrastructure de Recherche (IR) distribuée avec une ambition de positionnement européen.

Organisation de la 1^{ère} conférence biennale internationale du Centre d'Excellence Nikon Nantes (CENN) dédiée à la microscopie de pointe, qui s'est tenue à Nantes le 13 juin 2018.

Le CENN est le fruit d'un partenariat public-privé unique entre la société Nikon, la plate-forme MicroPICell de l'UMRS 3556 INSERM/CNRS de l'Université de Nantes et la plate-forme APEX de l'UMR 703 PanTher INRA/Oniris. Cet événement scientifique, dont le thème était la microscopie de super-résolution pour la biologie, a réuni des chercheurs de renommée mondiale et des experts en microscopie SIM / PALM / STORM. Dans l'objectif de créer une identité forte et spécifique pour cet événement, le lieu choisi a été le Musée d'Arts de Nantes qui a permis d'apporter une dimension «artistique» avec un regard croisé Art et Science.



Participation de deux ingénieurs de la plate-forme APEX au congrès international de microscopie IMC19 du 9 au 14 septembre 2018 à Sydney avec deux communications sélectionnées sur les activités R&D développées par la plate-forme. Une communication orale sur le tracking cellulaire en microscopie multiphotonique et un mini-oral associé à un poster sur la transpiration des organes.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

- Scanner de lames Axioscan Zeiss : cet équipement est capable de numériser en haute résolution les préparations histologiques observées en microscopie à fond claires et en fluorescence et de créer des lames virtuelles de qualité supérieure de façon fiable et reproductible. Il est l'outil idéal pour conserver les données dans le temps et rend possible un flux de travail automatisé en termes d'acquisition et d'analyse d'images. Il sera utilisé pour organiser le classement des images et leur rangement avec leurs métadonnées, une traçabilité des images indispensable à la démarche qualité développée sur l'UMR. Les lames virtuelles sont également un outil exceptionnel pour visualiser depuis n'importe quel endroit les images de microscopie avec des collaborateurs distants et pour partager les observations réalisées de manière didactique. Cet équipement permettra d'organiser des échanges efficaces d'information avec les collaborateurs académiques ou privés de la plate-forme en évitant les envois de lames qui ne sont pas toujours possibles (échantillons à risque) ou les déplacements de personnes qui peuvent suivant les circonstances être difficiles et coûteux entraînant un ralentissement des avancées d'un projet.

- Module haute résolution Airyscan Zeiss : il permet d'atteindre une résolution proche de 140 nm pour analyser le tissu à l'échelle des organites dont la morphologie, le nombre ou la distribution cytoplasmique peuvent être associés à une maladie. Les données générées viendront renforcer l'expertise de la plate-forme en phénotypage tissulaire. Ce module sera également très utile pour la détection de micro-organismes difficiles à observer en microscope confocale conventionnelle.

Projets académiques

- S. Chevallier, GEPEA, Oniris, Nantes : Exploration d'un produit alimentaire en microscopie multiphotonique, imagerie des grains d'amidon natifs dans le produit de cuisson à partir des signaux de seconde harmonique (SHG) et topographie du produit via les signaux de troisième harmonique (THG).
- J.C. Bambou, URZ, Inra, Petit-Bourg (Guadeloupe) : Facteurs de résistance à l'infestation par un nématode de la caillette chez la chèvre créole.
- P. Bougnères, Hôpital Bicêtre, endocrinologie pédiatrique, Paris : Evaluation préclinique d'un vecteur de thérapie génique contre l'adrenoleucodystrophie.
- C. Le Guiner, U1089, Inserm, Nantes : Evaluation d'une approche de thérapie génique contre l'atteinte cardiaque associée à la dystrophie musculaire de Duchenne.
- O. Bourry, Anses, Unité de Virologie Immunologie Porcine, Ploufragan : Interactions entre des vaccins vivants et une préinfection virale.
- I. Anegon, UMR1064, Inserm, CRTI, Nantes : Etude d'un modèle de réaction du greffon contre l'hôte.
- E. Perrin, BIA, Inra, Nantes : Analyse de coupe d'intestin au scanner de lames.
- F. Guillon, BIA, Inra, Equipe PVPP, Nantes : Microdissection laser sur coupes de grain de blé.
- C. Le Guiner, U1089, Inserm, Nantes : Comparaison de l'efficacité de différents vecteurs viraux de thérapie génique modifiés chimiquement.
- S. Calvez, UMR1300 BioEpar, Oniris, Nantes : Observation des flagelles de *Yersinia ruckeri* en microscopie confocale, analyses morphométriques.
- E. Marangoni, Institut Curie, Translational Research Department, Paris : Suivi histologique de modèles murins de xénogreffes dérivées de patients (PDX).
- J. Cachot, Université de Bordeaux UMR 5805 EPOC : Toxicité de microparticules de plastique chez la Sole.
- P. Gourlay, CVFSE, Oniris, Nantes : Exploration de plumes d'oiseau en microscopie multiphotonique, tests de faisabilité sur l'imagerie des barbules par les signaux de troisième harmonique.
- N. Bertho, BioEpar, Equipe PIPAE, Inra Oniris, Nantes : Etude en microscope confocale de la propagation virale et identification des cibles cellulaires des virus de l'influenza, du SDRP et de la maladie d'Aujeszky sur tranches pulmonaires infectées.
- M. Federighi, INRA Oniris, Secalim, C. Belloncle, ESB, Nantes : Détection de bactérie sur le bois destiné à la construction, mise au point de marquages fluorescents et imagerie par microscopie confocale spectrale.
- P. Roques, CEA SIV, Paris : Lésions articulaires associées à une infection par le virus du Chikungunya.
- S. Bosch, Inra UMR 0707, IECM, Nantes : Imagerie en microscopie confocale de microvésicules fluorescentes injectées ex vivo dans le ganglion murin.

Projets avec des entreprises

- F. Schmidt, Zeiss, Paris, partenariat industriel : Microscopie corrélative scanner de lames.
- M. Monthus, Généthon : Evaluation préclinique d'un vecteur de thérapie génique.
- X. Delaeger, CEVA Santé Animale : Prélèvement de l'organe voméro-nasal chez le Chien.
- V. Gasiunas, Cabinet Vétérinaire : Suivi de la vitesse de repousse nerveuse.

Nouvelles technologies

- Microscopie Super-résolution STORM/AiryScan.

La technique de microscopie STORM nécessite un grand nombre de mises au point avant de pouvoir la mettre à disposition des utilisateurs de la plate-forme. Des développements en interne sont en cours avec notamment un projet visant à renseigner le niveau d'activation du macrophage sur la base d'une cartographie des récepteurs membranaires rendu possible avec le STORM avec une précision de l'ordre de quelques dizaines de μm . Ce type de développement consiste en l'optimisation de la préparation des échantillons, des méthodes de fixation, tampon, choix des sondes et optimisation des protocoles d'acquisition des images, analyse des données.

La plate-forme souhaite également réaliser des développements pour imager le tissu en haute résolution afin de renforcer ses activités de phénotypage tissulaire en accédant à des informations à l'échelle subcellulaire. Pour répondre à ces besoins, APEX a récemment fait l'acquisition d'un module AiryScan. Les premiers essais se sont montrés très concluants notamment sur l'analyse

de la jonction neuromusculaire dans un contexte pathologique. Des développements sont nécessaires pour optimiser les acquisitions en fonction des sondes et des structures observées.

- Analyse des lames virtuelles.

La plate-forme APEX a fait l'acquisition d'un scanner de lames en 2018. La mise en marche de cet équipement a nécessité le développement de protocoles d'acquisition en fluorescence et lumière blanche. Compte tenu de la taille élevée des images générées, la manipulation de ces dernières devra être facilitée par l'installation d'un serveur qui permettra le stockage, la visualisation et le partage de ces images entre plusieurs utilisateurs.

L'ouverture et le traitement des images nécessitent des solutions informatiques, la mise en place de techniques d'analyse d'images, l'écriture de macro sous image j, l'application du machine learning sous Qpath ou d'autres logiciels.

L'acquisition multimodale en fluorescence et lumière blanche est essentielle pour associer les données sur le phénotypage tissulaire obtenues à partir des multimarquages fluorescents et les données histopathologiques analysées à partir des coupes histologiques colorées. Des développements sont réalisés pour automatiser le recalage des images sériées.

Techniques acquises par plate-forme :

- Clarification d'échantillon par la méthode RapiClear.

La plate-forme APEX développe depuis deux ans des techniques de transparisation. Elle s'est particulièrement intéressée aux techniques de transparisation qui permettent de préserver la fluorescence endogène des échantillons et les signaux de génération de seconde harmonique comme les techniques d'immersion passive au TDE et/ou RapiClear. Des protocoles de transparisation ont été définis ainsi que des protocoles d'acquisition des images grâce à l'utilisation d'objectifs à longue distance et de scanner rapide à haute définition installés sur le microscope biphotonique.

- Scanner de lames fluorescence/lumière blanche.

L'acquisition de lames virtuelles en fluorescence et en lumière blanche est une technique acquise par la plate-forme.

- Détection de bactéries fluorescentes sur le bois en microscopie confocale spectrale.

Une note technique a été publiée sur la détection de bactérie sur le bois grâce à la déconvolution spectrale. Cette technique est proposée aux utilisateurs de la plate-forme.

- Caractérisation de produits agro-alimentaires non marqués à partir des signaux THG/SHG générés en microscopie multiphotonique.

La plate-forme a développé de nouvelles compétences pour caractériser des produits végétaux à partir de la génération des signaux harmoniques.

Nouveau personnel

Ophélie TRAVERT, CDD Technicienne. Arrivée le 01/10/2018.

Contacts

marie-anne.colle@oniris-nantes.fr
02 40 68 78 74 / 02 40 68 78 73

Organismes / Établissements :
Inra / Oniris

Marie-Anne COLLE
Responsable scientifique et administrative

Laurence DUBREIL
Thibaut LARCHER
Responsables techniques

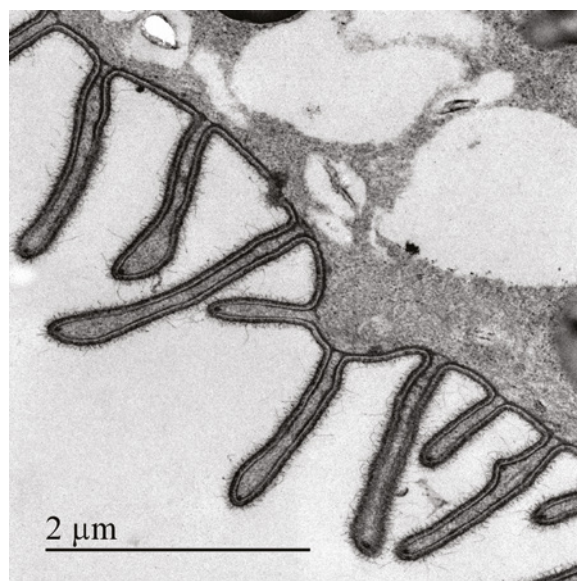
www.biogenouest.org/apex

Faits marquants

L'année 2018 a été marquée par l'organisation d'un Workshop « Imaging seaweed cells and tissues » suivi d'une Training School « State-of-the-art of modern techniques for imaging cell and tissues of macroalgae » du 12 au 16 novembre 2018, sur la plate-forme Merimage, dans le cadre du réseau COST Phycomorph. Phycomorph est un réseau international qui a pour objectif principal d'accroître les connaissances de base sur la croissance, le développement et la reproduction des macroalgues et d'améliorer l'aquaculture durable des algues. L'objectif principal du workshop a été l'utilisation de différentes techniques d'imagerie pour l'étude du développement et de la morphogenèse des algues. Dans le prolongement du workshop, la training school a permis aux étudiants et aux chercheurs de suivre des cours pratiques sur les principales techniques de pointe d'imagerie des macroalgues, parmi lesquelles : la microscopie électronique en transmission, l'épifluorescence et la microscopie confocale, la microscopie accélérée, la microscopie à feuille de lumière, l'immunolocalisation d'épitopes du cytosquelette et de la paroi cellulaire, la microinjection ainsi que des formations sur les logiciels d'imagerie (Fiji / ImageJ).

La plate-forme est également intégrée dans l'infrastructure nationale en biologie et santé EMBRC-France (centre national de ressources biologiques marines) et Européenne Assemble+.

Merimage a été pleinement intégrée dans la demande d'un projet Défi X-Life à EMBRC-Fr par Laure Guillou sur l'étude des symbioses du plancton marin par le couplage d'approches omics et d'imagerie haute résolution.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

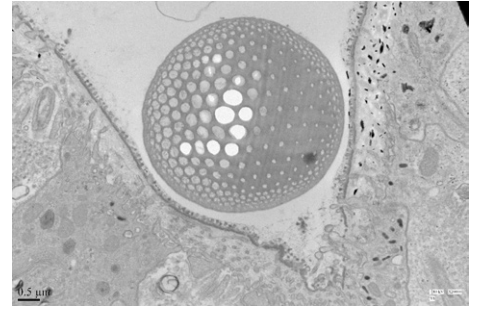
Installation d'un ordinateur haute résolution et du logiciel 3D d'analyse d'images Imaris équipé de nombreux modules :

- le module vantage, outil graphique analytique des objets segmentés
- le MeasurementPro qui donne accès à la quantification et aux statistiques
- le module track linéage qui permet des analyses de mouvements très intéressants sur des échantillons vivants.

Projets académiques

- Cartographie de déformation de la paroi cellulaire chez l'algue brune Ectocarpus.
- Recherche de nombreux virus marins isolés en coloration négative.
- Identification de souches bactériennes dans les branchies de moules hydrothermales.
- Identification d'une 100taine de bactériophages en coloration négative.
- Immunomarquage du cytosquelette dans des embryons de Roussettes.
- Projet EMBRC : Etude de l'iridescence sur des champignons et des bactéries.
- Etudes des effets de toxines extracellulaires et intracellulaires produites par des micro-algues sur les gamètes de l'huître creuse.
- Analyse de liposomes en coloration négative.

- Coloration négative sur des haptophytes : plancton marin des zones aquatiques.
- Coloration négative et observation de deux souches de Mantoniella.
- Caractérisation des écailles d'une nouvelle souche de Mantoniella.
- Participation active au projet EMBRC Défi X-life : étude des symbioses du plancton marin par le couplage d'approches omics et imagerie haute résolution.
- Etude en microscopie confocale des différents stades de l'embryon de roussette : création d'un atlas.
- Etude d'une population bactérienne, oxydant le soufre, dans le trophosome de vers à tube collectés dans l'arctique et l'atlantique haute latitude.



Projets avec des entreprises

Projet avec l'entreprise Setalg, Nuwen (cosmétologie) sur la mise en évidence de l'éclatement cellulaire dans des poudres d'algues de Fucus de grammages différents.

Nouvelles technologies

Développement en cours d'une nouvelle technologie, la cryofixation suivie de cryosubstitution, sur des échantillons marins qui permettra de développer par la suite la microscopie corrélative.

Contacts

lepanse@sb-roscoff.fr
02 98 29 23 70

Organismes / Établissements :
CNRS / Sorbonne Université

Structure fédérative :
FR2424 Station Biologique de Roscoff

Laure GUILLOU
Responsable scientifique

Sophie LE PANSE
Responsable technique

www.biogenouest.org/merimage

BIBS // 96
Corsaire // 100
PHENOTIC // 104

AXE ANALYSE STRUCTURALE ET MÉTABOLOMIQUE

En 2017-2019, l'axe a bénéficié d'un poste d'animation, occupé par Léa Cabioch. L'animatrice a accompagné les 3 plates-formes de l'axe (BIBS, Corsaire et Phenotic) sur leurs actions de communication et a par ailleurs fourni un soutien indispensable à la coordination de Corsaire. Corsaire est en effet un dispositif particulier, composé de 9 plateaux distribués dans les 2 régions. Ce dispositif dédié à la métabolomique présente des spécificités thématiques originales à l'échelle nationale, comme l'atteste le projet d'intégration en cours dans l'infrastructure MetaboHUB (participation à l'Executive Board et aux journées scientifiques annuelles). Corsaire nécessite une animation forte pour assurer une cohérence de l'offre et du fonctionnement.

A l'échelle de l'axe :

Deux formes d'actions sont envisagées pour maintenir le lien entre les plates-formes :

- Poursuite de la 'Newsletter' bimestrielle et de réunions régulières entre responsables des 3 plates-formes.
- Mise en place d'ateliers de travail autour de sujets transversaux (ex. qualité, qui a déjà fait l'objet d'un atelier en 2019 ; gestion des données ; tarification).

Deux événements scientifiques sont programmés :

- Journée d'animation scientifique de l'Axe le 17/10/19 à Angers. Priorité sera donnée aux communications de jeunes scientifiques ayant utilisé les plates-formes de l'axe. Une journée d'animation sera également organisée par Corsaire début 2020.
- Congrès SMMAP 2021 à Nantes organisé par les équipes BIBS, LABERCA et CEISAM. 600 participants sont attendus à cet événement qui réunit 3 sociétés savantes (spectrométrie de masse, protéomique, métabolomique).

Au niveau des plates-formes :

BIBS a contribué au projet de création d'une infrastructure distribuée dédiée au profilage des agro-ressources, des bioproduits, et de leurs propriétés (PROBE). Le dossier pour inscrire cette nouvelle infrastructure sur la feuille de route nationale est en cours d'instruction. S'il est reçu favorablement, des actions et jalons organisationnels ont été définis pour une mise en œuvre opérationnelle dès 2020. Deux spectromètres de masse haute résolution seront acquis par la plate-forme en 2019, dont un instrument de mobilité ionique à très haute résolution qui sera l'un des tous premiers installés en Europe.

Corsaire a vu ses contours évoluer en 2018 avec la sortie du CRMPO (Rennes) du dispositif. Corsaire-CEISAM (Nantes) se distingue par le succès de P. Giraudeau à l'ERC dans le cadre d'un projet lié au développement, en RMN, de la polarisation nucléaire dynamique applicable à la métabolomique, réussite qui retentit positivement sur Corsaire. Corsaire poursuit son engagement dans l'intégration de l'INR MetaboHUB et organisera les prochaines journées scientifiques de ce réseau en 2020. Corsaire ambitionne également d'élargir sa visibilité auprès d'IBISA en engageant une demande de labellisation pour Corsaire-P2M2 (Rennes).

PHENOTIC, labellisée par IBISA en 2018, est dans une phase active de croissance, se traduisant notamment par l'intégration de l'infrastructure Phenome-Emphasis au niveau national, et EPPN2020 au niveau européen. Phenotic s'équipe et déploie actuellement de gros outils de phénotypage, financés par le CPER 2015-2020, pour créer une chaîne de phénotypage haut-débit. Des outils informatiques dédiés à la sauvegarde de grands débits de données, à leur analyse et au management des données (selon critères FAIR) sont mis en place en parallèle : c'est dans cette dynamique d'intégration des outils et de finalisation d'installation du système d'information que s'inscrit le poste demandé.

Coordinateurs

Hélène ROGNIAUX
helene.rogniaux@inra.fr

Alain BOUCHEREAU
alain.bouchereau@univ-rennes1.fr

Animatrice de l'axe :

Léa CABIOCH, CDD Ingénieure de Recherche. Arrivée le 03/07/2017.



Faits marquants

La 'famille BIBS' s'est agrandie en 2018 ! Trois nouvelles technologies complètent désormais l'offre de la plate-forme : elles apportent des nouvelles échelles et modalités d'observation et améliorent la qualité des informations structurales fournies.

> **Microscope électronique à balayage**, fonctionnant en mode environnemental. Ce microscope utilise plusieurs modes d'imagerie permettant de passer des échantillons conducteurs ou non, secs ou hydratés. Le mode environnemental, en particulier, permet de maintenir l'hydratation des échantillons et est donc particulièrement adapté aux objets biologiques ou bio-sourcés (aliments, matrices alimentaires, biomatériaux). Ce microscope est par ailleurs doté d'un mode 'transmission' et de détecteurs permettant d'effectuer des analyses élémentaires des échantillons. Il complète le parc de microscopes de la plate-forme (composé d'un MET, d'un AFM couplé Raman et d'un MCBL) en permettant des observations à une échelle mésoscopique, intermédiaire entre celle du MET et celle en microscopie photonique. Il permet surtout, pour des échantillons de types très variés, de s'astreindre des principales étapes de préparation d'échantillons généralement nécessaires en microscopie électronique. Installé au courant de l'été 2018, l'équipement a déjà été fortement sollicité par les scientifiques utilisateurs de BIBS (utilisateurs publics ou privés) pour des demandes d'analyses ou dans le cadre de projets impliquant la plate-forme (projet MOON, ANR GlutN).

> **Accessoires de micro-imagerie par résonance magnétique nucléaire (μ IRM)** (sonde, gradients de champ x, y, z et logiciel d'acquisition/prétraitement d'images). Cette modalité, non destructive et non invasive, permet d'obtenir des images 2D ou 3D de tissus biologiques de dimension pouvant atteindre jusqu'à 25 mm de diamètre, avec une résolution spatiale de l'ordre de 20 μ m² pour des épaisseurs de tranche d'une centaine de micromètre. Notamment, elle permet de mesurer la distribution de l'eau ou de la matière grasse. Outre des informations purement morphologiques, les aspects dynamiques sont également accessibles via l'acquisition d'images paramétriques (ex. temps de relaxation T₂, coefficient d'autodiffusion D,...) dont le contraste traduit les mobilités et interactions de l'entité considérée. Des informations à caractère chimique peuvent également être obtenues par le biais de l'imagerie spectroscopique ou celui de la spectroscopie localisée (obtention d'un spectre RMN 1H classique extrait de la sélection d'un volume d'intérêt). Les premières images ont été acquises sur le grain de blé ainsi que sur des croquettes pour animaux, en collaboration avec un industriel.

> **Spectromètre de masse modifié** pour réaliser une fragmentation des molécules par transfert de charge (CTD). Ce dispositif a été inventé par une équipe de l'Université de Virginie-Occidentale (WVU, USA) avec laquelle nous collaborons depuis 2015. Nous avons pu montrer que les spectres obtenus en CTD sur des polysaccharides complexes, une des cibles moléculaires privilégiées de la plate-forme, étaient considérablement plus riches en information structurale que ceux obtenus par les méthodes conventionnelles de fragmentation (Ropartz et al., JASMS 2016 ; Ropartz et al., Anal Chem 2017). Cette technologie s'est révélée particulièrement intéressante pour caractériser les modifications portées par les polysaccharides. Ces modifications peuvent impacter les propriétés biologiques ou fonctionnelles des polysaccharides et leur caractérisation est donc une question récurrente de nos collaborateurs. L'obtention d'un projet financé par la NSF (USA) nous a permis de réaliser plusieurs échanges avec le laboratoire du WVU et de bénéficier de leur accompagnement pour la mise en place d'un appareil modifié dans notre laboratoire, opérationnel depuis juillet 2018. Il s'agit du premier instrument de ce type en Europe. Cette avancée technique a renforcé notre positionnement dans le domaine de l'analyse structurale des polysaccharides, nous permettant d'être partenaires dans deux projets ANR en 2018 (ANR BreakingAlg et Algaims, 2018-2022) et dans un projet Européen déposé début 2019 (ITN Funzymes).

Autres éléments marquants pour BIBS en 2018

Nous avons bénéficié du recrutement de deux titulaires Inra, reçus au concours externe : Bérengère Marais, Technicienne de recherche en Biochimie analytique, et Mathieu Fanuel, Ingénieur d'études en spectrométrie de masse. Cela porte à 13 titulaires Inra l'effectif de la plate-forme au 1er janvier 2019 (20 agents en tenant compte des personnels non titulaires).

BIBS a renouvelé sa certification ISO9001 suivant le référentiel 2015 : nous étions, jusqu'en 2018, certifiés selon le référentiel 2008 (organisme de certification : Bureau Veritas).

Enfin, suite à une nouvelle campagne de labellisation de ses infrastructures scientifiques collectives (ISC), BIBS a été l'une des 11 plates-formes analytiques reconnues par l'Inra comme « ISC de catégorie 1 ».



Equipements, technologies, projets

Projets académiques

BIBS a réalisé une vaste opération d'investissement en 2018 dans le cadre, notamment, des projets «TRADER» et «CIMEN» inscrits au CPER (2015-2020).

Le montant total investi a été de 1787 k€. En plus des financements obtenus par le biais du CPER, BIBS a bénéficié d'un soutien de 120 k€ de la part d'IISA, de 70 k€ de la Région Pays de la Loire via l'appel d'offre annuel coordonné par Biogenouest et a investi 120 k€ en fonds propres.

Cette opération a consisté en :

L'implémentation de nouveaux appareils et/ou de nouvelles technologies :

- Microscope électronique à balayage : fonctionne en mode environnemental et en mode transmission, est équipé d'un analyseur élémentaire.
- Spectromètre de masse à trappe d'ions quadripolaire : modifié pour permettre une activation des ions en MS/MS par un faisceau d'ions Helium (méthode de fragmentation par CTD, charge transfer dissociation).
- Spectromètre RMN bas champ : duplication de notre capacité d'analyses avec cette technologie et possibilité d'étudier des échantillons plus volumineux.
- Accessoires de micro-imagerie pour le spectromètre RMN haut champ.

La jouvence ou mise à niveau d'équipements en place :

- Détecteur et scanner résonant pour le microscope confocal à balayage laser : amélioration des performances dans les mesures de dynamique moléculaire et imagerie hyperspectrale.
- Spectromètre de masse MALDI dédié à l'imagerie : laser, électronique d'acquisition et détecteurs adaptés à la cadence de mesure.
- Nouvel aimant pour le spectromètre RMN haut champ 'solide' : meilleure stabilité en champ de l'aimant, faible consommation en liquides cryogéniques.

Projets académiques

Cinq programmes fédérateurs ont démarré en 2018 (5 projets ANR, dont 4 en partenariat et 1 en coordination)

- BreakingAlg (ANR, coord. LBI2M UMR8227, Station Biologique de Roscoff) « Discovery of enzymes for the control of the biotechnological properties of sulfated fucans ».
- ALGAIMS (ANR, coord. UMR CNRS 6226 Institut des Sciences Chimiques de Rennes) : « Analysis of Lichen Galf-containing polysaccharides using IRMPD and ion mobility MS ».
- DECO (ANR, coord. LISBP, UMR INSA Inra 792, Toulouse) : « Evolution of xylan PUL's enzymes for the design of innovating enzymatic cocktails ».
- GlutN (ANR, coord. Inra UMR GDEC, Clermont-Ferrand) : « Wheat and specific breads to solve gluten sensitivity ».
- DeepProt (ANR, coord. Inra BIA-BIBS, Nantes) : « Towards a DeePer knowledge of Proteomes. ».

Collaborations académiques externes, hors programmes de recherche fédérateurs (10 nouveaux projets et/ou nouvelles équipes en 2018) :

- Max Planck Institute for Marine Microbiology, Bremen, Allemagne : Caractérisation de fucoïdanes.
- UMR 1253 STLO, Rennes : Caractérisation d'un exopolysaccharide de bactérie de lait.
- Irstea équipe IRM-Food, Rennes : Analyse structurale de carraghénanes par RMN du solide.
- UMR 6226, équipe CORINT, Rennes : Caractérisation d'un oligosaccharide bactérien extrait.
- Agrocampus Ouest, Rennes : Caractérisation de matières organiques complexes de type tourbe, fibre de coco, écorce.
- UMR 8227 - SBR, Roscoff : Composition osidique des parois d'algues brunes (projet GeniAlg).
- UMR 7144 - SBR, Roscoff : Caractérisation d'exopolysaccharides marins.
- EA 2160 MMS - Université de Nantes : Caractérisation de diatomées par MEB environnemental.
- ONIRIS - GEPEA UMR CNRS 6144, Nantes : Caractérisation de la rugosité de tuiles apéritives.
- UMR 1014 SECALIM, ONIRIS, Nantes : Caractérisation de souches de bactéries *Brochothrix* par microscopie AFM.

Collaborations internes (Unité BIA) (14 nouveaux projets 2018) :

- Etude de la distribution des lipides du grain de blé par imagerie MS (D. Marion).
- Caractérisation des fibres dans quatre aliments (thèse Y. Reynaud).
- Caractérisation des faciès de rupture dans des composites amidon/cellulose/chitine et observation de suspensions de nanocristaux chitine/cellulose (thèse V. Nessi).
- Analyse d'émulsions stabilisées par des particules de curcuma (thèse A. Nayak).
- Caractérisation de fibres de lin et de chanvre (J. Beaugrand).
- Etude structurale d'une collection de mutants de *Brachypodium* affectés dans les propriétés chimiques et mécaniques de leur paroi (R. Sibout).
- Caractérisation de l'activité d'une Glyoxal oxidase putative (MC. Ralet).
- Détection du passage des prébiotiques du lait au fœtus (thèse A. Selle).
- Mesure de relaxométrie sur une matrice de type pâte à pain (A. Boire).
- Caractérisation de domaines gamma-gliadines synthétiques (thèse L. Sahli).
- Localisation d'oligosaccharides dans des couches de lipides formant des domaines différents (MH. Ropers).
- Caractérisation de gomme arabique déshydratée et hydratée par microscopie AFM et spectroscopie Raman (D. Renard).
- Observation de couches de gomme arabique adsorbées sur des billes de latex (D. Renard).
- Etude de l'action de LPMO (Lytic polysaccharides monooxygénases) avec et sans CBM (Carbohydrate Binding Module) sur des fibres celluloseuses (B. Cathala).

Projets avec des entreprises

15 nouveaux projets (confidentiels) avec des partenaires industriels, principalement des secteurs agro-alimentaire et chimie verte

Nouvelles technologies

- Microscopie électronique à balayage en mode environnemental (observations à l'échelle mésoscopique)
- Micro-imagerie par RMN (mesures de diffusion en mode imagerie)

Nouvelles méthodes :

- Imagerie par spectrométrie de masse avec une haute cadence de mesure (laser à 10 kHz) : permet d'envisager des plans d'expérience larges (pour tenir compte d'une variabilité naturelle des échantillons, par ex.) et/ou de réaliser des images en 3 dimensions à partir de coupes sériées prélevées dans un même objet (Fanuel et al., Planta, 2019)
- Fragmentation des molécules par CTD (charge transfer dissociation) en spectrométrie de masse (améliore l'information structurale obtenue sur les oligosaccharides) (Ropartz et al., JASMS, 2016 ; Ropartz et al., Anal Chem, 2017 - projet collaboratif avec l'Université de Virginie Occidentale, NSF grant #1710376)
- Couplage de la microscopie AFM avec la spectroscopie Raman (CDD A. D'Orlando)

Nouveau personnel

Bérengère MARAIS, Technicienne. Arrivée le 03/09/2018.

Mathieu FANUEL, Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 03/09/2018.

Angelina D'ORLANDO, CDD Ingénieure de Recherche. Arrivée le 01/03/2018.

Amélie CARADEC, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 01/10/2018.

Bastien ARNAUD, CDD Assistant Ingénieur. Arrivé le 03/09/2018.

Lucie LE BOT, CDD Assistante Ingénieur. Arrivée le 03/09/2018.

Maykel HERNANDEZ-MESA, CDD Ingénieur de Recherche. Arrivé le 01/10/2018.

Contacts

helene.rogniaux@inra.fr
02 40 67 50 34

Organismes / Établissements :
Inra

Hélène ROGNIAUX
Responsable scientifique

Loïc FOUCAT
Sophie LE GALL
Bruno NOVALES
Dominique TESSIER
David ROPARTZ
Responsables techniques

Plate-forme Corsaire



Faits marquants

Sur la plate-forme Corsaire, l'année 2018 a été marquée par l'obtention de plusieurs financements importants à l'échelle nationale et internationale. En effet, deux financements ERC (1 starting grant, Jean-Nicolas Dumez et 1 consolidator grant, Patrick Giraudeau) ont été obtenus pour un montant total de 3.5 M€ sur le plateau CEISAM. De même, le plateau de spectrométrie de masse du CNRH a remporté un appel d'offre proposé par la Fondation de France dans le cadre des pathologies cardiovasculaires (97 k€, Mikaël Croyal). Ce dernier projet propose de trouver de nouveaux marqueurs pronostiques des maladies cardiovasculaires chez les patients atteints d'un diabète de type 2 via une approche lipidomique sur plasma humain. De son côté, le plateau du Laberca a obtenu son premier financement de Post-Doc auprès du RFI food for tomorrow (85 k€), ainsi que 100 k€ pour l'acquisition d'un GCxGC-ToF. Enfin, le plateau UBO-Inserm de Brest a obtenu un financement de la ligue contre le cancer du Finistère (10 k€) pour prolonger les travaux de l'article en collaboration avec Oniris (Yann Guitton).

Côté publications, la plate-forme Corsaire a vu paraître, en 2018, l'article scientifique relatif à son projet fédérateur MAGICC. Publié dans Cell Death Disease, l'article a porté sur l'étude métabolomique et lipidomique de traitement du cancer par différentes combinaisons thérapeutiques innovantes.

Le Corsaire-CEISAM s'est attelé au développement d'un workflow pour la lipidomique par RMN 1D et 2D.

Au niveau de la valorisation scientifique, Corsaire-CRNH a publié 12 articles scientifiques durant l'année 2018 et a participé à 4 congrès nationaux et internationaux via des communications orales.

L'activité de Corsaire-Laberca s'est poursuivie avec de nombreux contrats internes et externes. Durant cette année, les tests sur des nouveaux instruments innovants (GCxGC-HRMS, GC-Q-Orbitrap), initiés en 2017, se sont poursuivis en 2018. Le plateau a également souhaité améliorer sa communication vers l'extérieur, notamment via la partie du site web du Laberca qui lui est dédiée. L'ensemble de ce travail a été réalisé en 2018 et sera mis en place en 2019. L'année 2018 est également marquée par la multiplication des échanges avec l'international (Stages Erasmus/de République Tchèque, des collaborations dans un projet H2020, avec une équipe Allemande et avec une équipe Italienne).

Sur Corsaire-P2M2, un gros projet analytique, soutenu par la profession des sélectionneurs végétaux, a été conduit en 2018 et se poursuit actuellement. Il vise à explorer la diversité phytochimique de métabolites spécialisés chez une vaste collection de Brassica afin d'en déterminer la diversité structurale et fonctionnelle et de caractériser l'architecture génétique de leur production.

Par ailleurs, et avec le soutien de Corsaire-Laberca, plusieurs projets d'analyses non ciblées, en spectrométrie de masse à haute résolution, ont été réalisés dans le cadre de la recherche de la diversité phytochimique représentée chez les Brassicacées ou dans le cadre de la mise en évidence d'agents de défenses et de résistance aux maladies chez le colza.

Sur Corsaire-Metabomer, le personnel a poursuivi le développement et la mise en oeuvre de protocoles d'analyses sur le nouvel appareillage SFC-HRMS QTOF. Différents problèmes techniques et informatiques de début d'année ont été résolus lors d'une nouvelle formation sur site avec le constructeur. Des profilages de stérols ont depuis été établis à partir d'extraits d'algues marines, et différents tests effectués pour rendre l'appareil opérationnel pour des analyses appliquées à des matrices marines. Le logiciel MassFragment a aussi été utilisé pour analyser les spectres de fragmentation issus de la MS/MS. Concernant les analyses de métabolomique non ciblée (LC-MS), des protocoles d'analyse métabolomique par UHPLC (Dionex)-LTQ Orbitrap (Thermo) (LC-MS) ont été adaptés sur différentes espèces de macroalgues brunes et sur des microorganismes marins non modèles. Ceux-ci ont ensuite été appliqués à l'analyse des échantillons (différentes espèces et conditions de stress), en utilisant les protocoles de qualité, dans le cadre des PIA IDEALG et OCEANOMICS. Des profilages métaboliques ciblés (LC-MS, GC-MS) ont été réalisés pour l'analyse de différentes voies métaboliques chez des modèles de macroalgues. La production de stérols, d'acide abscissique, d'acides aminés, de sesquiterpènes a été spécifiquement analysée par des approches de chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. De plus, en vue du développement de nouvelles techniques appliquées aux algues marines, des analyses isotopiques ont été réalisées. Un enrichissement isotopique a ainsi permis de confirmer le marquage *in vivo* des parois d'algues, dans le cadre d'un projet porté par le défi ISOTOP du CNRS. D'autre part, des modifications instrumentales et des développements méthodologiques ont été



réalisés pour mesurer des taux d'assimilation photosynthétique de radiolaires par traçage isotopique, dans le cadre d'une thèse en partenariat avec la Station Marine de Villefranche-sur-mer. En termes de formation, le plateau Corsaire-Metabomer a accueilli un stagiaire de Master 1 sur le profilage de stérols, et plusieurs stagiaires et doctorants ont été formés aux analyses en GC-MS et LC-MS. Enfin, le plateau poursuit son investissement dans la démarche qualité en cohérence avec les réseaux auxquels il appartient, notamment en participant à des groupes de travail, comme l'Infrastructure de recherche EMBRC-Fr et le Service National d'Observation SOMLIT.

Enfin, d'un point de vue structurel, le plateau UBO-RMN de Brest a rejoint un nouveau service en octobre 2017 : le service général des plates-formes technologiques (SGPLAT) de l'UBO. Les objectifs de ce service sont triple : mutualiser 5 plates-formes technologiques de l'UBO, recentrer les agents sur leur cœur de métier et augmenter la visibilité des plates-formes au niveau régional et national. Le service regroupe les plates-formes RMN-RPE, l'animalerie, la diffraction par rayons X, l'imagerie et mesure en microscopie, et la spectrométrie de masse.

Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Corsaire-CEISAM : un spectromètre 400 MHz Bruker Avance Neo équipé d'une cryosonde prodigy refroidie à l'azote

Corsaire-PIAM : une HPLC-DEDL

Corsaire-P2M2 : un système de thermodésorption adapté à l'analyse des composés organiques volatils en couplage avec un système GC-MS de type triple quadripôles, et 2 bras robotisés de préparation et d'injection d'échantillons en amont de systèmes analytiques de type GC-MS.

Projets académiques

Sur Corsaire-CEISAM, deux projets ont démarré en 2018 : ANR DEVIL_INSID (porteur J. Farjon, partenariat avec INPS Lyon) et PRC CNRS-MoST France-Israel (porteur P. Giraudeau, partenariat avec Weizmann Institute of Science, Israël).

Pour Corsaire-CRNH, 2018 a été marquée par le démarrage du workpackage 3 du RHU Chopin, visant à trouver de nouveaux marqueurs protecteurs du risque cardiovasculaire dans une population à risque constituée de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale (300 patients protégés vs 500 patients atteints). Ce workpackage regroupe plusieurs plates-formes analytiques (ICAN, CRNH, BioRad, MetaboHUB...) afin de couvrir un large spectre d'analyses, principalement réalisées par spectrométrie de masse (analyses métabolomiques et lipidomiques ciblées et non ciblées). Par ailleurs, le projet financé par la Fondation de France a débuté à la fin de l'année 2018 (cohorte SURDIAGENE, analyse des apolipoprotéines). Corsaire-CRNH a également établi une solide collaboration avec l'équipe de Laurent Martinez à Toulouse (Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires - I2MC - UMR Inserm 1048). Cette collaboration vise à déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques, par la voie des HDL, dans la prévention et le traitement de l'athérosclérose et de ses complications.

Sur Corsaire-Laberca, trois projets académiques ont démarré en 2018, portant l'un sur l'analyse globale métabolomique et lipidomique de cellules dendritiques humaines, un second sur l'évaluation de l'effet de la modulation de TREM-1 sur le métabolisme monocytaire, et un troisième sur l'hypothèse que l'huître possède des mécanismes qui lui permettent de contrôler l'effet Warburg.

Corsaire-Metabomer a initié, en 2018, un projet EMBRC-Fr qui a permis d'accueillir un doctorant du Laboratoire MAPIEM de Toulon (collaboration Géraud Culioli), sur l'extraction de biofilms algaux et l'analyse en GC-MS de sesquiterpènes. Le plateau est également impliqué dans un projet du Groupement de Recherche International (partenariat avec le Chili) sur l'analyse métabolomique non ciblée d'algues soumises à différentes conditions de stress. Il est également impliqué dans un programme d'investissement d'avenir Oceanomics, en partenariat avec l'Institut de Chimie de Nice portant sur des analyses en LC-MS/MS d'extraits de microalgues pour les appliquer à des approches de réseaux moléculaires. Un projet du Défi-ISOTOP, porté par F. Thomas, porte sur l'analyse par EA-IRMS du marquage isotopique de macroalgues pour l'étude sur l'exploration métagénomique de la diversité des bactéries marines les dégradant et de leurs enzymes. Enfin, Corsaire-Metabomer est impliqué dans un projet de thèse sur le taux d'assimilation photosynthétique de radiolaires par suivi d'enrichissement isotopique en EA-IRMS.

De son côté, Corsaire-PIAM s'est impliqué dans le LabCom ANR Feed in Tech (FiT) «SONAS:NorFeed».

Sur Corsaire-ThalassOMICS, le projet ANR PATRISK, débuté en 2018 pour une fin prévue en 2022, avec l'Inra de Toulouse, l'Inra de Montpellier et divers industriels, implique le plateau spécifiquement dans des travaux d'élucidation de la biosynthèse de la patuline. Le projet SFONGE, en collaboration avec Corsaire-CEISAM, débuté en 2018 pour une fin prévue en 2021, étudie l'approche multi-omiques en écologie chimique comme application aux interactions entre champignons marins et éponges. Enfin, deux projets, l'un avec l'EA3882 LUBEM (UBO), portant sur la détection de composés halogénés dans des matrices fongiques, et l'autre avec l'UMR 1345 (Université d'Angers) sur le profilage et la détection de mycotoxines dans des matrices fongiques se sont achevés en 2018.

Corsaire-UBO-Inserm est impliqué dans un projet ligue contre le cancer, en partenariat avec Oniris, sur des analyses métabolomiques dans le cancer gastrique, de façon spécifique sur les perspectives thérapeutiques. Ce projet vise à étendre les données publiées en 2018 par des analyses chez la souris porteuse de tumeurs gastriques humaines : croissance tumorale et réponse aux médicaments, transcriptome et métabolome.

Sur Corsaire-UBO-RMN, deux projets de maturation sont en cours. Le premier, ALGALOMYC (responsable Christian Magné), porte sur un complément alimentaire comprenant un extrait de plante halophile pour prévenir la toxicité des mycotoxines. Il s'agit d'un projet de maturation SATT Ouest Valorisation. Le second, PycPicLum (macrocycles de type pyclen picolines bifonctionnels comme sondes optiques biologiques mono- et bi-photoniques, responsable Raphaël Tripié), porte sur la réalisation de la synthèse de ligands polyfonctionnels qui permettent de former des sondes optiques vectorisables pour l'imagerie biphotonique après complexation d'ions lanthanides. Il s'agit d'un projet de maturation SATT Ouest Valorisation qui associe aussi l'ENS Lyon et la SATT Pulsalys.

Au cours de l'année 2018, sur une quarantaine de projets pris en charge, Corsaire-P2M2 a réalisé plusieurs projets analytiques dans le cadre de collaborations nouvellement ou pré-établies avec des équipes extérieures. A titre d'exemples ont été effectuée(s) :

- des analyses ciblées de glucosinolates (hétérosides soufrés) dans différents génotypes de Moutarde dans le cadre d'un programme collaboratif avec le LBPV à l'Université de Nantes visant à identifier des actifs biologiques à même d'objectiver le déploiement des stratégies agroécologique de biofumigation,
- des profils de phytohormones dans des graines de Medicago en cours de maturation dans le cadre d'un programme de collaboration avec l'IRHS à Angers,
- des analyses non ciblées de composés polyphénoliques associées à la recherche des propriétés de réactivité à l'oxydation d'huiles d'Olive en collaboration avec l'équipe Corint de l'ISCR à Rennes,
- des profils non ciblés de métabolites primaires produits par des graines de légumineuses en interactions avec des organismes pathogènes en collaboration avec AgroSup Dijon,
- des profils métaboliques de Jussie, visant à évaluer les propriétés d'adaptation de cette espèce envahissante à différents contextes environnementaux en collaboration avec les unités EcoBio et ESE à Rennes
- des analyses de métabolites primaires et secondaires de tissus de Lichens avec l'ISCR de Rennes.

Projets avec des entreprises

Corsaire-CEISAM : Patrick Giraudeau a signé un contrat avec l'entreprise Servier.

Corsaire-CRNH : différents projets avec des entreprises locales ou nationales ont été initiés durant l'année 2018, dans les domaines de la santé humaine et de la recherche pharmaceutique.

Des développements et tests instrumentaux d'appareillages innovants ont été réalisés sur Corsaire-Laberca, tels que le REIMS (Waters Corp), la GCxGC (Markes Corp), et la GC-Q-Orbitrap (Thermo Scientific).

Sur le plateau Corsaire-PIAM, le projet Adisseo, qui portait sur le dosage de marqueurs dans des matrices complexes, s'est terminé.

Corsaire-P2M2 a démarré plusieurs projets avec des entreprises en 2018, concernant notamment :

- l'analyse de la diversité de molécules de défenses contre les agents pathogènes et les bio-agresseurs d'espèces cultivées ;
- la recherche de marqueurs d'efficacité d'agents biostimulants ;
- l'identification de composés exsudés par les plantes et d'intérêt dans le cadre d'actions agroécologiques ;
- l'identification d'agents métaboliques de tolérance aux stress hydriques ou nutritionnels ;
- des analyses de polyphénols et de polysaccharides de fruits dans le cadre de la valorisation nutritionnelle ou en tant qu'ingrédients des métabolites primaires et secondaires de ces fruits.

Enfin, le plateau Corsaire-UBO-RMN est toujours impliqué avec la société Osmobio dans le projet DESHNAT qui porte sur la mise au point d'une formule d'un désherbant naturel. Le plateau a également terminé le projet REACH avec la société SOCOTEC, sur l'analyse de deux composés intermédiaires de synthèse du plasma humain. Les données ont servi au dépôt d'un dossier REACH «Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical substances».

Nouvelles technologies

Un nouvel outil de déconvolution des spectres RMN 1D (RNMRfit) a été développé à Corsaire-CEISAM.

Côté Spectrométrie de masse, de nombreuses nouvelles technologies ont vu le jour et fait l'objet de développements : sur Corsaire-Laberca, les technologies REIMS (Rapid evaporative ionisation mass spectrometry), GCxGC-HRMS et GC-Q-Orbitrap ont été développées en 2018 ; sur Corsaire-Metabomer, l'instrument Waters SFC-HRMS QTOF a fait l'objet de développement ; tandis que Corsaire-PIAM s'est concentré sur le développement du LDI-MS. Par ailleurs, toujours en cours sur Corsaire-UBO-Inserm, le développement de technologies concerne la mise en place du dosage par GC-MS et LC de la glutamine, un acide aminé notoirement délicat à doser en raison de sa conversion rapide, après dérivatisation (ou directement), en hydroxy-proline. Enfin, en termes d'échantillonnage, Corsaire-P2M2 a développé de nouvelles techniques de piégeage de composés organiques volatils à partir de plantes produites en conditions contrôlées.

Nouveau personnel

Aurore MICHAUD, CDD Assistante Ingénieur. Arrivée le 01/05/2018.

Sadia OUZIA, CDD Assistante ingénieur. Arrivée le 24/09/2018.

Alicia LE SALVER-HAMON, CDD Assistante ingénieur. Arrivée le 01/01/2018.

Maxime LE BOT, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 01/09/2018.

George ALZEEB, Doctorant. Arrivé le 01/10/2018.

Jean-Nicolas DUMEZ, Chargé de Recherche CNRS. Arrivé le 01/09/2018.

Thomas PELASSA-SIMON, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 17/09/2018.

Younès DELLERO, Titulaire. Arrivée le 17/10/2018.

Contacts

alain.bouchereau@univ-rennes1.fr
02 23 48 51 37

Organismes / Établissements :

Agrocampus Ouest / CHU de Nantes / CNRS /
Ifremer / Inra / Inserm / Oniris / Sorbonne
Université / Université d'Angers / Université de
Bretagne Occidentale / Université de Nantes /
Université de Rennes 1

*Alain BOUCHEREAU
Bruno LE BIZEC
Responsables*

Faits marquants

La plate-forme Phenotic a été labellisée IBISA avec un soutien financier à hauteur de 60 k€ pour de l'équipement (tables de sub-irrigation dans les chambres de culture).

Implication de Phenotic dans un projet européen d'Infrastructure EPPN2020 (porteur F. Tardieu, Inra Montpellier). Dans ce cadre, en 2019 et 2020, des scientifiques européens seront accueillis et encadrés pour l'obtention et l'analyse de données de phénotypage (imagerie fluorescence de chlorophylle).

Grâce au financement de la Région Pays de la Loire via Biogenouest pour le recrutement d'un IGE informatique (fin en juin 2019) : mise en place d'une part d'un système d'information (base de données) de phénotypage nommé ZIF, en proposant des outils interopérables avec d'une part le système PHIS, base de données déployée par MISTEA Montpellier et pressentie pour devenir une norme nationale pour les systèmes d'information de phénotypage, et d'autre part d'un LIMS déployé en local par l'équipe bio-informatique de l'IRHS (ELVIS).

Dans le contexte du projet Investissement d'avenir AKER : phénotypage de plus de 2500 génotypes sur la période 2018-2019. Le screening de la germination à 5°C sur semences passées en RX 2D a déjà été réalisé pour 1694 génotypes.

Autre prestation d'envergure : cinétiques de germination sur semences de colza pour l'Université de Saskatoon Canada.

Equipements, technologies, projets

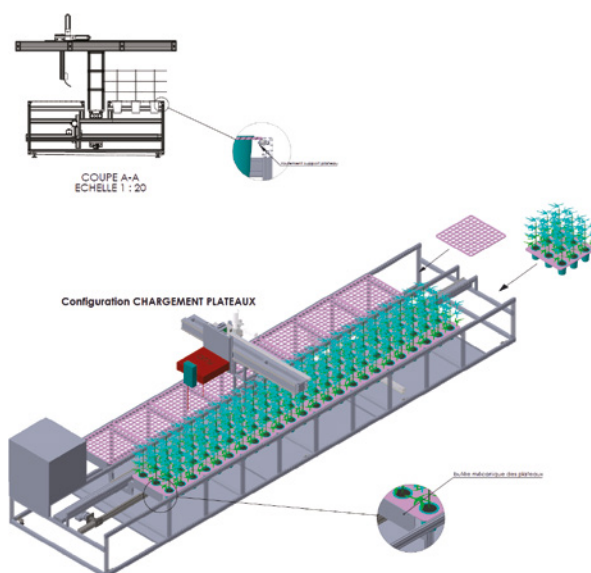
Nouveaux équipements

Dans le contexte du CPER 2016-2020, pour 2018 :

- 2 bancs Multicam : la construction de ces bancs visent à augmenter la capacité de caractérisation de l'imbibition, de la germination et du début d'allongement en termes de débits et de types d'organismes phénotypés. Notamment, la construction d'un de ces deux bancs en conditions de confinement S2 permettra l'étude de la germination d'organismes génétiquement modifiés ou inoculés par des organismes de quarantaine.
- Enceinte Phenobean : enceinte de 10 m² de surface de culture utile pour le phénotypage. Conditions contrôlées : température, hygrométrie et luminosité. Cette enceinte sera équipée d'éclairage LED à de multiples longueurs d'ondes. Chaque longueur d'onde sera réglable en intensité de manière indépendante de manière à contrôler spectre et intensité de la lumière incidente. Ainsi, des adaptations spécifiques à chaque espèce végétale pourront être envisagées.
- Robot Phenobean : système comportant deux bras robotisés convoyant pour l'un un système de pesée et un système d'identification des pots par puçage RFID, et pour l'autre un système d'irrigation et des systèmes d'imagerie (RGB + fluorescence de chlorophylle).
- Capteurs de luminosité : capteurs indépendants du système de pilotage de l'enceinte Phenobean pour le contrôle des conditions de phénotypage.

Projets académiques

- ANR SEEDS « SuccESSION des Ensembles microbiens lors du Développement des Semences », porté par M. Barret (Emersys, IRHS).
- RFI BRUTAL « Bean Resistance Using TAL effectors », porté par N. Chen (Emersys, IRHS).



- RFI IONIS « Impact Of exogenous Nitrogen on early Seedling establishment of legumes », porté par F. Montrichard (Sesan, IRHS).
- RFI EPICLONE « Environmental epigenetic variants as clonal material in horticulture », porté par N. Leduc (Arche, IRHS).
- RFI ROSAROS « Implication of reactive oxygen species in the control of branching in plants », porté par A. Vian (Arche, IRHS).
- UBL START IRM « Imagerie multimodale pour l'analyse de la résistance des plantes aux maladies », porté par M. Leclerc (Démécologie, IGEPP).

Projets avec des entreprises

Projets/prestations :

- Imagerie de fluorescence de chlorophylle pour caractérisation algues marines, porté par Z. Nehr (UMR 8227, UPMC-CNRS, Roscoff)
- Imagerie de fluorescence par Vilmorin (D. Peltier, M. Jourdan).
- ESA : projet tomographie 3D semences (confidentiel).
- Instituts techniques (projets confidentiels) : Tomographie 3D semences.
- Agriculture and Agri Food Canada & Université de Saakatoon Canada : analyse de 280 génotypes de colza.
- Prestation Tomographie 3D, germination, vidéomètre de semences de Cowpea- Porté par Gamal El Masry IRHS ImHorPhen.
- Analyse akènes rosier par tomographie 3D, porté par l'équipe GDO de l'IRHS.

Contacts

tristan.boureau@univ-angers.fr
02 41 22 57 01

Organismes / Établissements :
Inra

Structure fédérative :
SFR Quasav

*Tristan BOUREAU
Etienne BELIN*

Responsables scientifiques

*Didier DEMILLY
Rémi GARDET*

Responsables techniques

www6.inra.fr/phenotic

GenQuest // 108

BiRD // 110

ABiMS // 112

AXE BIO-INFORMATIQUE

Réflexion sur la stratégie scientifique de l'axe :

Afin de se recentrer sur les usages des ressources et la mise en place d'environnements et non pas la gestion des infrastructures techniques, un travail de fond sur les modalités de gestion des infrastructures bio-informatiques a été lancé : mise en commun de bonnes pratiques, optimisation des process. Cela passe par deux actions principales :

- implication dans les travaux de l'IFB ;
- participation aux datacenters régionaux.

Dans le cadre des actions de l'IFB, les plates-formes du Grand Ouest s'impliquent largement dans les volets infrastructure et environnement utilisateur. Avec la mise en production du cluster IFB, de nouvelles modalités de déploiement d'environnements ont été mises en place et pourront être utilisées avec profit sur les infrastructures bio-informatiques du Grand Ouest.

En parallèle, le paysage de l'informatique scientifique régionale évolue avec la mise en place de datacenters régionaux labellisés qui vont aboutir à une concentration des moyens. En ce qui concerne la Région Bretagne, la situation n'a pas beaucoup évolué mais ABiMS et GenOuest surveillent activement les avancées. Néanmoins, au niveau des Pays de la Loire, une première étape a été franchie avec le rapprochement des infrastructures de la plate-forme BiRD et du CCIPL. Ces rapprochements permettront un meilleur positionnement vis à vis des politiques d'investissement des tutelles et des Régions.

Dans ce contexte, les plates-formes bio-informatiques ont un rôle important à jouer afin de proposer un service adapté avec une réelle prise en compte des besoins. Par exemple, la bio-informatique nécessite forcément des données de référence, un grand nombre de logiciels et des accès en mode anonyme pour certaines ressources. Ainsi, il est dans la responsabilité de l'axe d'anticiper et de garantir l'adéquation entre besoins des communautés et offres de service des datacenters.

Plan d'action à 4 ans :

Modèle économique

La mise en place d'un modèle économique reste d'actualité. Des outils de monitoring et de gestion des comptes sont déjà en place sur certaines plates-formes. La première étape consiste à harmoniser les pratiques au sein de l'axe et au delà, à l'échelle nationale grâce aux actions IFB sur le modèle économique des infrastructures de recherche. La facturation en elle-même est à l'étude au sein de chaque plate-forme et pourra aller de l'abonnement à l'année à la facturation fine en fonction des consommations disque et processeur.

Partenariat IFB et Elixir

Dans le cadre de la version 2 de l'IFB, les plates-formes de l'axe participent activement aux nouvelles infrastructures cluster et cloud.

Les plates-formes de l'axe sont aussi impliquées dans Excelerate, un programme H2020 porté par l'infrastructure européenne ELIXIR. Elles participent dans les WP1 (resource registry), WP4 (computing) e WP6 (marine metagenomic). Quant aux ELIXIR Community, ABiMS participe à la Marine Metagenomic et est co-responsable de la Galaxy Community. L'axe participe également à des Implementation Studies (IS) : Biocontainers, CWL et aux actions de la plateforme Interopérabilité.

Data Management Plan (DMP)

Devant le caractère stratégique et économique de la gestion des données, les plates-formes Biogenouest s'impliquent dans différentes initiatives nationales (ANR Flash données ouvertes) et européennes (EOSC, Elixir).

Animation :

Le 17 décembre 2018, la journée d'animation « Journée Single-Cell », organisée avec l'axe Génomique, a été l'occasion de présenter des travaux utilisant des approches en cellules uniques dans les domaines de la santé et de l'environnement. Enfin, lors du congrès Gen2Bio 2018, l'axe Bio-informatique a animé 2 ateliers.

Coordinateurs

Audrey BIHOUEE

audrey.bihouee@univ-nantes.fr

Gildas LE CORGUILLÉ

lecorguille@sb-roscoff.fr



Faits marquants

Durant l'année écoulée, la plate-forme GenOuest a poursuivi et intensifié son implication dans les actions du réseau bio-informatique Européen Elixir. Parallèlement à la poursuite des actions dans les groupes de travail sur le calcul et le transfert des données, la plate-forme GenOuest est devenue partenaire d'une «Implementation Study» appelée Biocontainers. Ce projet, financé par Elixir, a été lancé en partenariat avec plusieurs acteurs européens. Il vise la mise en place d'une nouvelle ressource pour héberger des conteneurs logiciels pour la bio-informatique. Ces conteneurs, basés sur les technologies de virtualisation légère, permettront aux biologistes et aux bio-informaticiens de disposer d'une large bibliothèque d'outils, environnements et workflows pour lancer leurs analyses sans avoir à passer par une étape d'installation, souvent chronophage. Ce type de ressource est également un élément très important pour la reproductibilité des traitements bio-informatiques. La qualité des travaux réalisés permet à la plate-forme GenOuest de participer aux autres appels d'offres sur le même thème avec un rôle de leader.

Sur le versant de la gestion de la donnée scientifique, les technologies développées dans le cadre du CPER CeSGO intéressent les divers partenaires du réseau Elixir et ont fait l'objet d'un dépôt de projet dans le cadre d'Infradev-3.

Tous ces éléments mettent en évidence un effet levier des actions en cours et permettent d'inscrire la plate-forme GenOuest dans le réseau bio-informatique européen.

GenOuest a renforcé son implication dans le groupe de travail IFB Biosphère. La participation de GenOuest à Biosphère se traduit de plusieurs façons : développement de plug-in pour l'expiration des machines virtuelles (VM), mise à disposition de stockage avec Manila (200 To), hébergement du système de helpdesk de l'IFB core-cloud et de Biosphère, outils de monitoring de la fédération Biosphère hébergés sur GenOuest.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

- Serveur de stockage BeeGFS
- Serveur de calcul sur GPU

Projets académiques

Sur les 87 projets ayant tourné sur la plate-forme durant 2018, 28 nouveaux projets académiques ont été lancés par les utilisateurs de GenOuest et ont exploité les divers services proposés (calcul, collaboration).

Projets avec des entreprises

La plate-forme GenOuest participe au processus de maturation de l'entreprise Enancio (<http://www.enancio.fr>) en proposant son expertise et ses ressources (cloud, portail Galaxy, etc.).

Nouvelles technologies

Calcul sur carte graphique (GPU).

Nouveau personnel

Renaud JULLIEN, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 01/05/2018.

Contacts

olivier.collin@irisa.fr
02 99 84 72 78

Organismes / Établissements :
CNRS / Inria / Université de Rennes 1

Jacques NICOLAS
Responsable scientifique

Olivier COLLIN
Responsable technique

www.genouest.org

Faits marquants

La plate-forme BiRD, en association avec la plate-forme de Génomique de Nantes, a été lauréate du cluster de recherche intégrée interdisciplinaire SysMics (<https://next-isite.fr/sysmics/>) labellisé par l'I-SITE NExT pour 3 ans. Ce cluster regroupe les laboratoires de recherche biomédicale basés à Nantes et appliquant déjà la génomique à l'échelle des populations (l'institut du thorax, ITUN, CRCINA, IMAD), le laboratoire LS2N, le Centre d'Investigation Clinique ainsi que les 25 unités de recherche clinique du CHU de Nantes, et Biofortis Mérieux NutriSciences comme partenaire privé.

Le cluster SysMics vise à fédérer la communauté NExT autour d'un objectif commun : anticiper l'émergence de la médecine systémique en co-développant 3 approches de criblage génomique à grande échelle : le séquençage de génomes de populations de patients, le profilage génomique sur cellules uniques et la méta-génomique appliquée au(x) microbiote(s).

SysMics a pour première mission de construire sur le site toutes les ressources nécessaires à l'implémentation ou la consolidation de ces 3 approches. La seconde étape sera de combiner ces approches dans le contexte de projets pilotes en immunologie, cancérologie et physiopathologie des maladies cardiovasculaires, métaboliques, respiratoires et neuro-digestives.

Dans ce cadre, les missions de la plate-forme BiRD seront d'assurer l'animation du cluster sur les questions bio-informatiques, de coordonner les projets pilotes et d'assurer le portage et le partage de la R&D au sein des membres de SysMics et au-delà en suscitant des collaborations.

Le projet a démarré par la mise en place d'ateliers suivant les 4 work-packages : WP1 « Genotyping by sequencing », WP2 « Cell-by-cell profiling », WP3 « Microbiome analysis » et WP4 « Systems medicine ». Ces ateliers ont pour objectif de faire un état des lieux des projets existants, d'identifier les besoins et d'identifier des projets pilotes.

Si d'autres événements ont également été importants pour votre plate-forme, vous pouvez les lister :

Après la mise en place du nouveau protocole d'analyse des profils d'expression génique 3'seq-RP et d'un pipeline dédié, le nombre de projets d'analyse du transcriptome a été en très forte augmentation sur 2018. Cette technique permet une quantification absolue des transcrits à un faible coût comparativement au RNAseq.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Complément de mémoire RAM pour les lames de calcul du cluster sur des fonds CPER de 2 To de RAM. Cela a permis de doubler la capacités de RAM du cluster.

Projets académiques

28 projets académiques en prestation de bio-analyse ont été menés dont :

- 4 projets de génotypage
- 3 projets de RNAseq
- 21 projets de 3'Seq-RP

La plate-forme participe au projet INEX-MED (INtegration and EXploration of heterogeneous bio-MEDical data) porté par l'IFB. Ce projet a pour objectif de développer une infrastructure pérenne pour l'intégration, l'exploitation et la modélisation (sémantique/statistique) sur des sources de données hétérogènes et des infrastructures de calcul multi-sites dans le domaine biomédical.

L'infrastructure de calcul BiRD a permis l'exécution de 1.5 millions de tâches, correspondant à 1.3 millions d'heures de calcul pour plus de 80 utilisateurs.

Contacts

pf-bird@univ-nantes.fr
02 28 08 00 55

Organismes / Établissements :
CNRS / Inserm / Université de Nantes

Structure fédérative :
SFR François Bonamy

Richard REDON
Jérémie BOURDON
Responsables scientifiques

Audrey BIHOUE
Responsable technique

pf-bird.univ-nantes.fr

Faits marquants

Implication dans la mise en place de l'infrastructure nationale de calcul IFB-core. l'IFB Core Cluster est une solution de type Cluster, HPC (High Performance Computer) opérée par l'Institut Français de Bioinformatique. Il est en production depuis novembre 2018, est composé de 2000 cœurs et de 400 To de stockage.

Nous avons été impliqués dans la mise en place :

- des accès qui se font depuis plusieurs interfaces suivant le niveau d'expertise de l'utilisateur : SSH, Galaxy et autres portails web.
- de l'offre logicielle via l'usage d'environnements Conda et d'images Singularity.
- des banques de référence (GenBank, UniProt, UCSC, Ensembl, ...) indexées (Blast, Bowtie, BWA, ...)

Si d'autres événements ont également été importants pour votre plate-forme, vous pouvez les lister :

Mise en place du DMP dans le cadre du projet d'observatoire génomique de l'institut. Développement d'une base de données de transcriptome de micro eucaryotes marins dans le cadre du projet ELIXIR exccelerate Marine Metagenomique. Instanciation de plusieurs génomes de micro-eucaryotes , de champignons et de macro-algues dans l'environnement GMOD local.



Equipements, technologies, projets

Nouveaux équipements

Nouvelle infrastructure de stockage constituée de 2 Po de disques capacitifs et de 50 To de disques rapides (SSD).

Projets académiques

14 projets ont été initiés en 2018 correspondant à des activités de bio analyses, de développement d'e-infrastructure et d'ingénierie logicielle. Ce sont au total 51 projets qui ont été traités en parallèle durant l'année 2018.

Nouvelles technologies

Systémisation du déploiement logiciel via les environnements conda et singularity sur l'infrastructure HPC.

Nouveau personnel

Julien SAINT-VANNE, CDD Ingénieur d'Etudes. Arrivé le 02/02/2018.

Guita NIANG, CDI Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 01/03/2018.

Delphine NEGRE, CDD Ingénieure d'Etudes. Arrivée le 01/10/2018.

Contacts

lecorguille@sb-roscoff.fr
02 98 29 23 81

Organismes / Établissements :
CNRS / Sorbonne Université

Structure fédérative :
FR2424 Station Biologique de Roscoff

Erwan CORRE
Responsables scientifiques

Gildas LE CORGUILLÉ
Responsable technique

abims.sb-roscoff.fr



INRA - UMR PEGASE
16 le Clos - 35590 Saint-Gilles
+33 (0)2 23 48 50 51
direction@biogenouest.org

www.biogenouest.org



juin 2019

Directeur de la publication
Christian DIOT

Rédaction
Les responsables des plates-formes et la Cellule animation.

Coordination et réalisation
Cellule animation.

Crédits photos
Plates-formes, Biogenouest, Université de Nantes, Kevin BEVANT.