

# Rapport activité APEX UMR703

## Année 2014

### Coordonnées de la plate-forme

Adresse : APEX, UMR 703 INRA/Oniris, Oniris, CS 40706

Tél. 02 40 68 78 74 (Thibaut Larcher) /02 40 68 78 73 (Laurence Dubreil)

Fax : 02 40 18 00 02

Adresse : APEX, UMR 703 INRA/Oniris, Oniris, CS 40706

Mail :

[thibaut.larcher@nantes.inra.fr](mailto:thibaut.larcher@nantes.inra.fr),

[laurence.dubreil@oniris-nantes.fr](mailto:laurence.dubreil@oniris-nantes.fr),

[marie-anne.colle@oniris-nantes.fr](mailto:marie-anne.colle@oniris-nantes.fr)

Unité (nom et numéro) et organisme(s) de rattachement : : **UMR 703 PAnTher (Physiopathologie Animale et bioThérapie du muscle et du système nerveux), INRA/Oniris**

Structure Fédérative :

Nom(s) du/des responsable(s) de la plate-forme (préciser si resp. administratif, scientifique, technique) :

Marie-Anne Colle (dir. scientifique et administrative)

E-mail : [marie-anne.colle@oniris-nantes.fr](mailto:marie-anne.colle@oniris-nantes.fr)

Thibaut Larcher (pathologiste vétérinaire)

Tél: 02 40 68 78 73

E-mail : [thibaut.larcher@oniris-nantes.fr](mailto:thibaut.larcher@oniris-nantes.fr)

Laurence Dubreil (Ingénieur R&D. bio-imagerie à fluorescence)

Tél : 02 40 68 40 30

E-mail : [laurence.dubreil@oniris-nantes.fr](mailto:laurence.dubreil@oniris-nantes.fr)

Site web : [www6.inra.fr/anatomie\\_pathologique\\_sante\\_animale](http://www6.inra.fr/anatomie_pathologique_sante_animale)

#### **A. Faits marquants**

##### **La double labellisation IBiSA de la plateforme**

L'excellence de l'expertise d'APEX est reconnue par le GIS IBiSA qui a élargi en novembre 2014 le panel des activités labellisées, passant du seul champ de l'évaluation de biothérapies labellisé depuis 2008 au champ du phénotypage tissulaire et cellulaire en général, c'est-à-dire l'ensemble du champ d'expertise d'APEX.

**Principal fait marquant scientifique : le modèle Myorat : la synergie de 3 plateformes Biogenouest.**

La dystrophie musculaire de Duchenne fait l'objet de nombreux travaux pour la mise au point de nouveaux protocoles thérapeutiques. L'évaluation de leur efficacité requiert l'usage de modèle animaux parmi lesquels les plus souvent utilisés, la Souris et le Chien, ne reproduisent pas fidèlement tous les symptômes et lésions associés à la maladie chez l'Homme.

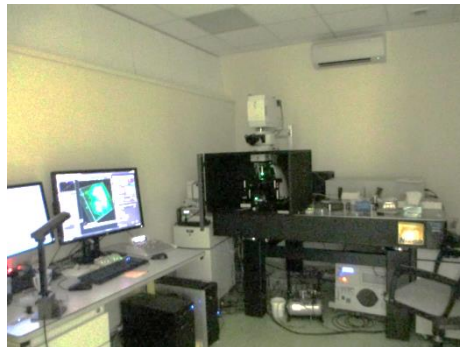
La collaboration et la mutualisation des expertises de 3 plateformes Nantaises labellisées Biogenouest (Trip, Therassay et APEX) ainsi que d'une équipe parisienne U1134 a permis de créer par mutagenèse ciblée un nouveau modèle chez le Rat et de caractériser l'expression de la maladie dans cette espèce. Les résultats obtenus démontrent :

Le niveau de similitude entre l'expression de la maladie chez le Rat et l'Homme est remarquable : il s'agit en particulier du premier modèle animal qui présente une insuffisance cardiaque vraie, comparable à celle souvent observée chez les patients. La caractérisation de ce modèle va être approfondie (longévité) et d'ores et déjà des essais de traitements ont été initiés en collaboration avec l'INSERM U1089 (Nantes) dans l'objectif de pouvoir proposer dans les années à venir de nouveaux médicaments efficaces aux patients touchés par cette maladie.

## B. Equipement, technologies, projets

Nouveaux équipements acquis en 2014 :

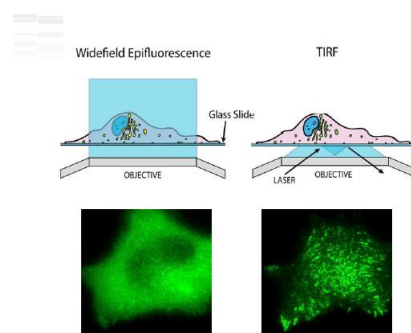
- Microscopie biphotonique



### **Microscope biphotonique A1RMP Nikon :**

- Une platine motorisée
- Z motorisé
- scanner galvanométrique et résonnant
- objectifs plan apochromat 25X NA 1.10
- laser accordable Insight Deepsee 680-1300 nm
- système FLIM
- 4 détecteurs GaAsP
- logiciel NIS

- Microscopie TIRF ( Total Internal Reflection Fluorescence)



### **Module TIRF sur le microscope LSM780 :**

Un laser TIRF 488 nm, une caméra EMCCD, objectif TIRF 100 NA-1,46

Nouveaux projets démarrés en 2014 (achevés ou non) :

- Projets académiques :

INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction (Donneur d'ordre : A. Tarrade). Effets sur la descendance de l'exposition à des gaz d'échappement

INRA/Oniris Secalim (DO : F Aviat). Pénétration bactérienne dans le bois

Institut Pasteur de Montevideo, Transgenic and experimental animal Unit (DO : M Crispo). Caractérisation d'agneaux mutants pour la myostatine

Institut de myologie/CEA NMR laboratory (Coordinateur : J DeCertaines). Corrélation des images d'IRM et d'histologie

INRA, UE1277 Plate-Forme d'Infectiologie Expérimentale (DO : M Riou). Evaluation de l'innocuité de médicaments anti-paludiques

INRA, UE 1297 - UE PAO (DO : J Savoie) Identification de problèmes respiratoires chez des porcs

INRA/Oniris BioEPAR (DO : L Malandrin) Interaction moléculaires entre le système immunitaire et Babesia

CNRS, UMR6230 CEISAM (DO : E Ishow) Localisation intracellulaire des nanoparticules fluo@mag et imagerie spectrale

Inserm/CNRS UMR1087-UMR6291 (DO : J Merot) Localisation membranaire de mutant FilGAP - eGFP

INRA, UMR1198 Biologie du Développement et Reproduction (Donneur d'ordre : E Mourier) Induction de la relaxation du col utérin de la brebis

INSERM U1089 (DO : C LeGuiner). Efficacité de vecteurs AAVr chez le rat DMDmdx

Nouvelles technologies (celles développées ou en cours de développement sur la plate-forme ET celles acquises par la plate-forme)

### **Microscopie TIRF (*Total Interne Reflexion Fluorescence*)**

Cette technologie dédiée à l'exploration des membranes a été installée depuis avril 2014 sur la plateforme. L'imagerie permet d'explorer la membrane avec une haute résolution (80-100 nm).

### **Microscopie Biphotonique**

Un microscope biphotonique a été installé en septembre 2014 sur APEX pour développer deux applications majeures :

- la microscopie Intravitale

Nous sommes allés nous former pour réaliser les fenêtres intra-crâniennes sur la plateforme biphotonique de l'Institut de Neurosciences de Lyon avec comme objectif final la microscopie intravitale cérébrale (suivi expression de gène, analyse du système vasculaire).

-la Génération de seconde (SHG) et troisième harmonique (THG)

Des développements méthodologiques sont en cours pour suivre la fibrose dans les tissus *via* la signature SHG du collagène et les lipides micrométriques via la signature THG.

Spécificité(s) scientifique(s) (systèmes biologiques analysés, méthodes) :

APEX propose une offre intégrée dans le phénotypage de tissus d'origine animale grâce à une double expertise en anatomie pathologique vétérinaire et en bio-imagerie à fluorescence. Elle associe les compétences et le savoir-faire de pathologistes vétérinaires certifiés par le diplôme européen des Pathologistes Vétérinaires habilités notamment à délivrer des études toxicopathologiques réglementaires à ceux d'une ingénieure R&D experte en Bio-imagerie à fluorescence.

L'expertise d'APEX s'applique à tous tissus sains ou lésionnels d'une large gamme d'espèces animales modèles (macaque, chien, porc, chèvre, rongeurs, lapin, volaille, poisson, insectes).

Sur ces systèmes biologiques, l'expertise proposée par APEX s'appuie sur des méthodes d'histotechnologie/histomorphométrie, de microscopie en lumière blanche/fluorescence, et de microscopie confocale spectrale et biphotonique.

Spécificité scientifique :

Expertise en pathologie vétérinaire

\* *Valider et caractériser des modèles animaux* afin de démontrer leur pertinence par rapport aux maladies animales et humaines.

\* *Caractériser et quantifier le pouvoir pathogène d'un agent* afin de mieux comprendre la physiopathologie d'une affection chez des espèces animales cibles ou modèles,

\* *Réaliser les études toxicopathologiques réglementaires* préalables à toute demande d'autorisation d'essai clinique afin de confirmer l'innocuité de molécules thérapeutiques innovantes,

Évaluer l'impact des contaminants environnementaux sur la physiologie des espèces animales sentinelles ou modèles,

\* *Soutenir les partenaires de recherche* (par ex : diagnostic de cas de mortalité/morbidité spontanées dans les animaleries expérimentales, aide à l'interprétation lésionnelle, ...)

Expertise en bio-imagerie à fluorescence

\* *Phénotypage tissulaire et cellulaire* : identification de tissus et cellules cibles par multimarquage en fluorescence ; par ex. phénotypage de cellules inflammatoires, de cellules en cours de différenciation, colocalisation, .... La technologie de déconvolution spectrale en microscopie confocale est un outil performant que nous utilisons pour discriminer la fluorescence parasite endogène ou artéfactuelle et/ou réaliser l'observation de multiples marquages (10 sondes différentes). Les détecteurs 34 détecteurs GaAsps présents sur notre système permettent une détection hautement sensible. La microscopie biphotonique est un outil puissant pour le phénotypage de tissus et les cellules vivants. L'imagerie fonctionnelle permet à la fois de localiser et de mesurer les dynamiques de molécules d'intérêt dans les cellules, tissus ou organismes vivants.

\* *Suivi cellulaire et tissulaire d'agents exogènes*: étude de la biodistribution, de la diffusion, du tropisme tissulaire et cellulaire de micro-organismes par ex. et de son réservoir présumé grâce à la combinaison de notre expertise en multimarquage et l'utilisation d'équipement hautement sensible en bio-imagerie à fluorescence. La spécificité des marquages est un challenge en biologie. La microscopie confocale spectrale est une technologie disponible sur APEX qui permet de discriminer la fluorescence naturelle de certains composés endogènes ( pigments, myéline) ou artéfactuelle liée aux protocoles de fixation. La déconvolution spectrale permet d'augmenter le rapport signal sur bruit et de garantir la spécificité du signal

\* *Études des interactions hôtes/pathogènes* : Les études d'interactions hôte/pathogène représentent une part importante de nos activités de recherche au sein d'APEX, ces études englobent l'évaluation des comportements infectieux des virus (CAEV, Chikungunya, Grippe), des bactéries (*Coxiella burnetii*) et d'autres micro-organismes. Les F-techniques ( FRAP, FRET, FLIM) seront des techniques qui seront développées au cours des années à venir sur la plateforme pour approfondir notre compréhension moléculaire des processus physiopathologiques.

\* *Tracking cellulaire* : Utilisation de nanoparticules pour le tracking cellulaire. La microscopie biphotonique est un outil adapté au tracking cellulaire in vivo. Nous avons développé une collaboration avec un physicien de l'Université de Genève qui développe des nanoparticules spécialement conçues pour le tracking in vivo en microscopie biphotonique et nous souhaitons développer une expertise dans l'imagerie de ces particules pour la microscopie intravivale.

Descriptif détaillé des prestations pour les utilisateurs :

La nature des prestations est détaillée sur la fiche de tarification en annexe 5 et consultable sur le site web de la plateforme dans la rubrique « gamme de service »

Logiciels, autres outils existants mis à disposition :

NIS Element, Image j, Fiji

Existence d'un calcul des coûts pour les prestations : .....  Oui  Non

Si oui, le calcul des coûts est-il en coûts complets (salaires, consommables, environnement, amortissement du matériel) : .....  Oui  Non

Existence d'une tarification pour les prestations : .....  Oui  Non

Si oui, préciser les différents niveaux de tarification :

3 niveaux de tarification ( Tutelles et biogenouest, académiques autres, privés)

- **Recherche & développement effectuée par la plate-forme en 2014**

Développement de technologie(s) :

- Un module TIRF a été installé en avril 2014 permettant d'explorer la membrane avec une haute résolution (80-100 nm). Cette nouvelle technologie absente des autres plateformes de bio-imagerie de Biogenouest permet d'avoir des informations sur le *traffic* membranaire, les mécanismes d'endocytose/exocytose et d'avoir des informations sur les liaisons ligand/récepteur au niveau membranaire.
- Un microscope biphotonique a été installé en septembre 2014 pour développer la microscopie intravital et l'exploration des signaux endogènes SHG et THG associés à des marqueurs de pathologies. Le système est également équipé d'un système FLIM et d'un système de photoactivation.

Elaboration de protocole(s) :

- Bio-imagerie à fluorescence

- Imagerie TIRF : En collaboration avec J. Merot de l'Institut du Thorax, nous avons mis au point des protocoles de préparation de cellules vivantes ou fixées afin d'imager les points focaux d'adhésion de cellules sauvages versus cellules mutées pour la protéine FILGAP. Des développements sont prévus pour mettre en évidence des colocalisations membranaires (tubuline/FILGAP) en utilisant deux lasers TIRFS 488nm et 561 nm.

-Exploration du marquage cellulaire par des nanoparticules fluorescentes en microscopie confocale spectrale

En collaboration avec E. Ishow du laboratoire Ceisam de l'Université de Nantes, nous avons mis au point des protocoles pour marquer et imager des cellules avec des nanoparticules fluorescentes.

-Tracking cellulaire par des nanoparticules en microscopie biphotonique

En collaboration avec L. Bonacina, Université de Genève, nous avons mis au point des protocoles pour marquer et imager des cellules avec des nanoparticules capables de générer des signaux très puissants et stables observables uniquement en microscopie biphotonique et compatibles avec la microscopie du vivant.

-Déconvolution spectrale pour imager des bactéries sur un support bois

En collaboration avec F. Aviat de Secalim, INRA Oniris, nous avons mis au point une méthode de marquage suivi d'une déconvolution spectrale pour localiser des bactéries après leur inoculation dans des éprouvettes de bois.

Amélioration de la capacité de production de la plate-forme :

Acquisition d'un module TIRF avec un laser 488 nm

Acquisition d'un microscope biphotonique A1RMP avec un laser accordable 680-1300 nm adapté à la microscopie intravitale

Projets réalisés sur la plate-forme en 2014 :

**Préciser** le nom de l'équipe, le responsable scientifique, le titre détaillé, 5 mots-clés par projet :  
Histopathologie

- Demandeur : INSERM Institut du thorax, Nantes, B Pitard  
Titre : Evaluation d'un vecteur synthétique de thérapie génique chez la souris mdx  
Mots-clés : muscle, dystrophie, thérapie génique, immunohistochimie, préclinique
- Demandeur : INSERM 1064, Nantes, I Anegon  
Titre : Validation d'un nouveau modèle de dystrophie musculaire chez le Rat  
Mots-clés : transgénèse, muscle, , dystrophie, modèle animal, histopathologie
- Demandeur : IFREMER Laboratoire de toxicologie environnementale, ML Bégout  
Titre : ANR Fish'n Pop : Effets de polluants organiques persistants  
Mots-clés : écotoxicologie, poisson zèbre, sole, toxicopathologie, physiopathologie
- Demandeur : IRSTEA EPBX, E Rochard  
Titre : ANR SturTOP : Effets des conditions de l'environnement sur l'esturgeon  
Mots-clés : écotoxicologie, esturgeon, développement, physiopathologie
- Demandeur : INSERM plateforme iPS, L David  
Titre : Potentiel tératogène de lignées de cellules iPS  
Mots-clés : cellule souche, tératogénicité, différenciation, différenciation, immunohistochimie

#### Bio-imagerie en fluorescence

- Demandeur : Sécurité Sanitaire des Biotechnologies de la Reproduction Oniris, Francis Fieni.  
Titre : immunolocalisation de Coxiella Burnetti sur des embryons de chèvre infectés in vitro.  
Mots clés : Reproduction, sécurité, histochimie, microscopie confocale
- Demandeur : Unité de Pharmacologie Oniris, Yassine Mallem.  
Titre : immunolocalisation des récepteurs B-adrénergiques dans l'aorte thoracique chez des rats. Effets inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine.  
Mots clés : Pharmacologie, modèle animal, histochimie, microscopie confocale
- Demandeur : U1089 Inserm, Adrien Léger.  
Titre : Epigénétique et expression d'un transgène à partir d'un vecteur AAV après injection intramusculaire chez une souris saine et une souris mdx.  
Mots clés : Muscle, Thérapie génique, AAV, Epigénétique, histochimie, microscopie confocale
- Demandeur : Unité de biotechnologie et pathologie de la reproduction Oniris, Daniel Tainturier.  
Titre : analyse en microscopie confocale du marquage fluorescent différentiel des cellules de la masse interne et du trophectoderme chez l'embryon de bovin.  
Mots clés : Embryon, Sécurité, Milieu synthétique, microscopie confocale, analyse d'image

- Demandeur : Inserm/CNRS UMR1087-UMR6291, J Merot

Titre : Localisation membranaire de mutant FilGAP -eGFP

Mots clés : Points focaux d'adhésio, FILGAP, TIRF

- Demandeur : INRA/Oniris Secalim F Aviat).

Titre : Pénétration bactérienne dans le bois

– Compléter le tableau ci-dessous avec des chiffres :

Nombre de projets totaux démarrés en 2014 :					
11					
Nombre de projets internes à la plate-forme (R&D PF seulement) démarrés en 2014  1	Nombre de projets externes à la plate-forme démarrés en 2014 :				
	11				
	Dont nombre de projets académiques : 11 Dont nombre de projets privés : 0				
	Nombre de projets de la structure d'accueil de la PF :	Nombre de projets régionaux :	Nombre de projets nationaux :	Nombre de projets européens :	Nombre de projets internationaux :
	1	5	4	1	1

Publications parues en 2014 (Préciser le titre, les auteurs et les références) :

– par la plate-forme :

- Poo, Y. S., Nakaya, H., Gardner, J., Larcher, T., Schroder, W., Le, T., Major, L., Suhrbier, A. (2014). . CCR2 Deficiency Promotes Exacerbated Chronic Erosive Neutrophil-dominated Chikungunya Virus Arthritis . *Journal of Virology*.
- Le Guiner, C., Stieger, K. (Co-premier auteur), Toromanoff, A., Guilbaud, M., Mendes-Madeira, A., Devaux, M., Guigand, L., Cherel, Y., Moullier, P., Rolling, F. (Auteur de correspondance), Adjali, O. (2014). . Transgene regulation using the tetracycline-inducible TetR-KRAB system after AAV-mediated gene transfer in rodents and nonhuman primates. *Plos One*, 9 (9).
- Poo, Y. S., Nakaya, H., Gardner, J., Larcher, T., Schroder, W. A., Le, T. T., Major, L. D., Suhrbier (2014). . CCR2 Deficiency Promotes Exacerbated Chronic Erosive Neutrophil-Dominated Chikungunya Virus Arthritis. *Journal of Virology*, 88 (12), 6862 - 6872. DOI : 10.1128/JVI.03364-13
- Larcher, T., Lafoux, A. (Co-premier auteur), Tesson, L., Remy, S., Thepenier, V., François, V., Le Guiner, C., Goubin, H., Dutilleul, M., Guigand, L., Toumaniantz, G., De Cian, A., Boix, C., Renaud, J.-B., Cherel, Y., Giovannangeli, C., Concorde, J.-P., Anegon, I., Huchet, C. (2014). . Characterization of Dystrophin Deficient Rats: A New Model for Duchenne Muscular Dystrophy. *Plos One*, 9 (10), 13 p. DOI : 10.1371/journal.pone.0110371
- Gernoux, G., Guilbaud, M., Dubreil, L., Larcher, T., Babarit, C., Ledevin, M., Jaulin, N., Planel, P., Moullier, P., Adjali, O. (2014). . Early interaction of AAV8 with the host immune system following intramuscular delivery results in weak but detectable lymphocyte and dendritic cell transduction. *Human Gene Therapy*.
- Larcher, T., Perrichon, P., Vignet, C., Ledevin, M., Le Menach, K., Lyphout, L., Landi, L., Clerandau, C., Le Bihanic, F., Menard, D., Burgeot, T., Budzinski, H., Akcha, F., Cachot, J., Cousin, X. (2014). . Chronic dietary exposure of zebrafish to PAH mixtures results in carcinogenic but not genotoxic effects. *Environmental Science and Pollution Research*, 21 (24), 13833-13849. DOI : 10.1007/s11356-014-2923-7
- Poo, Y. S., Rudd, P. A., Gardner, J., Wilson, J. A. C., Larcher, T., Colle, M.-A., Le, T. T., Nakaya, H. I., Warrilow, D., Allcock, R., Bielefeldt-Ohmann, H., Schroder, W. A., Khromykh, A. A., Lopez, J.

- A., Suhrbier, A. (2014). . Multiple immune factors are involved in controlling acute and chronic chikungunya virus infection. *PLoS neglected tropical diseases*, 8 (12). DOI : 10.1371/journal.pntd.0003354
- Le Guiner, C., Montus, M., Servais, L., Cherel, Y., François, V., THIBAUD, J.-L., Wary, C., Matot, B., Larcher, T., Guigand, L., Dutilleul, M., Domenger, C., Allais, M., Beuvin, M., Moreaux, A., Le Duff, J., DEVAUX, M., Jaulin, N., Guilbaud, M., Latournerie, V., Veron, P., Boutin, S., Leborgne, C., Desgué, D., Deschamps, J.-Y., Moullec, S., Fromes, Y., Vulin, A., Smith, R., Laroudie, N., Barnay-Toutain, F., Rivière, C., Bucher, S., Le, T.-H., Delaunay, N., Gasmi, M., Kotin, R., Bonne, G., Adjali, O., Masurier, C., Hogrel, J.-Y., Carlier, P., Moullier, P., Voit, T. (2014). . Forelimb Treatment in a Large Cohort of Dystrophic Dogs Supports Delivery of a Recombinant AAV for Exon Skipping in Duchenne Patients. *Molecular Therapy*, 22 (11), 1923-1935. DOI : 10.1038/mt.2014.151
  - Salama, A., Fichou, N., Malard, M.-A., Dubreil, L., De Beaurepaire, L., Viel, A., Jegou, D., Bösch, S., Bach, J.-M. (2014). . MicroRNA-29b Modulates Innate and Antigen-Specific Immune Responses in Mouse Models of Autoimmunity. *Plos One*, 9 (9). DOI : 10.1371/journal.pone.0106153
  - Leveille, P., Tarrade, A., Dupont, C., Larcher, T., Dahirel, M., Poumerol, E., Cordier, A. G., Picone, O., Mandon-Pepin, B., Jolivet, G., Lévy, R., Chavatte-Palmer, P. (Auteur de correspondance) (2014). . Maternal high fat diet induces follicular atresia but does not affect fertility in adult rabbit offspring. *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 5 (2), 88-97. DOI : 10.1017/S2040174414000014
  - Vabres, B., Le Bas-Bernardet, S., Riochet, D., Cherel, Y., Minault, D., Hervouet, J., Ducournau, Y., Moreau, A., Daguin, V., Coulon, F., Pallier, A., Brouard, S., Robson, S. C., Nottle, M. B., Cowan, P. J., Venturi, E., Mermillod, P., Brachet, P., Galli, C., Lagutina, I., Duchì, R., Bach, J.-M., Blanco, G., Soullillou, J.-P., Vanhove, B. (2014). . hCTLA4-Ig transgene expression in keratocytes modulates rejection of corneal xenografts in a pig to non-human primate anterior lamellar keratoplasty model. *Xenotransplantation*, 21 (5), 431-443. DOI : 10.1111/xen.12107
  - Trapp, S., Soubieux, D., MARTY, H., Esnault, E., Hoffmann, T. W., Chandenier, M., Lion, A., Kut, E., Quéré, P., Larcher, T., Ledevin, M., Munier, S., Naffakh, N., Marc, D. (2014). . Shortening the unstructured, interdomain region of the non-structural protein NS1 of an avian H1N1 influenza virus increases its replication and pathogenicity in chickens. *J Gen Virol*. DOI : 10.1099/vir.0.063776-0
  - Lhëriteau, E., Petit, L., Weber, M., Le Meur, G., Deschamps, J.-Y., Libeau, L., Mendes-Madeira, A., Guihal, C., Francois, A., Guyon, R., Provost, N., Lemoine, F., Papal, S., El-Amraoui, A., Colle, M.-A., Moullier, P., Rolling, F. (Auteur de correspondance) (2014). . Successful gene therapy in the RPGRIP1-deficient dog: a large model of cone-rod dystrophy. *Molecular Therapy*, 22 (2), 266-277. DOI : 10.1038/mt.2013.232
  - Mostyn, A., Attig, L., Larcher, T., Dou, S., Chavatte-Palmer, P., Boukthir, M., Gertler, A., Djiane, J., Symonds, M. E., Abdennebi-Najar, L. (2014). . UCP1 is present in porcine adipose tissue and is responsive to postnatal leptin. *Journal of Endocrinology*, 223 (1), M31-M38. DOI : 10.1530/JOE-14-0155

- **Rayonnement**

Implication de la plate-forme dans des grands projets nationaux, européens, internationaux (Investissements d'avenir, ANR, ERC, FP7, etc.) :

Liste des projets :	National	Européen	International
ANR : Sturtop	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ANR : Fish n POP	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>





preconceptional and gestational multi-vitamin-mineral-omega3 supplementation on fetoplacental development in a rabbit model						
Présentation composante Bio-imagerie en fluorescence de la plateforme , workshop projet européen OASIS, January 2015	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Animation d'un Atelier par APEX à Gen2Bio avril 2015, La Baule	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- **Formations en 2014**

Actions spécifiques de formations, stages pratiques, encadrements de techniciens, ingénieurs, étudiants, chercheurs, etc. :

- APEX participe à la mise en place d'une formation annuelle en microscopie confocale ou analyse d'image avec Micro-PiCell dans le cadre de la formation permanente de l'Inserm. Formation en analyse d'image 4 jours mai et juin 2014, ouverte à une dizaine de participants, ingénieurs, techniciens, chercheurs

-APEX a organisé une journée de formation en microscopie à fluorescence dans le cadre de la French German summerschool mise en place par Oniris destinée à des vétérinaires germanophones, 1<sup>er</sup> juillet 2014.

Organisation d'une journée de formation en microscopie destinée aux L3 Professionnelle Université de Nantes, janvier 2015

- Co-organisation avec la plateforme MicroPicell d'une formation en microscopie destinée aux étudiants de l'école doctorale pour la rentrée 2015

Organisation de séminaires, colloques, etc. :

- Organisation d'un workshops en partenariat avec la société Leica portant sur la microdissection laser (septembre 2014)

- **Démarche qualité**

La plate-forme est-elle certifiée ISO 9001 :.....  Oui  Non

Réalisation d'audit(s) interne(s) et de certification (Préciser les dates, ainsi que le nom de l'organisme ayant réalisé l'audit ou le nom de l'auditeur) :

1 :

Personnes formées à la qualité en 2014 :

Mireille Ledevin (métrologie, formation permanente INRA)

Principales actions menées en 2014 pour l'avancée de la démarche qualité de la plate-forme :

Politique qualité se fixant comme finalité la certification ISO9001 pour septembre 2015. Pour conduire à bien cet objectif, une ingénieur qualité a été recrutée depuis septembre 2013 (CDD, 20 %) et une étudiante en master2 réalise son stage de 6 mois sur la plate-forme de février à juillet 2014.

Principaux changements intervenus en 2014, pouvant avoir un impact sur la démarche qualité (exemples : changement de responsable Management de la qualité, suspension de la certification, évolution du périmètre d'application, etc.) :

## 1 Projets de développement de la plate-forme

R&D technologique prévue :

- Développer le tracking cellulaire avec des nanoparticules fonctionnalisées en collaboration avec Luigi Bonacina, Université de Genève
- Exploiter l'excitation biphotonique pour des applications simultanées en fluorescence, en génération de seconde et troisième harmonique (SHG/THG) pour de l'exploration intravitale de tissus sans marquages préalables. Updating du système en partenariat avec Nikon
- Imager le trafic membranaire en microscopie TIRF sur des cellules en culture et des fibres musculaires isolées.
- Développer l'imagerie FLIM et la photoactivation

Programmes scientifiques prévus :

- Demandeur : Inserm UMR 1087/CNRS UMR 6291 l'institut du thorax, Porteur : Jean Merot  
Titre : exploration du Trafic membranaire et de l'adhésion cellulaire par la microscopie TIRF.
- Demandeur : UMR\_S 892 - C 6299 Centre de Recherche en Cancérologie Nantes-Angers, Porteur : Emmanuel Scotet  
Titre : en cours, exploration TIRF points focaux d'adhésion
- Demandeur : Sécurité des Aliments et microbiologie – SECALIM INRA/Oniris, Porteur : F. Aviat  
Titre : étude de la mobilité des bactéries dans le bois
- Demandeur : Inserm UMR1087, CNRS UMR6291, Porteur : F. Charpentier  
Titre : en cours, exploration SHG dans le cœur fibrosé
- Demandeur : Laboratoire d'Immuno-Endocrinologie Cellulaire et Moléculaire (IECM), INRA/Oniris. Porteur : S. Bosh  
Titre : en cours, exploration endocytose exosomes
- Demandeur : Plateforme iPSC, Porteur : L. David  
Titre : Phénotypage de l'embryon en microscopie biphotonique

Partenariats industriels prévus :

Nikon, partenariat jusqu'en 2017

Formations prévues :

- Formation annuelle en microscopie confocale spectrale, TIRF et microscopie biphotonique destinée au Doctorants dans le cadre de la formation doctorale université de Nantes et/ou Biogenouest en collaboration avec la plateforme MicroPicell.
- Formation annuelle en microscopie confocale ou analyse d'image avec Micro-PiCell dans le cadre de la formation permanente de l'Inserm. Formation en analyse d'image 4 jour sur mai et juin 2015, ouverte à une dizaine de participants, ingénieurs, techniciens, chercheurs
  - Organisation d'une journée de formation en microscopie destinée aux L3 Professionnelle Université de Nantes, janvier 2015 qui sera reconduite en 2016

Actions qualité envisagées :

Certification Iso 9001 d'APEX au cours du 2nd semestre 2015