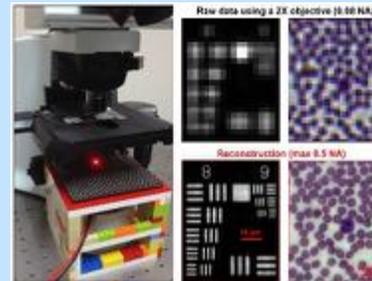
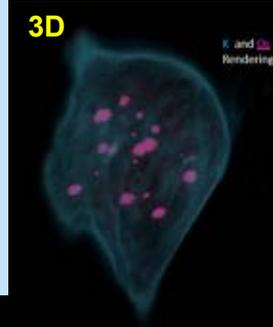
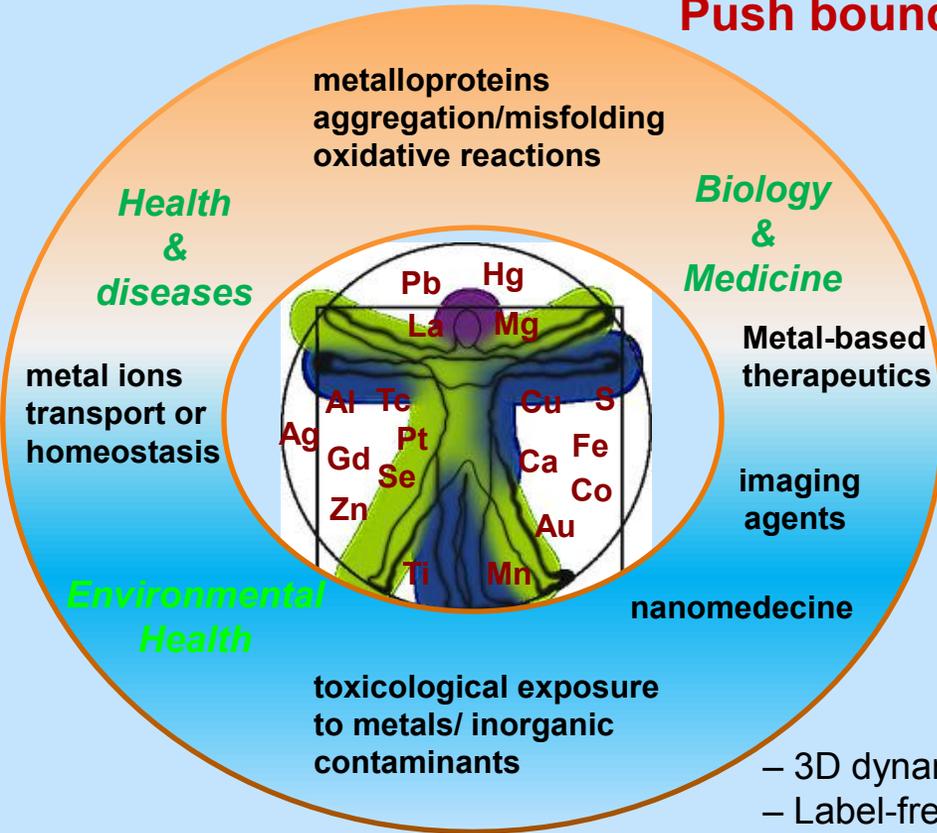


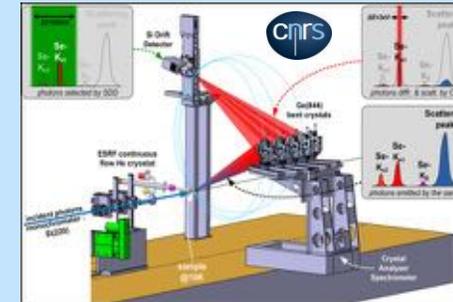
# SINGLE CELL METALLOMIC

**Push boundaries further : cell fate - intracellular chemical landscape and dynamic**



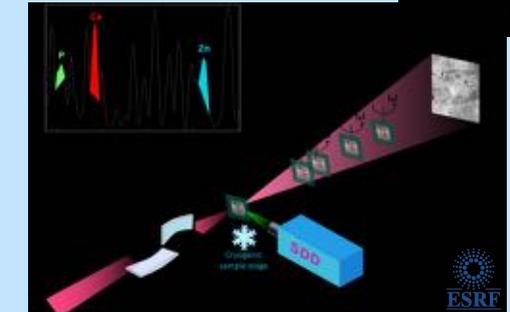
**Optical ptychography**

- 3D dynamic (organelle level)
- Label-free
- Quantitative cell tomography



**X-ray Spectroscopy**

- speciation of metals in cell
- Oxidation state
- Local geometry
- Type of ligand



**X-ray nanoprobe**

- 3D elemental imaging (organelle level)
- 3D molar concentration (sub-ppm)
- Label free chemical composition
- Cryo-correlative fluorescence microscopy

## Forces

Collaboration with next-door the world-leader X-ray nanoprobe: ESRF  
FAME UHD CNRS CRG Facility –speciation of ultra-dilute species  
Expertise in ptychography and data analysis software  
Expertise in spectroscopy, cellular processing and cryo-workflow...

## Needs

Financial support for PhD and Post-Doc (ptychography – spectroscopy )  
Expertise in hyperspectral (multidimensional) data fusion  
Expertise in multivariate analysis (incl. deep learning) of hyperspectral dataset  
Support to setup prototype for optical ptychography

# MENISCARE

## Mesure de la densité de vascularisation par photoacoustique

**Porteurs:** A. Moreau Gaudry & O. Jacquin

**Laboratoire & Tutelle :** LIPhy (UGA/CNRS) et TIMC (UGA/CNRS)

**Objectif :** développement d'un dispositif d'imagerie photoacoustique intra-articulaire pour mesurer des densité de vascularisation. L'application visée est la vascularisation du ménisque du genou, pour :

1. Explorer et Diagnostiquer (imagerie de vascularisation)
2. Traiter (Dispositif médicaux d'aide à la décision)

**Résultats attendus :** mesure quantitative de vascularisation du ménisque du genou in vivo ou ex-vivo. Connaissance sur la vascularisation du ménisque. Valider la possibilité d'une aide à la décision pour le chirurgien.

**Principaux acquis actuels:** Expertise du LIPhy en imagerie photoacoustique et de micro fluide pour réalisation de Phantom de vascularisation. Expertise de TIMC dans le domaine de l'échographie intra-articulaire et des dispositifs d'assistance aux gestes médico-chirurgicaux.

**Ressources nécessaires :** expertise sur la physiologie et la chirurgie du ménisque du genou (chirurgiens, ...)

**Perspectives :** Extension à la mesure de la vascularisation des tendons

De moins en moins d'accès direct aux organes

Besoin de « voir au delà du visible » pour mieux visualiser tumeurs, structures à préserver, etc...

Photoacoustique : collaboration avec le LIPHY (E. Bossy)

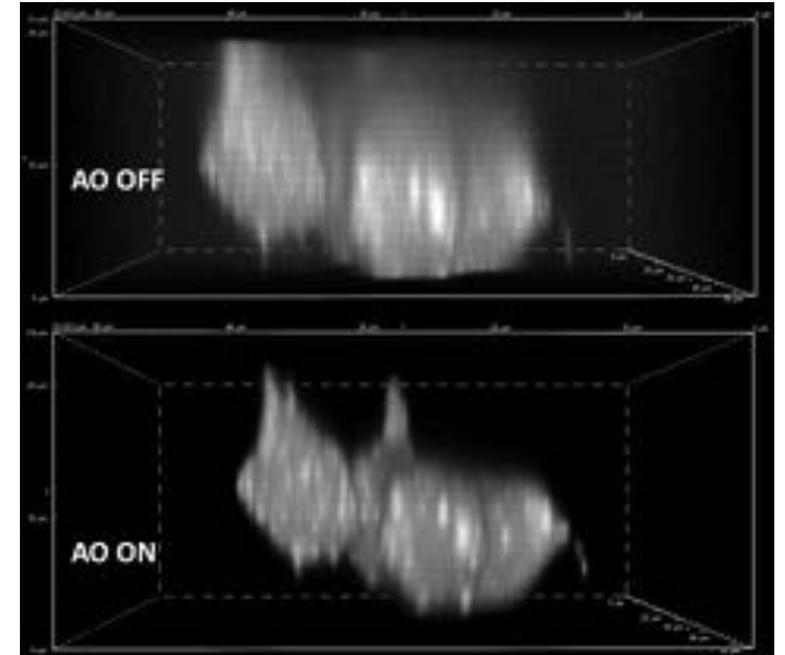
- ⇒ intégrer des technologies miniaturisées d'endoscopie photoacoustique du LIPHY sur des instruments de chirurgie mini-invasive
- ⇒ utiliser des techniques de GMCAO pour la navigation avec ces instruments innovants (e.g bandelettes vasculo-nerveuses chirurgie du cancer de la prostate)



Imagerie de fluorescence : des briques développées au TIMC précédemment (autofluorescence, immunofluorescence du PSMA pour le cancer de la prostate) mais problèmes rencontrés sur biopsies. Collabs à trouver ?

# Optique Adaptative pour l'imagerie en profondeur

- A quoi ça sert ? : améliorer la qualité de l'imagerie en profondeur dans des tissus, en vue d'une analyse biologique et clinique
- Techno utilisée : Optique Adaptative pour corriger les aberrations optiques qui dégradent le S/B et la résolution de l'image
- Forces locales : valorisation en cours (SATT Linksium) ; plusieurs collab. indus. ; intrication IAB / LIPhy ; instrument ConfoBright en place
- Compétences recherchées: interface homme-machine (ergonomie) ; acquisition comprimée (trait. signal) ; électronique et informatique



3D confocal time-lapse imaging of live cellular aggregates through a porous membrane, with and without adaptive optics (AO ON/OFF).

## Objectif

Acquérir une vision plus précise et intégrée de la relation structure/fonction des cellules dans la complexité de leur organisation 3D par des approches de microscopie corrélative

## Défi

- Développer la microscopie électronique 3D
- Faire correspondre des structures imagées en 3D à différentes échelles pour **placer une fonction moléculaire observée en microscopie à fluorescence super-résolue (dSTORM 3D) dans son contexte ultrastructural**
- Développer des outils de « deep learning » pour la segmentation automatique et l'identification des compartiments cellulaires

## Contexte et forces

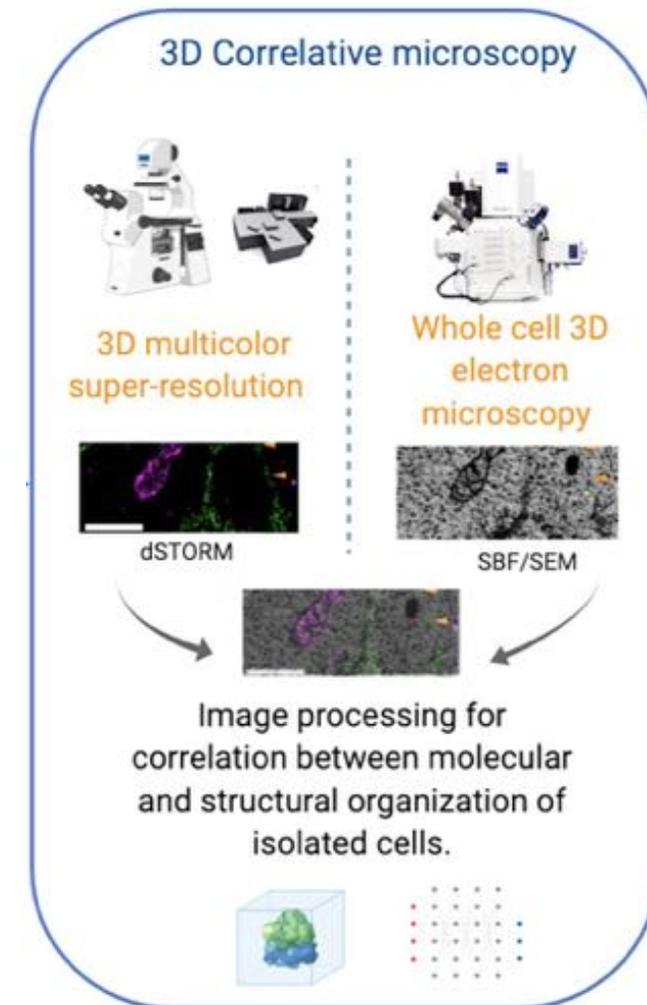
Maillon d'une chaîne instrumentale dédiée à l'imagerie cellulaire 3D  
(projet *ImaCell3D* - IAB, GIN, TIMC, LiPhy – projet déposé à ESR-EquipEx+)

## Besoin

- Développement d'outils informatique d'analyse semi automatique (deep learning)
- Acquisition d'équipements (microscopes)

## Perspective santé

Analyse semi automatique de microbiopsies (<1 mm<sup>3</sup>) à l'échelle nanométrique, modélisation fonctionnelle (cellule/organe)



# FRET quantitatif

- LIPhy UMR 5588, équipe Optique et Imageries
- FRET = un phénomène de transfert de fluorescence entre deux fluorophores qui renseigne sur leur distance à l'échelle de quelques nanomètre.
- Biosenseur FRET = Séquence d'acides aminés « designée » pour avoir un changement de conformation sensible à une activité cellulaire spécifique (kinase, concentration en AMP, ...), mesurable par un changement de FRET.
- *Besoin*: accompagner le développement des biosenseurs FRET pour sonder des activités cellulaires spécifiques en live
- *Descriptif*: Méthode d'imagerie et d'analyse quantitatives du FRET en cellules vivantes publiée (microscopie d'épifluorescence) Coullomb et al. Sci. Rep. 2020
- application aux biosenseurs FRET et rendre accessible cette techno
- Travail initié avec U. Schlattner et un biosenseur métabolique Pelosse et al. Nat. Com. 2019 , ainsi qu'avec l'équipe de C. Albiges-Rizo, biosenseurs de signalisation (kinases, GTPases).
- *Recherche*: applications biosenseurs et plateforme microscopie pour implémenter et disséminer la méthode

# HealthProbe

- **Besoin** → Capturer l'état énergétique dans des cellules individuelles vivantes et à une résolution spatio-temporelle élevée comme indicateur de leur « santé »  
→ Applications : toxicité/efficacité de composés/mélanges complexes (industrie pharmaceutique et cosmétique, surveillance environnementale), recherche fondamentale en sciences de la vie

- **Descriptif du projet**

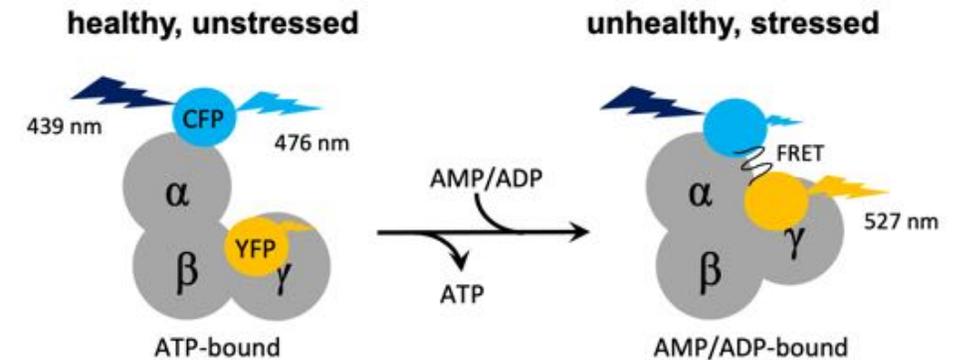
- Développement du senseur AMPfret, une protéine génétiquement codée qui traduit les fluctuations énergétiques dans un signal de fluorescence (FRET)
- Développement des lignées cellulaires avec une expression stable d'AMPfret pour diverses applications

- **Forces locales**

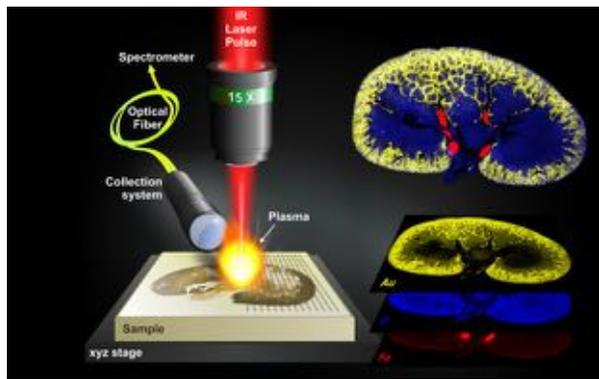
- Compétences en bioénergétique (LBFA) et biophysique (LiPhy)

- **Compétences recherchées**

- Systèmes modèle d'application
- Modélisation à partir de données spatio-temporelles

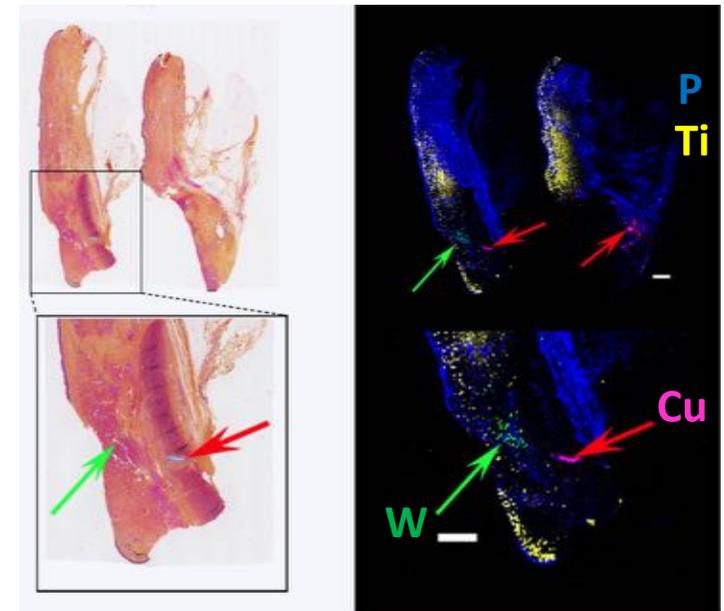


Pelosse et al. (2019) Synthetic energy sensor AMPfret deciphers adenylate-dependent AMPK activation mechanism. *Nature Communications* 10(1):1038



# LIBS

## *Imagerie multi-élémentaire tissulaire*



**Où ?** Institute for **Advanced Biosciences** UGA/INSERM/CNRS  
*Team: Cancer Targets and Experimental Therapeutics*

**Quoi ?** Développer le premier prototype LIBS hospitalier (imagerie multi-élémentaire tissulaire, basé sur la spectroscopie Laser)  
**Sur quoi ?** Maladies pulmonaires, ...

**Pourquoi ?**

- (1) Compléter/Améliorer le diagnostic anatomopathologique
- (2) Préciser l'étiologie de certaines maladies
- (3) Mettre en place des actions de prévention secondaire

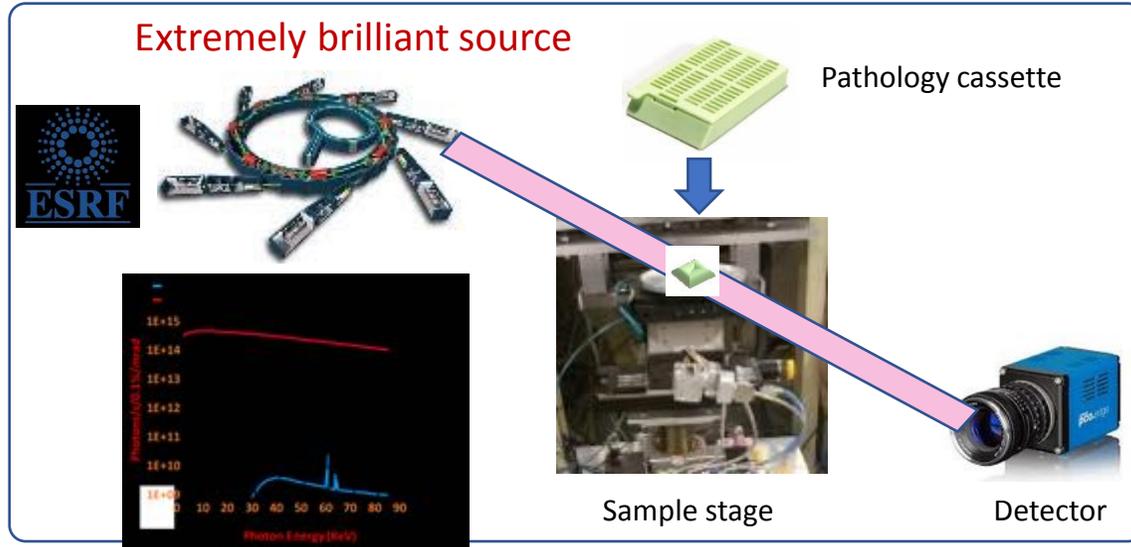
**Forces locales :** 2 financements ANR, 1 essai clinique, preuve de concept validée, enthousiasme médical (local et en général)

**Compétences recherchées :** Aide au design d'études cliniques prospectives, aide à la méthodologie Big Data et AI, soutien institutionnel pour recherche financements

# QUANTUM

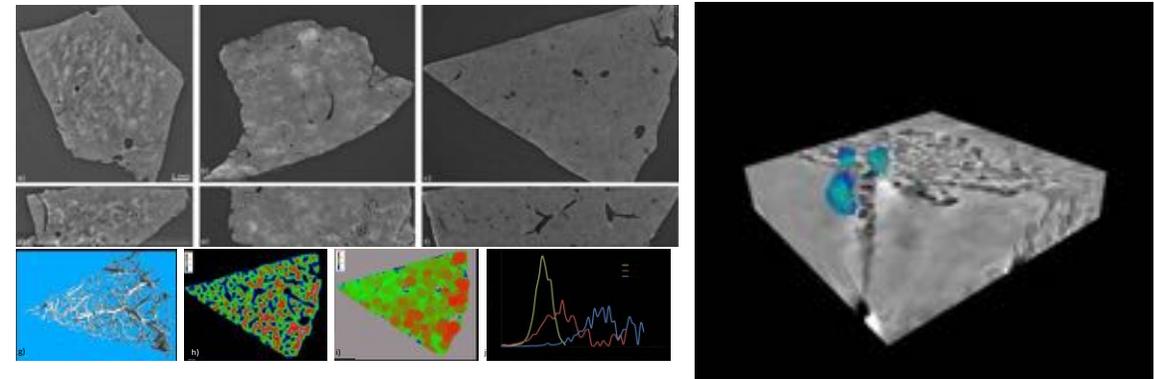
3D Quantitative Assessment of Tissue Morphology by Phase Contrast X-Ray Micro and Nano-CT

## What?



## Why?

Fast, high-throughput automated 3D virtual histology



## Forces:

- Next-door Large Research Infrastructure : ESRF
- Possibility for multimodal Imaging (Fluo, Spectro)
- Industrial collaboration (Reactiv'IP)
- Support from Labex (PRIMES), Equipex (THOMX)

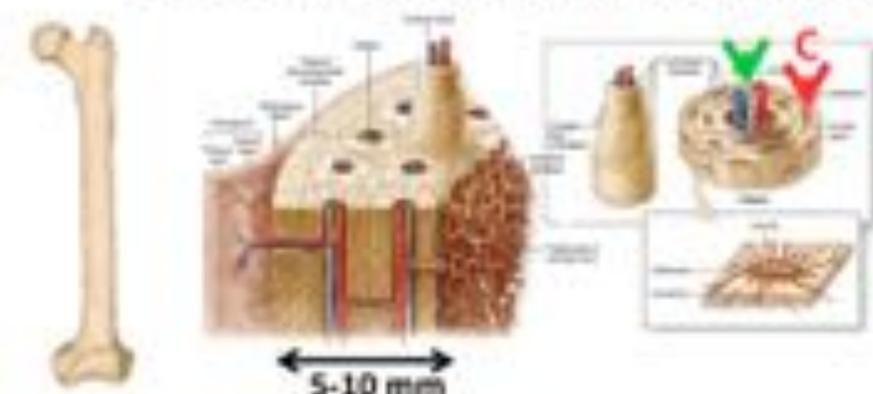
## Needs:

- Engineering support
- Software development for multiscale image processing
- Big data handling
- Collaboration with pathologists; Pathology sample collections

doi: 10.1371/journal.pone.0050124

doi: 10.1107/S160057752000911X

# Connectomique des réseaux cellulaires des tissus minéralisés



Un domaine en friche en rhumatologie et inexistant en odontologie et pourtant...  $\sim 4.2 \cdot 10^{10}$  osteocytes dans le squelette humain (vs  $\sim 8.6 \cdot 10^{10}$  neurones dans le cerveau) !

→ contrôle du remodelage osseux ⇒ ostéoporose/arthrose

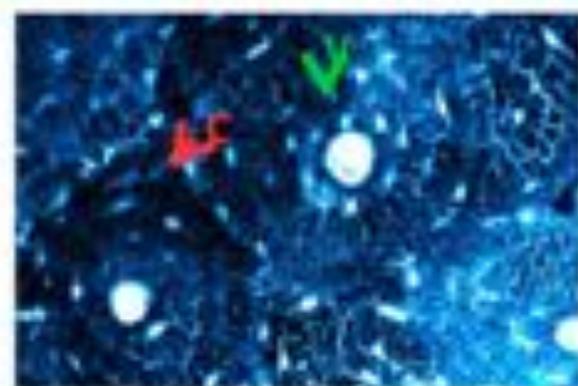
**OBJECTIF 1:** Imagerie du réseau cellulaire haute résolution (100-200 nm) à l'échelle de l'organe.

Moyen: couplage multimodal optique/microscopies super-résolues et IA.

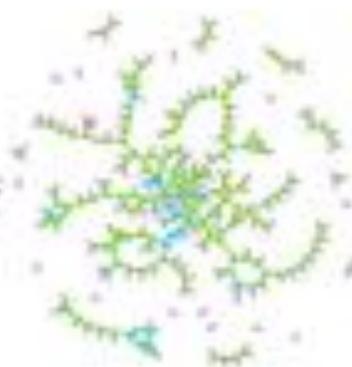
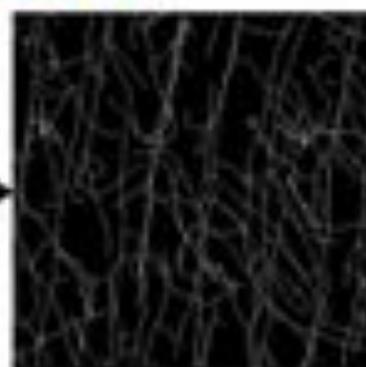
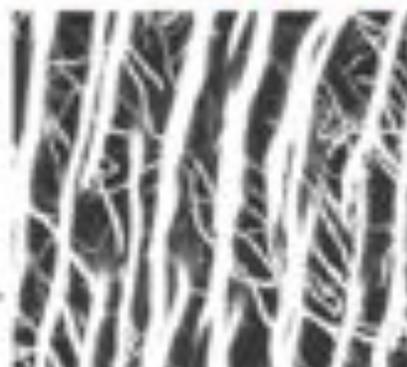
**OBJECTIF 2:** développements outils analytiques de diagnostic

Applications: diagnostic rhumato, anatomopath, histologie

Fort potentiel valo: e.g. projet ThickMap (prémat CNRS 2019 + challenge out-of-labs LINKSIUM)

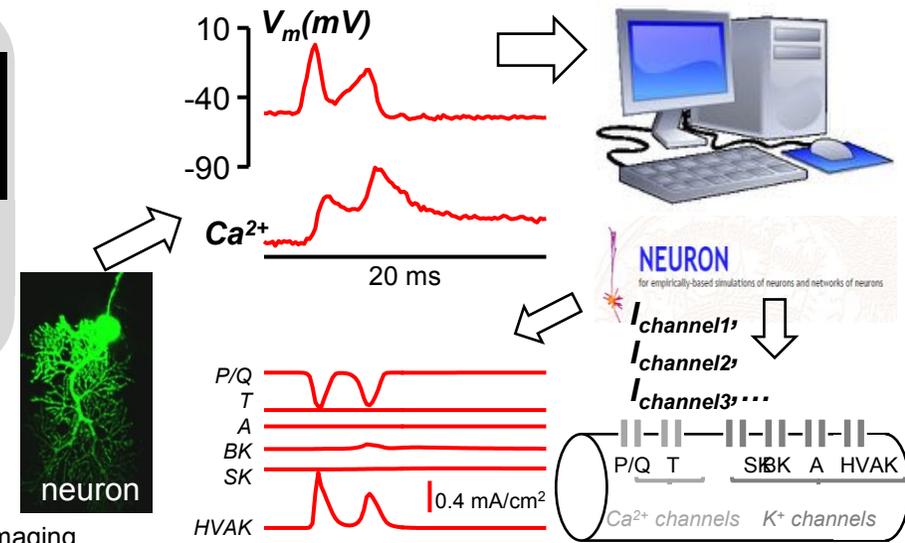
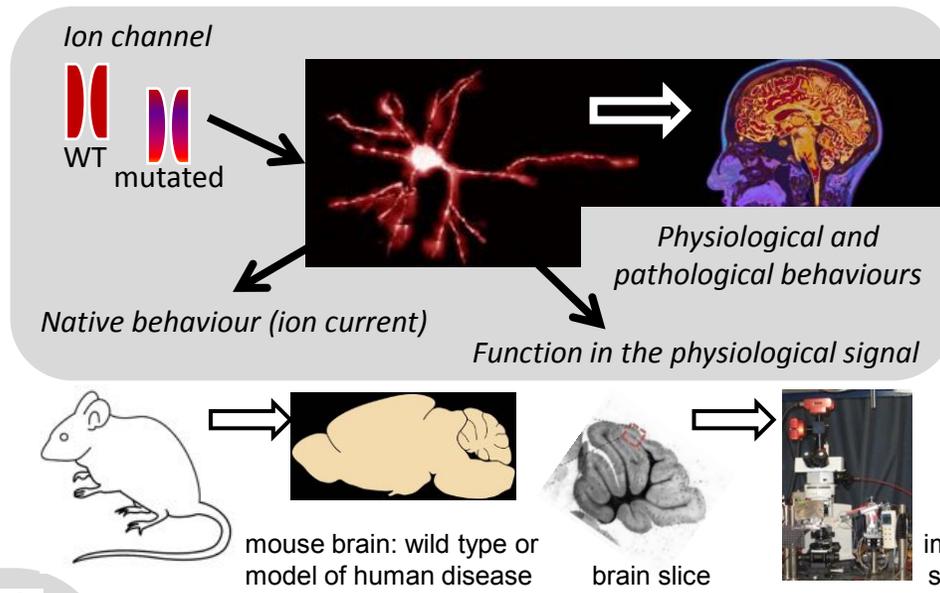
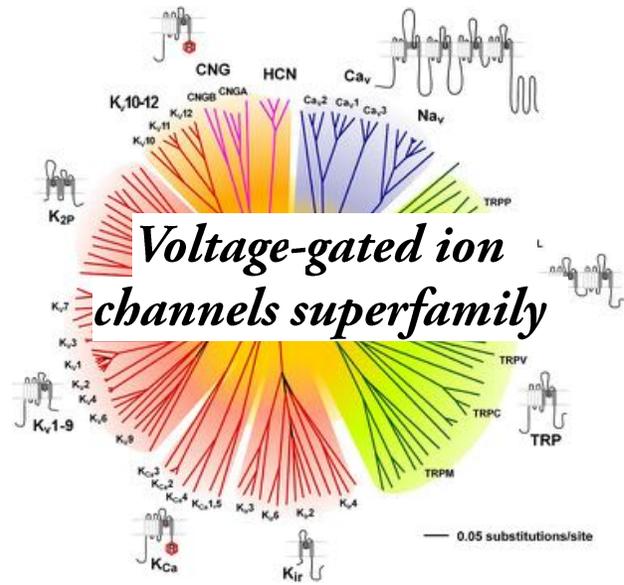


Collab INSERM U1033  
(G. Boivin, H. Follet, D. Farlay)



# TECHNOLOGIES TO ADDRESS CHANNELOPATHIES OF NEURONAL EXCITABILITY

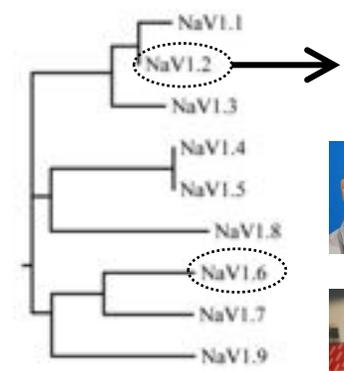
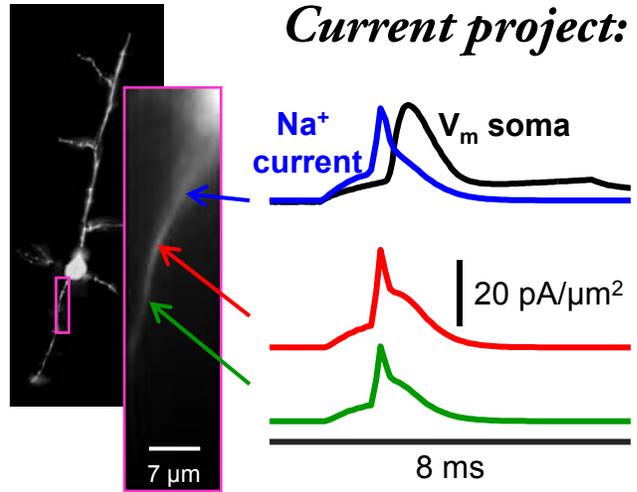
## The working approach of our laboratory



### Some neural disorders caused by dysfunction of voltage-gated ion channels (channelopathies)

- Epilepsy** Nav1.1, Nav1.2, Nav1.3, Nav1.6, Kv1.2, Kv4.1, Kv7.2, Kv7.3, K<sub>Ca</sub>, Cav2.1, Cav3.1, Cav3.2
- Autism** Nav1.2, Nav1.3, Nav1.7, Kv4.2, Kv7.5, Kv7.3, K<sub>Ca</sub>, Cav1.2, Cav1.3, Cav2.1, Cav2.2, Cav2.3, Cav3.1, Cav3.2, Cav3.3
- Ataxia** Nav1.6, Kv1.1, Kv3.3, Kv4.3, K<sub>Ca</sub>, Cav2.1, Cav3.1
- Migraine** Nav1.1, Nav1.2, Nav1.7, Cav2.1, Cav3.2
- Schizophrenia** Nav1.2, Nav1.6, Kv7.2, Kv7.3, Cav3.3

### Current project: Nav1.2 physiology and channelopathies



“Gain of function” → epilepsy  
“Loss of function” → autism

