

RESUMES COLLOQUE QUAND LA PHYSIQUE OUVRE DE NOUVELLES VOIES A LA BIOLOGIE (1^{er} juin 2022 – Salle Clémence – Hôtel d'Assézat).

Comment les macrophages sondent leur environnement

Renaud Poincloux, Ingénieur de Recherche CNRS, Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale, CNRS UMR5082

Les macrophages, cellules clés de notre système immunitaire, sondent leur environnement grâce à des structures appelées podosomes, composés d'un cœur de filaments d'actine entouré de complexes d'adhérence. Nous avons montré que ces structures, qui concentrent la capacité de protéolyse de la matrice extracellulaire des macrophages, sont essentielles à leur migration à travers des environnements tridimensionnels denses. Nous avons également montré que ces structures sub-micrométriques appliquent des forces protrusives sur l'environnement extracellulaire, grâce au développement d'une méthode appelée Protrusion Force Microscopy, qui consiste à mesurer par microscopie à force atomique les déformations d'une membrane nanométrique élastique produites par les macrophages. Nous avons estimé l'amplitude et la dynamique de la force générée par les podosomes et montré qu'elle implique à la fois la contraction de l'acto-myosine et la polymérisation de l'actine. Nous avons également démontré qu'une tension mécanique au niveau de l'anneau d'adhérence permet de contrebalancer localement la force de protrusion du podosome. Nous étudions maintenant l'organisation et la régulation des filaments d'actine dans les podosomes, notamment grâce à la cryo-tomographie électronique, qui nous a permis d'expliquer récemment comment les filaments d'actine se coordonnent pour permettre la génération de forces protrusives. Notre approche intégrative apporte un éclairage nouveau sur le fonctionnement mécanique des macrophages et ouvre de nouvelles voies pour comprendre la production de force à l'intérieur des cellules.

Systèmes microphysiologiques et microenvironnements modèles pour l'ingénierie cellulaire

Laurent Malaquin, Equipe ELiA, LAAS – CNRS UPR 8001, Toulouse, France

La génération de modèles de tissus permettant de reproduire les principales caractéristiques tridimensionnelles de l'environnement cellulaire des organes est l'un des défis les plus importants dans le domaine de la biologie et de la santé. Alors que les modèles animaux posent des problèmes de représentativité et d'éthique importants, les modèles 2D in-vitro traditionnellement utilisés en biologie, bien qu'ils aient permis des avancées majeures, ne permettent pas de reproduire fidèlement certaines caractéristiques physiologiques clés des tissus vivants. Le comportement cellulaire dans un tissu est en effet régi par le microenvironnement 3D et implique une interaction dynamique entre les signaux biochimiques et mécaniques fournis par la matrice extracellulaire (MEC), les interactions cellule-cellule. Les récents développements dans les domaines des microtechnologies, de la microfluidique ou encore de la bioimpression 3D ont permis l'émergence de nouveaux modèles in vitro qui permettent de contrôler certains paramètres clés du microenvironnement : ces modèles, regroupés sous la dénomination « systèmes microphysiologiques », sont des alternatives prometteuses aux modèles existants pour la compréhension de la physiopathologie des tissus, le criblage pharmaceutique et la médecine personnalisée. Cette présentation a pour ambition de dresser un panorama des récents développements technologiques et des opportunités offertes par ces systèmes microphysiologiques en biologie et en médecine.

Physique du cancer, imagerie quantitative et prise en charge des patients: illustrations et perspectives

Pauline Assemat, *Chargée de Recherche CNRS, Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse, IMFT, CRCN CNRS*

Jan Starck, *Directeur de Recherche CNRS, Laboratoire des 2 Infinis - Toulouse (L2IT).*

La médecine connaît depuis plusieurs années une véritable révolution permise par le développement et la généralisation de nouvelles technologies de diagnostic, de suivi des patients et de traitement, intégrant les données de santé dans le parcours de soin: au-delà des évolutions de la médecine curative, la médecine du XXI^e siècle pourrait anticiper et prévenir les problèmes de santé. Le concept de Médecine 4P (Préventive, Participative, Personnalisée et Prédicative) est souvent utilisé pour introduire ce changement de point de vue. Les recherches dans le domaine de la physique s'inscrivent dans cette démarche, en particulier par leur capacité à proposer de nouvelles technologies d'acquisition d'images anatomiques ou fonctionnelles, à développer de nouveaux modèles explicatifs des pathologies ou encore à développer de nouvelles technologies pour le traitement des patients (radio-médecine).

Depuis la découverte des rayons X à la fin du XIX^e siècle et le développement de l'imagerie médicale, des méthodes complémentaires ont été mises au point telles que l'Imagerie à Résonance Magnétique (IRM) ou la tomoscintigraphie par émission de positons (PET scan). La qualité et le contenu des images médicales sont en constante évolution et ces données font de plus en plus l'objet de traitements numériques spécifiques, du type intelligence artificielle, visant à extraire des quantités pertinentes pour le suivi personnalisé des patients. Si cette approche offre de formidables perspectives pour identifier les différents facteurs impliqués dans le développement des pathologies, elle reste à ce jour peu explicative. Actuellement, un fort enjeu de la recherche est de comprendre le contenu de ces données afin d'en améliorer la fiabilité, de l'utiliser pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques ou prédire l'évolution des pathologies dans un but d'adaptation des traitements. Les approches historiques issues des différents champs disciplinaires de la physique peuvent aider dans cette démarche. Par exemple, inclure la connaissance des phénomènes physiques sous-jacents pour l'acquisition des images peut améliorer le traitement numérique effectué à posteriori. Une autre illustration est l'utilisation de méthodes issues d'approches multi-échelles qui permettent, à partir d'images anatomopathologiques issues de biopsies et pièces opératoires de tumeurs, d'établir des corrélations physico-biologiques entre les propriétés physiques de l'environnement tumoral et les populations cellulaires présentes. Dans le futur, les méthodes de type artificielle inspirées par des modèles physiques, pourraient contribuer à des avancées significatives dans la prise en charge personnalisée des patients.

L'apport de la physique pour une meilleure planification des radiothérapies contre le cancer.

Phuong Mai DINH, *professeure des universités, Laboratoire de Physique Théorique de Toulouse, CNRS UMR 5152*

Les radiothérapies font partie des traitements possibles contre le cancer et consistent à utiliser des rayonnements ionisants pour détruire les cellules cancéreuses. La grandeur-clé est la dose délivrée au patient, c'est-à-dire l'énergie déposée par unité de masse. Au-delà de la sensibilité de chacun aux rayonnements ionisants mais aussi de l'organe irradié, la difficulté dans ce genre de thérapies est d'éviter autant que faire se peut l'impact sur les cellules saines en utilisant juste la dose nécessaire mais aussi en ciblant davantage les cellules cancéreuses. Les nanoparticules métalliques présentent ici un grand potentiel. En effet, en les fonctionnalisant, elles peuvent s'accrocher aux cellules par des

voies physico-chimiques. Et comme elles répondent davantage à un rayonnement que les tissus vivants, elles peuvent dégrader plus facilement les cellules ciblées. Mais ces nanoparticules ne sont pas non plus exemptes de toute toxicité et il convient donc de quantifier la concentration optimale pour atteindre le compromis entre toxicité et efficacité de la radiothérapie. Pour aider à répondre à ces questions, l'approche microscopique du physicien sera d'étudier des systèmes-modèles qui permettront de mieux comprendre les mécanismes élémentaires mis en jeu entre le rayonnement et le système irradié, en présence de nanoparticules métalliques ou non. Je présenterai dans cet exposé quelques résultats emblématiques qui permettront à terme d'allier de façon optimale nanoparticules métalliques et rayonnement ionisant dans les traitements contre certains cancers.

Hétérogénéités de l'écoulement sanguin et des propriétés de transport dans la microcirculation cérébrale. Quel impact dans la maladie d'Alzheimer ?

Sylvie Lorthois, Directrice de Recherche CNRS, Groupe Milieux Poreux et Biologiques, Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse

Le système microvasculaire cérébral est essentiel à une grande variété de processus physiologiques : alimentation en oxygène et nutriments, élimination des déchets neurotoxiques et régulation du flux sanguin en fonction de l'activité neuronale (couplage neurovasculaire). Des travaux récents montrent qu'il est aussi impliqué dans le développement et la progression de la maladie d'Alzheimer. Dans cet exposé, je présenterai comment l'étude des distributions statistiques de l'écoulement sanguin et des propriétés de transport dans les réseaux microvasculaires du cerveau peut aider à comprendre les mécanismes sous-jacents.

L'architecture microvasculaire combine en effet des structures artériolaires et veineuses arborescentes avec un réseau de vaisseaux capillaires dense et redondant. Je montrerai que cela induit des distributions de débit sanguin et de temps de parcours très hétérogènes à l'échelle du cortex. Je discuterai ensuite de la manière dont ces hétérogénéités contrôlent l'apparition de régions intravasculaires critiques, qu'elles soient hypoxiques ou avec des concentrations anormalement élevées de déchets métaboliques, signature d'un dysfonctionnement microvasculaire. Je montrerai enfin que de telles régions apparaissent beaucoup plus tôt que prévu par les modèles actuels en cas de stress pathologique, tel qu'une légère hypoperfusion. Je discuterai des conséquences dans le contexte de la maladie d'Alzheimer.

De la Biodétection à la détection de traces de Vie

Christophe VIEU, professeur des Universités, INSA, LAAS-CNRS, Université de Toulouse

Une des questions centrales dans le domaine de l'Astrobiologie concerne l'origine de la vie et sa distribution au sein de l'Univers. L'exploration spatiale contemporaine rend possible la détection d'éventuelles traces de vie extra-terrestre à condition de s'accorder sur une définition de la Vie et de développer un système de détection approprié. Cet exposé sera scindé en deux parties. La première sera de nature épistémologique et reviendra sur les difficultés de s'accorder sur une définition du vivant. Depuis le célèbre livre de Erwin Schrödinger « What is Life ? » (1944) jusqu'à la définition retenue par la NASA, nous évoquerons l'imprécision des mots et des concepts qui sous-tendent les propriétés nécessaires et suffisantes des systèmes vivants. La deuxième sera de nature plus technique. Nous présenterons les principes physiques d'un détecteur moléculaire permettant la détection et l'identification de molécules complexes avec une limite de détection sub atto-molaire (10^{-18} mol/L).

Nous concluons sur les perspectives ouvertes par ce travail dans le domaine de l'exobiologie mais aussi de l'analyse environnementale.