

Biomarqueurs du métabolisme énergétique cellulaire des tumeurs cérébrales : liens entre les approches pré-opératoire par SRM et per-opératoire par optique.

La neurochirurgie du gliome est fortement assistée par l'imagerie pré- et per-opératoire. Ces approches sont souvent difficiles à lier du point de vue des biomarqueurs mesurés, ce qui est pourtant essentiel à la planification de l'opération chirurgicale. En effet les mécanismes des contrastes sous-jacents à ces biomarqueurs sont proches mais souvent partiellement différents. L'objectif principal de cette thèse est d'explicitier le lien entre les biomarqueurs per-opératoires optiques et pré-opératoires SRM spectroscopie de résonance magnétique (SRM) du métabolisme énergétique cellulaire dans les tissus cérébraux.

Contexte scientifique :

Le glioblastome multiforme est une tumeur grave en termes de malignité et d'évolution, et c'est la tumeur primitive du cerveau la plus fréquente et la plus agressive. La principale thérapie est une chirurgie d'exérèse tumorale complète. Actuellement le problème réside dans la précision en termes de délimitation des berges de la lésion, spécialement parce que le tissu sain et la marge tumorale peuvent avoir la même apparence lors de l'opération. L'opération chirurgicale est assistée par des approches d'imagerie préopératoire et peropératoire. Ces dernières sont préférées en raison des problèmes de robustesse des outils de neuronavigation liés notamment au brain-shift.

Les approches peropératoires reposent notamment sur la technique de microscopie de fluorescence de la protoporphyrine IX induite par 5-ALA. Elle a permis de repousser la sensibilité de détection de la zone tumorale. Les approches par spectroscopie de fluorescence ont permis d'aller plus loin encore (Alston 2019). Toutefois la spécificité de détection de la tumeur est encore limitée.

Les approches préopératoires reposent beaucoup sur l'IRM. Des travaux en spectroscopie de résonance magnétique (SRM) ont aussi montré l'intérêt de cette technique pour la planification de la chirurgie, notamment dans sa capacité à quantifier des biomarqueurs impliqués dans le métabolisme énergétique cellulaire (Laino 2020).

Les approches peropératoires par spectroscopie de fluorescence permettent aussi de mesurer des biomarqueurs du métabolisme énergétique cellulaire (NADH, Flavin, Cytochrome c oxidase). Certains travaux ont montré l'intérêt de ces approches pour le gliome (Haidar 2015), mais restent difficilement interprétable dans le contexte clinique en raison notamment des difficultés de quantification des biomarqueurs optiques et de l'origine des contrastes pré et per-opératoires similaires mais non identiques.

Objectifs, verrous scientifiques et programmes de recherche :

L'objectif principal de cette thèse est d'explicitier le lien entre les biomarqueurs per-opératoires optiques et pré-opératoires SRM du métabolisme énergétique cellulaire dans les tissus cérébraux. Le travail se focalisera notamment sur deux processus métaboliques ayant le double intérêt d'être pertinent pour l'imagerie du gliome et pouvant être mesuré par des approches optiques et SRM.

- Le cycle d'oxydo-réduction du cytochrome c oxidase
- Le cycle du NAD

La SRM du 31P permet de suivre ces métabolites (Skupiński 2020, Bainbridge 2013), le NAD⁺ ayant l'avantage de pouvoir être suivi également, mais de façon moins fiable, par la SRM 1H (De Graaf 2014). La spectroscopie optique et de fluorescence permet de suivre également ces métabolites (Schaefer 2019, Bale 2016).

Nous mettrons en place une approche multimodale SRM/optique de suivi de ces métabolites dans le cerveau de petits animaux (souris et rats).

Cette approche multimodale permettra d'explorer la corrélation des contrastes optiques et SRM à l'origine de ces biomarqueurs, ainsi que leur corrélation spatiale et temporelle. En effet les résolutions spatiales et temporelles des mesures optiques et SRM sont très différentes et l'obtention des biomarqueurs similaires reposent sur des propriétés des processus qui sont à étudier.

Un des principaux verrous attendus est la différence dans l'origine du contraste du cycle du NAD en SRM et optique. En effet la forme réduite NADH est fluorescente mais pas la forme oxydée NAD⁺. Toutefois le NADH peut se lier à des protéines ce qui modifie fortement son temps de vie de fluorescence. Ceci permet d'extraire des indicateurs de degré d'oxydation du NAD à partir d'hypothèse sur sa concentration totale (Schaefer 2019). Les deux formes de NAD présentent des spectres SRM 31P différents ce qui rend robuste leur quantification (Skupiński 2020). Une autre approche par SRM 1H permet de suivre le NAD⁺ uniquement (De Graaf 2014).

Points forts du projet :

Ce projet préclinique dont le contexte original sur la transdisciplinarité IRM/optique est propre à CREATIS, a un fort potentiel de transfert vers la clinique. De plus, il s'inscrit à l'interface de deux projets moteurs de l'équipe MAGICS :

- Imagerie optique per-opératoire clinique en neurochirurgie (Projet EIC HyperProbe)
- Biomarqueurs métaboliques quantitatifs par SRM (méthodes de quantification cQUEST ou aidée par deep learning) à très haut champ magnétique (système IRM 11.7T de la plateforme PILoT)

L'encadrement de cette thèse sera réalisé de façon collaborative sur les deux modalités d'imagerie spectroscopique :

- La spectroscopie de résonance magnétique (SRM) est utilisée en clinique pour diverses pathologies. Elle permet d'imager de nombreux métabolites d'intérêts cliniques. (H. Ratiney).
- La spectroscopie de fluorescence permet un assistance per-opératoire à la neurochirurgie, notamment pour l'exérèse des gliomes (A. Gautheron et B. Montcel).

OBJECTIF de la thèse - PROFIL DU CANDIDAT

La personne recrutée interviendra principalement sur des aspects d'instrumentation optique et IRM, sur la mise en place de protocoles expérimentaux multimodaux MRS/optique sur des IRM précliniques, et sur le traitement du signal et des données. Elle devra avoir un goût prononcé pour les aspects instrumentaux et d'acquisitions dans un cadre préclinique sur petit animal. Les prérequis sont donc un profil physique et/ou ingénieur avec un attrait pour la pluridisciplinarité dans le domaine biomédical.

Contacts :
Bruno Montcel : bruno.montcel@creatis.insa-lyon.fr
Hélène Ratiney : helene.ratiney@creatis.insa-lyon.fr
Arthur Gautheron : arthur.gautheron@creatis.insa-lyon.fr

Merci d'adresser votre candidature aux trois contacts ci-dessus.

Références bibliographiques :

Skupiński, R., Do, K.Q. & Xin, L. In vivo ³¹P magnetic resonance spectroscopy study of mouse cerebral NAD content and redox state during neurodevelopment. *Sci Rep* **10**, 15623 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72492-8>

Schaefer, P.M., Kalinina, S., Rueck, A., von Arnim, C.A.F. and von Einem, B. (2019), NADH Autofluorescence—A Marker on its Way to Boost Bioenergetic Research. *Cytometry*, 95: 34-46. <https://doi-org.docelec.univ-lyon1.fr/10.1002/cyto.a.23597>

Laino ME, Young R, Beal K, Haque S, Mazaheri Y, Corrias G, Bitencourt AG, Karimi S, Thakur SB. Magnetic resonance spectroscopic imaging in gliomas: clinical diagnosis and radiotherapy planning. *BJR Open*. 2020 Apr 6;2(1):20190026. doi: 10.1259/bjro.20190026. PMID: 33178960; PMCID: PMC7594883.

de Graaf RA, Behar KL. Detection of cerebral NAD(+) by in vivo (1)H NMR spectroscopy. *NMR Biomed*. 2014 Jul;27(7):802-9. doi: 10.1002/nbm.3121. Epub 2014 May 15. PMID: 24831866; PMCID: PMC4459131.

Gemma Bale, Clare E. Elwell, Ilias Tachtsidis, "From Jöbsis to the present day: a review of clinical near-infrared spectroscopy measurements of cerebral cytochrome-c-oxidase," *J. Biomed. Opt.* 21(9) 091307 (11 May 2016) <https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.091307>

L. Alston, L. Mahieu-William, M. Hebert, P. Kantapareddy, D. Meyronet, D. Rousseau, J. Guyotat, and B. Montcel, "Spectral complexity of 5-ALA induced PpIX fluorescence in guided surgery: a clinical study towards the discrimination of healthy tissue and margin boundaries in high and low grade gliomas," *Biomed. Opt. Express* **10**, 2478-2492 (2019)

D. A. Haidar, B. Leh, M. Zanello, et R. Siebert, « Spectral and lifetime domain measurements of rat brain tumors », *Biomed. Opt. Express*, *BOE*, vol. 6, n° 4, p. 1219-1233, avr. 2015, doi: [10.1364/BOE.6.001219](https://doi.org/10.1364/BOE.6.001219).

Bainbridge A, Tachtsidis I, Faulkner SD, Price D, Zhu T, Baer E, Broad KD, Thomas DL, Cady EB, Robertson NJ, Golay X. Brain mitochondrial oxidative metabolism during and after cerebral hypoxia-ischemia studied by simultaneous phosphorus magnetic-resonance and broadband near-infrared spectroscopy. *Neuroimage*. 2014 Nov 15;102 Pt 1:173-83. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.016. Epub 2013 Aug 17. PMID: 23959202; PMCID: PMC4229502.