

Sujet de stage de Master 2024

NAD⁺/NADH un biomarqueur du métabolisme énergétique cellulaire cérébral : liens entre les approches pré-opératoire par SRM et per-opératoire par optique.

Contexte :

La neurochirurgie du gliome et de la dysplasie corticale focale 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 ce stage de master est de développer les premières mesures expérimentales permettant 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 :

Dans plusieurs problématiques médicales neurologiques (glioblastome et dysplasie corticale focale), 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 le tissu tumoral ou épileptogène 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. 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 de spectroscopies 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 (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:

Ce stage de master a pour objectif d'initier les travaux expérimentaux afin 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 sur le cycle du NAD (NAD⁺/NADH).

La SRM du 31P permet de suivre ce métabolite (Skupiński 2020, Bainbridge 2013). Le NAD a l'avantage de pouvoir être suivi également par la SRM 1H (De Graaf 2014). La spectroscopie optique et de fluorescence permet de suivre également ce métabolites (Schaefer 2019, Bale 2016).

Les travaux porteront sur la mise en place de mesures expérimentales sur fantômes sur les deux modalités avec les traitements associés. Il s'agit de déterminer les limites de détection, les difficultés de mise en œuvre dans les deux modalités et commencer à appréhender les différences entre ce qui est mesuré en optique et en RMN. En effet l'origine du contraste du cycle du NAD en SRM et optique est différente. 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 sont temps de vie de fluorescence.

Ainsi ces travaux s'inscrivent dans une étude de faisabilité sur les mesures pré- et per-opératoires de biomarqueurs du métabolisme énergétique cellulaire. Ils permettront d'envisager en perspective l'exploration de ce lien dans le contexte clinique. Ils pourront se poursuivre potentiellement par une thèse.

Profil du candidat recherché :

- Compétence en physique de l'IRM/SRM, et/ou optique biomédicale,
- Traitement du signal analyse de données (Matlab, Python),
- Compétence et Appétence pour les mesures expérimentales.

Encadrement:

Arthur Gautheron (CREATIS-MAGICS) : arthur.gautheron@creatis.insa-lyon.fr

Hélène Ratiney (CREATIS-MAGICS) : helene.ratiney@creatis.insa-lyon.fr

Bruno Montcel (CREATIS-MAGICS) : bruno.montcel@univ-lyon1.fr

Merci de mettre les adresses mails des différents encadrants pour toute communication relative à cette offre de stage.

Références bibliographiques :

Skupienski, 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) [10.1117/1.JBO.21.9.091307](https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.091307)

L. Alston, L. Mahieu-Williams, 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.