

Sujet de thèse en neuroimagerie

Etude en IRM des neurones catécholaminergiques centraux à l'aide de nouveaux agents de contraste.

Objectif

L'objectif principal de ce projet est de fournir une nouvelle stratégie en neuroimagerie moléculaire fonctionnelle pour évaluer le rôle des neurotransmetteurs *via* la visualisation de l'activité enzymatique correspondante. Des agents de contraste « intelligents » seront conçus pour fonctionner en tant que substrat de ces enzymes, l'intérêt se portera plus particulièrement sur les neurones catécholaminergiques.

Les neurones catécholaminergiques jouent un rôle majeur dans un grand nombre de fonctions cérébrales et la possibilité de les étudier en imagerie *in vivo* reste un enjeu majeur dans le domaine de l'imagerie. Actuellement seule l'imagerie PET donne des résultats performants sur l'activité de ces neurones, mais avec une très faible définition des régions anatomiques concernées. A l'opposé, seule l'imagerie par résonance magnétique permet d'obtenir des images anatomiques de haute définition mais cette méthode ne permet pas l'observation de populations neuronales neurochimiquement identifiées. Les récents progrès dans le domaine de la chimie permettent maintenant d'envisager la synthèse de composés possédant des propriétés nécessaires à leur détection dans un champ magnétique, et qui peuvent être couplés à des molécules apparentées aux neurotransmetteurs.

Notre choix s'est porté sur la réalisation de composés qui pourront donner une réponse robuste de « Transfert de Saturation d'Echange Chimique Paramagnétique » (PARACEST pour « PARAMagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer »). Le principe de cet agent de contraste, est d'associer une molécule de type acide aminé qui pourra subir une modification de charge (suite à une action enzymatique par exemple) avec un complexe à base de lanthanides macrocycliques. Le transfert des propriétés paramagnétiques entre le composé initial vers le produit obtenu après modification enzymatique est alors visible en IRM par les techniques de transfert d'aimantation. En utilisant une molécule de catécholamine (ou un analogue), l'agent de contraste ainsi obtenu sera capable de révéler les neurones catécholaminergiques ou ceux capables de dégrader les catécholamines. La synthèse de ces composés sera réalisée à Orléans par l'équipe d'Eva Toth (Centre de Biophysique Moléculaire (CBM) d'Orléans).

La nature particulière de ces composés et le transfert des propriétés paramagnétiques rend nécessaire l'adaptation des séquences de détection dans l'IRM. Les séquences sont ainsi spécifiques des composés synthétisés. Le candidat retenu aura la charge de ces développements et de leur validation sur des objets test *in vitro* en collaboration avec un « stagiaire post-doctoral ».

La capacité de ces composés à se lier aux structures cibles sera ensuite testée sur des coupes de cerveau et *in vivo* sur des rongeurs et des ovins, l'intérêt de ce dernier modèle étant de se rapprocher de conditions physico-chimiques semblables à celles rencontrées chez l'homme.

La validation de ces composés dans des conditions physiologiques sera réalisée, *in vivo*, chez la brebis. Dans cette espèce, nous avons déjà montré que l'activité des neurones dopaminergiques de l'hypothalamus médiobasal est activée en jours courts sous l'effet de l'oestradiol. Ces composés nous permettront de confirmer ce résultat et d'étendre l'observation à d'autres populations neuronales catécholaminergiques connues pour être aussi impliquées dans le contrôle de la reproduction. Enfin ils permettront d'étudier la cinétique d'activation de ces neurones.

Au-delà de cette application, ces traceurs pourront à terme être utilisés dans un vaste champ d'étude à visée fondamentale ou pré-clinique dans lesquelles les différentes populations de neurones

catécholaminergiques, sont impliquées. Cela concerne le contrôle de très nombreuses fonctions cérébrales (motivation, récompense, coordination motrice...) et dans certains désordres neurologiques comme la maladie de Parkinson, les phénomènes d'addiction... La mise au point de ces marqueurs et de leur utilisation constitue une avancée considérable dans le domaine de l'imagerie IRM.

Déroulé de la thèse :

Le travail comprendra la préparation et l'adaptation des séquences pour l'observation de ces composés sur l'IRM 3T Siemens VERIO qui sera utilisée, jusqu'à l'identification des neurones monoaminergiques centraux *in vivo*.

Les différentes étapes du travail de thèse seront les suivantes :

- Adaptation des séquences de l'IRM (collaboration avec l'équipe locale d'ingénieurs de recherche et post-doc)
- Préparation des objets tests pour la validation de ces séquences à l'aide des composés synthétisés (collaboration avec l'équipe d'E. Toth du Centre de Biophysique Moléculaire (CBM) d'Orléans)
- Test des composés sur des tranches de cerveau de rat *in vitro* (collaboration avec l'équipe du CBM)
- Test des composés *in vivo* sur des cerveaux de rat et de mouton (collaboration avec l'équipe du CBM)
- Etudes de la sensibilité à l'œstradiol des neurones monoaminergiques centraux chez la brebis

La thèse sera réalisée au sein de l'unité PRC de Nouzilly en appui avec le matériel de la plate-forme CIRE (Chirurgie et Imagerie pour la Recherche et l'Enseignement) et en étroite collaboration avec le CBM d'Orléans et l'UMR INSERM U930 de Tours.

Ce travail de thèse bénéficiera d'un contrat financé par la Région Centre, entre les mêmes partenaires sur ce thème.

Directeur de thèse : Yves Tillet (DR INRA, Physiologie de la Reproduction et des Comportements Nouzilly)

Encadrant de la thèse : Laurent Barantin (IR Université, UMR INSERM U930, Imagerie et Cerveau)

Financement de la thèse : Contrat CIFRE avec la société SIEMENS

Formation requise : M2 recherche en neurosciences et neuro-imagerie. Une expérience en IRM serait la bienvenue

Contact et information :

Yves Tillet : Yves.Tillet@tours.inra.fr - Laurent Barantin : laurent.barantin@univ-tours.fr