

IRM et SRM des tissus aux molécules : Un outils de recherche translationnelle

Master : Ingénierie de la santé et sciences du médicament
Spécialité : Biologie et développement cellulaires



URA CEA/CNRS 2210, MIRCen, Fontenay aux Roses

Marc.Dhenain@cea.fr

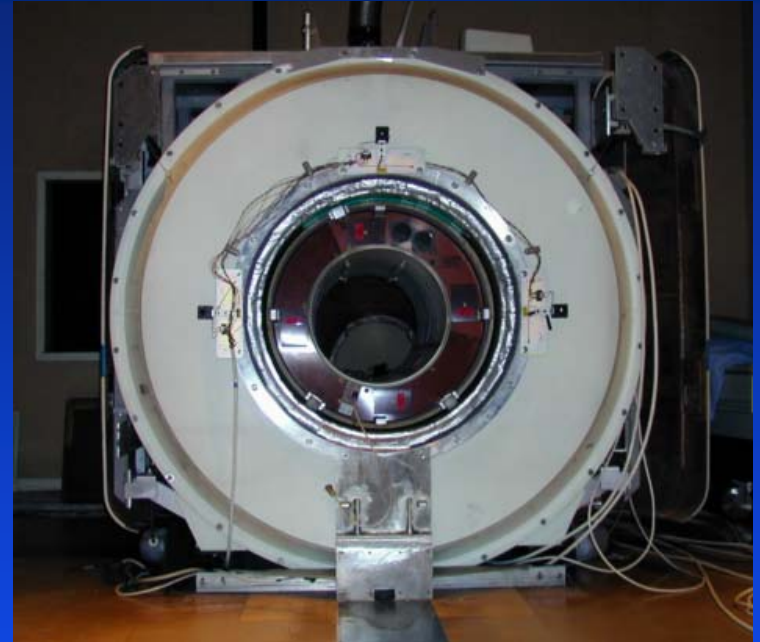
- Présentation de l'IRM
- Apports de l'IRM clinique
- IRM du petit animal
- Imagerie cellulaire et moléculaire

Présentation de l'IRM



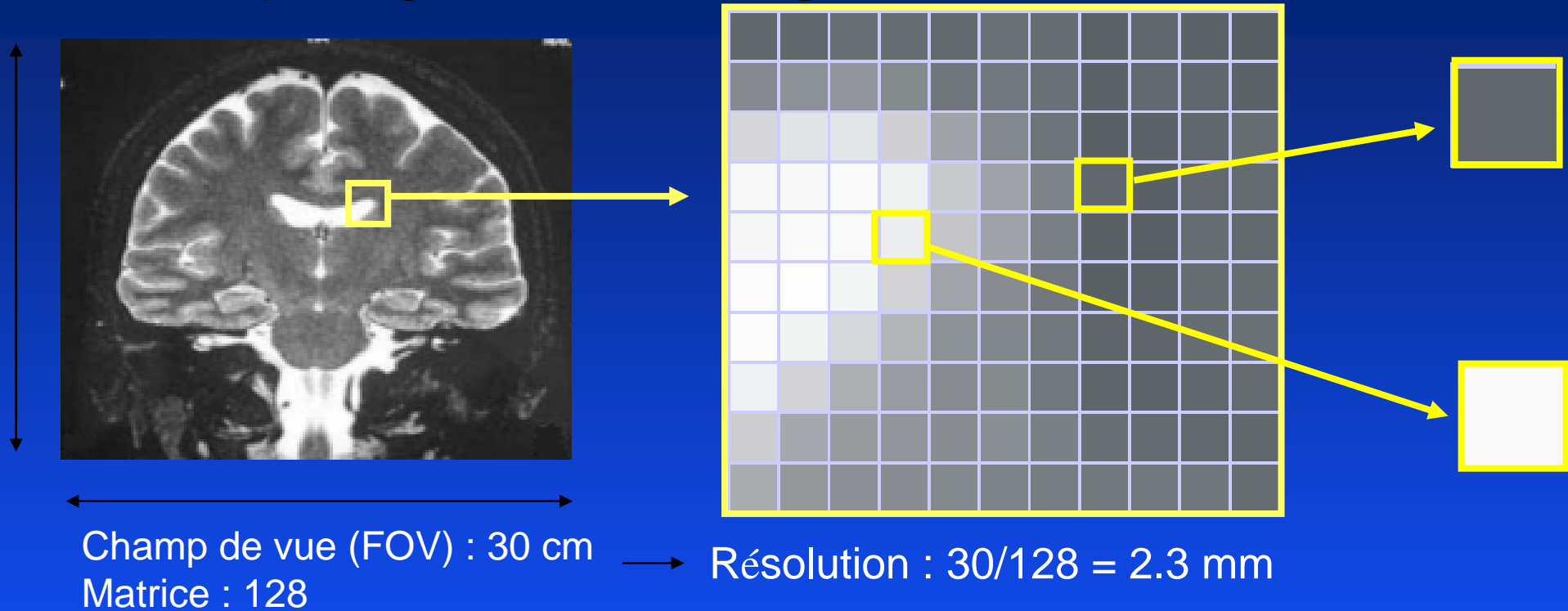
Pour faire une image IRM il faut...

- Un aimant
- Des sondes radiofréquences
- Un système de gradient
- Des séquences d'imagerie (et un ordinateur...)



Une image en IRM

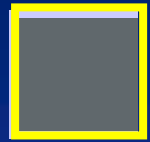
■ Décryptage d'une image



■ Signal différent dans deux pixels = contraste

- ◆ Mécanisme d'obtention du signal dans un pixel (ou voxel)
- ◆ Mécanisme de localisation du signal

Que se passe-t-il dans un pixel ?



Décomposition en 3 étapes des
mécanismes associés à la RMN



1. Polarisation

2. Résonance

3. Relaxation

- Description possible via
 - ◆ Un modèle vectoriel
 - ◆ Un modèle énergétique (basé sur la mécanique quantique)

Aimant et champ magnétique

- Unité de mesure du champ magnétique
 - ◆ Gauss
 - ◆ Tesla : $1\text{T} = 10\,000\text{ G}$
- Champ terrestre : $0,5\text{ G}$
- Aimants utilisés
 - ◆ En clinique : 1 T : 20.000 fois plus intense que le champ magnétique terrestre
 - ◆ En recherche jusqu'à plus de 10 T

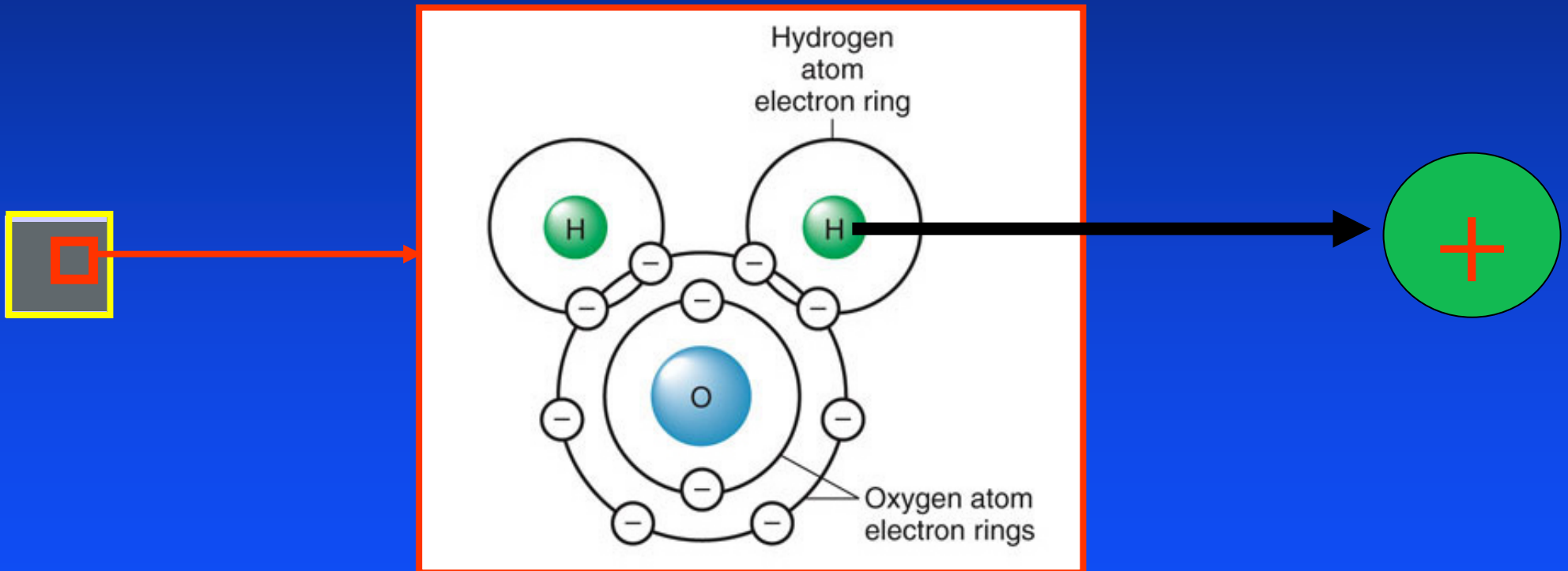
Aimants



1. Polarisation

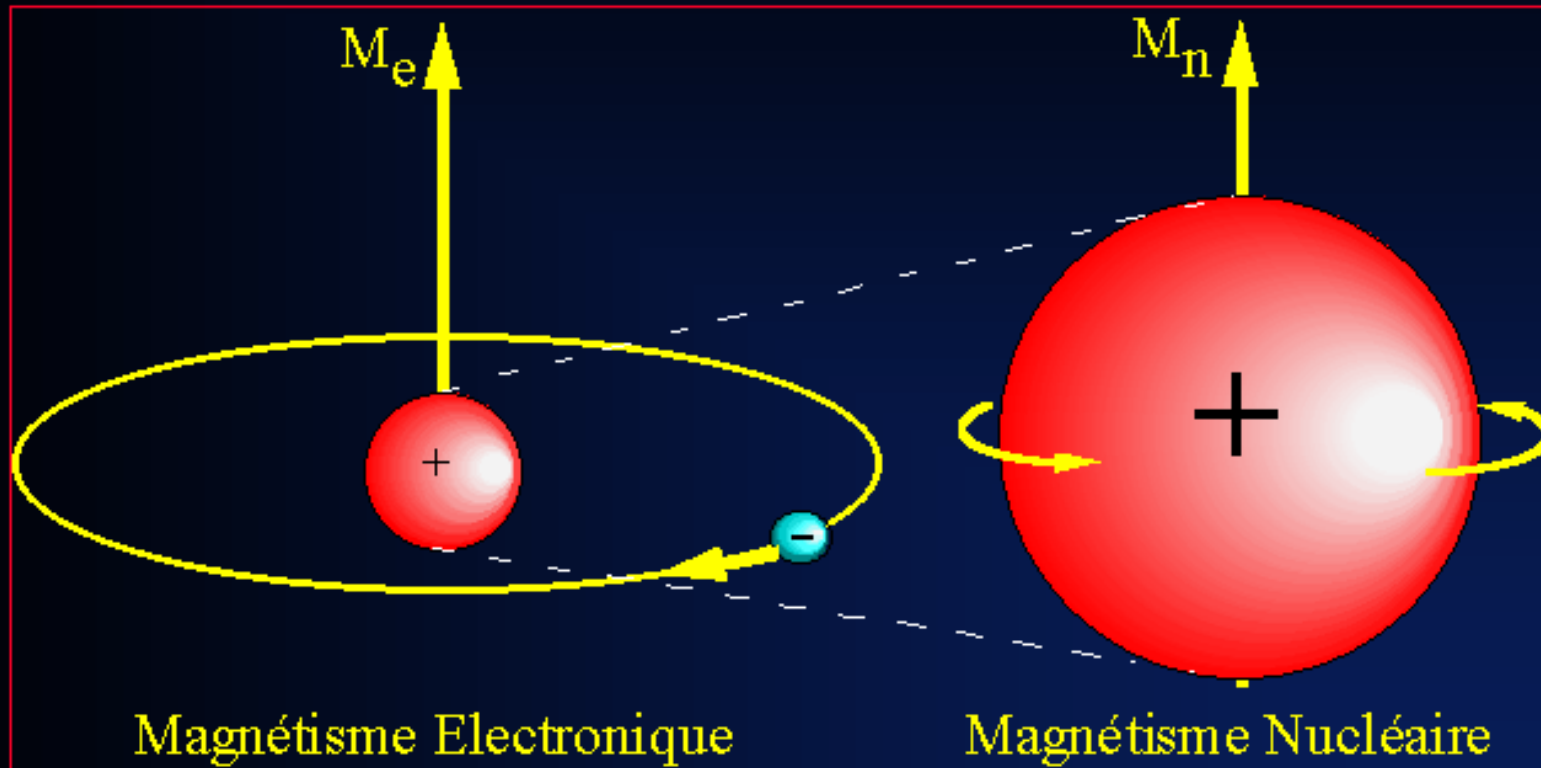
Notion des protons de l'eau

- Principalement imagerie des protons de l'eau



- Autres noyaux possibles

Origines du magnétisme dans la matière



- Toute charge électrique en rotation génère l'apparition d'un moment magnétique.
 - Rotation des électrons autour du noyau atomique → aimantation électronique.
 - Rotation du noyau sur lui-même → aimantation nucléaire → RMN

Définition empirique du moment magnétique

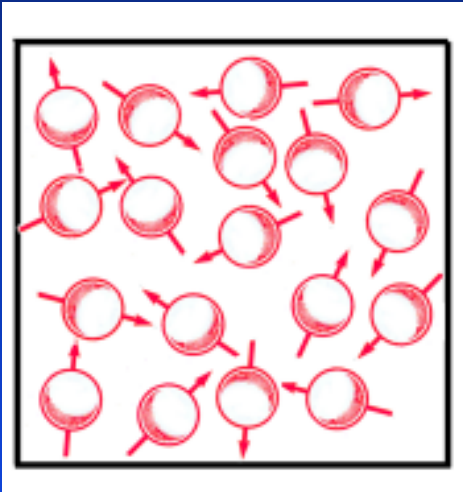
L'aiguille d'une boussole ou un proton ont un moment magnétique



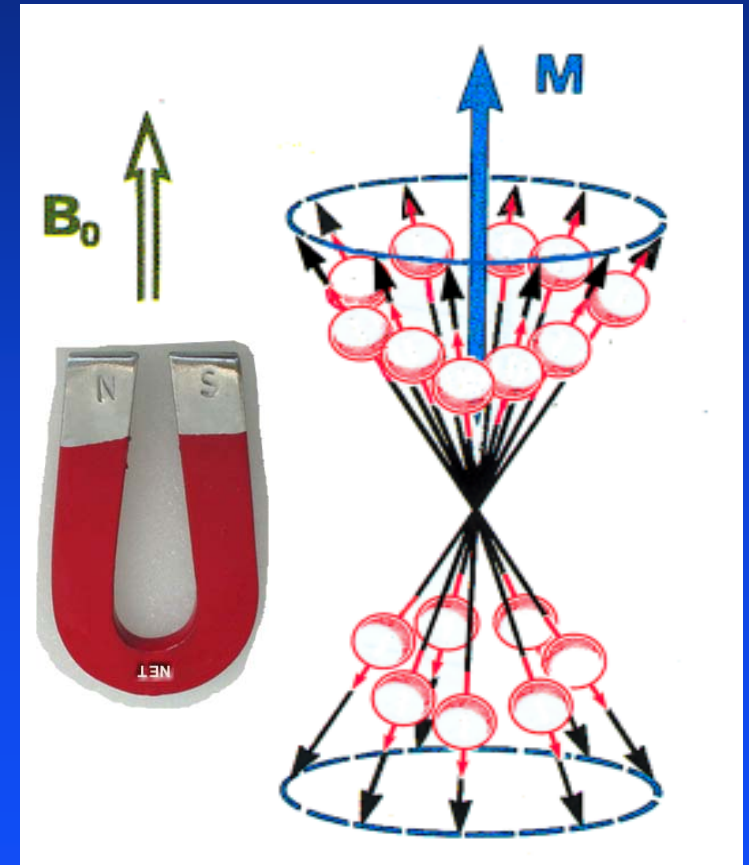
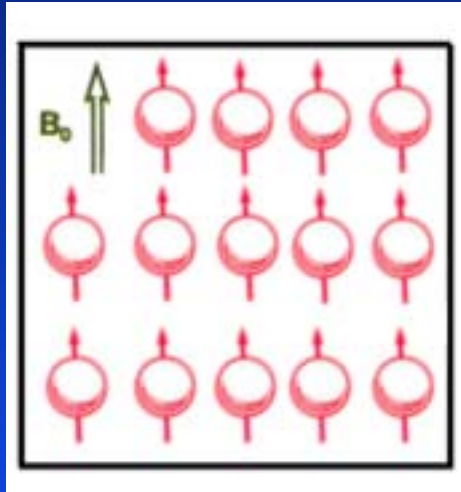
Un moment magnétique est un vecteur

L'aimant crée la magnétisation

Protons libres



Protons dans un champ magnétique



- La magnétisation est un vecteur résultant des moments magnétiques

La RMN détecte la magnétisation

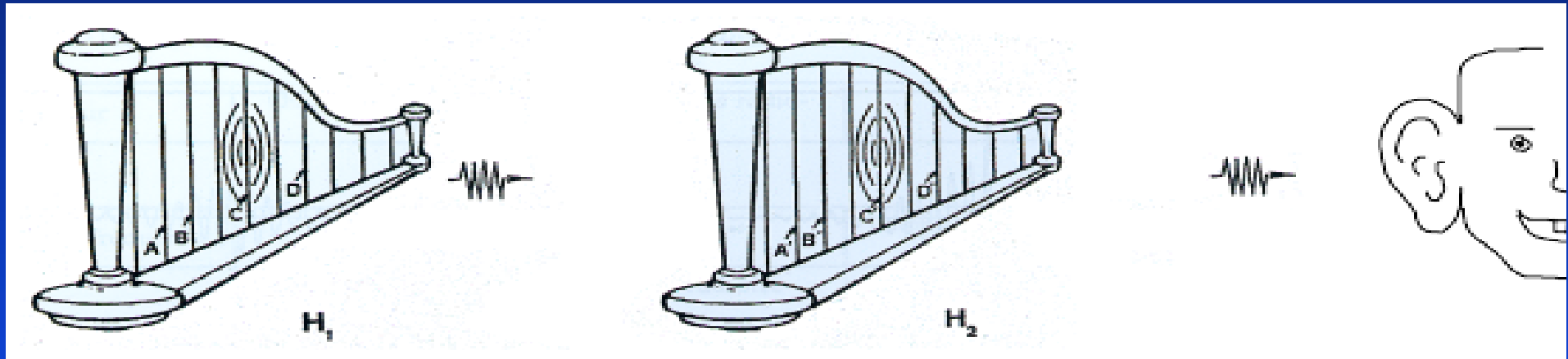
1. Polarisation

Comment détecter la magnétisation ?

Transmetteur

Freq~tension des cordes

Récepteur



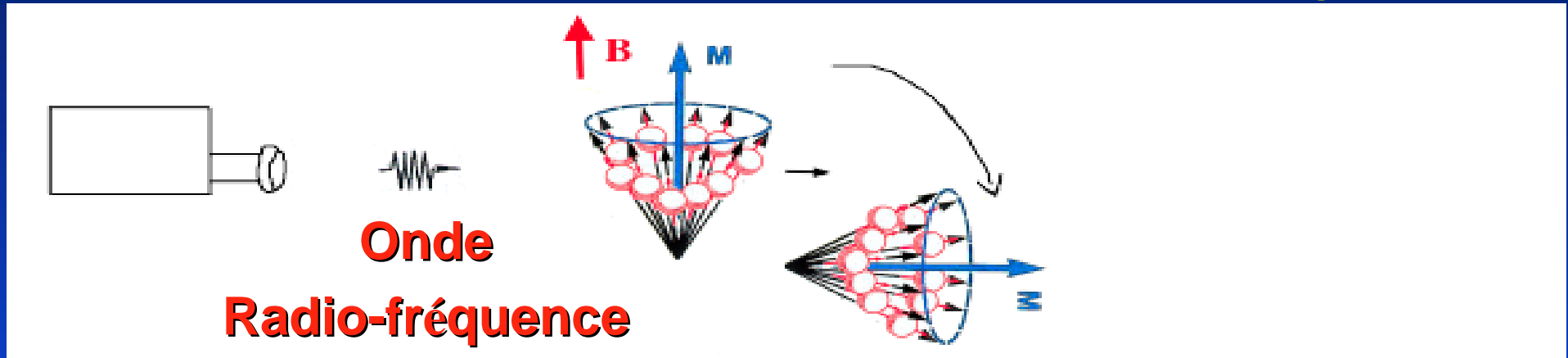
En IRM, les transmetteurs et les récepteurs sont des sondes radiofréquences

Les sondes radiofréquences



Comment détecter la magnétisation ?

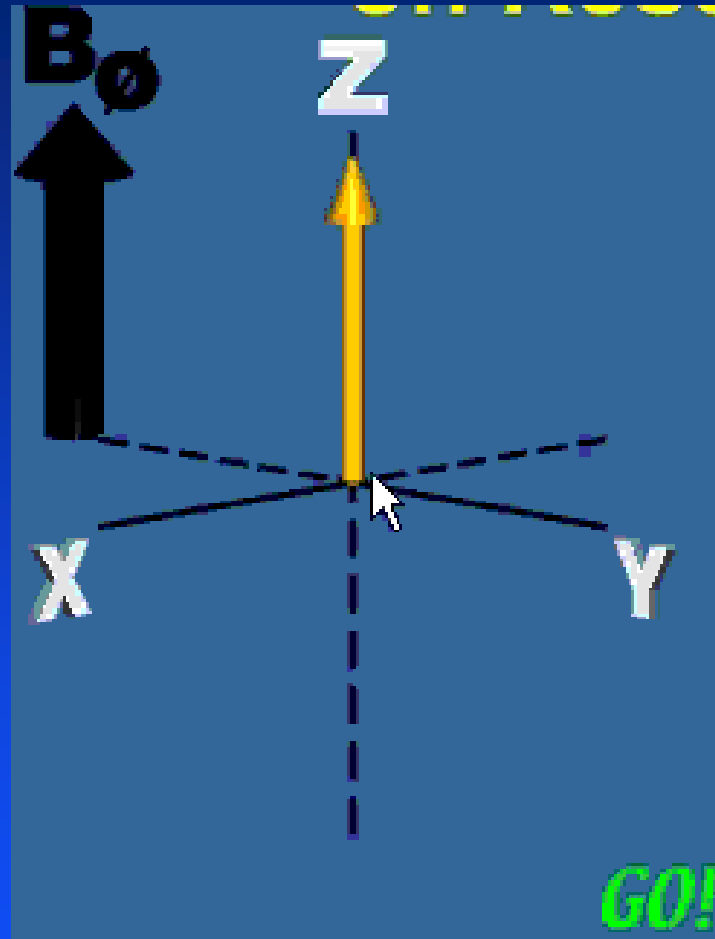
Il faut la basculer de son axe d'origine



- Onde radiofréquence de basculement doit avoir une longueur d'onde très précise dépendante du champ magnétique
 - ◆ 4.7 Tesla \leftrightarrow 200 MHz

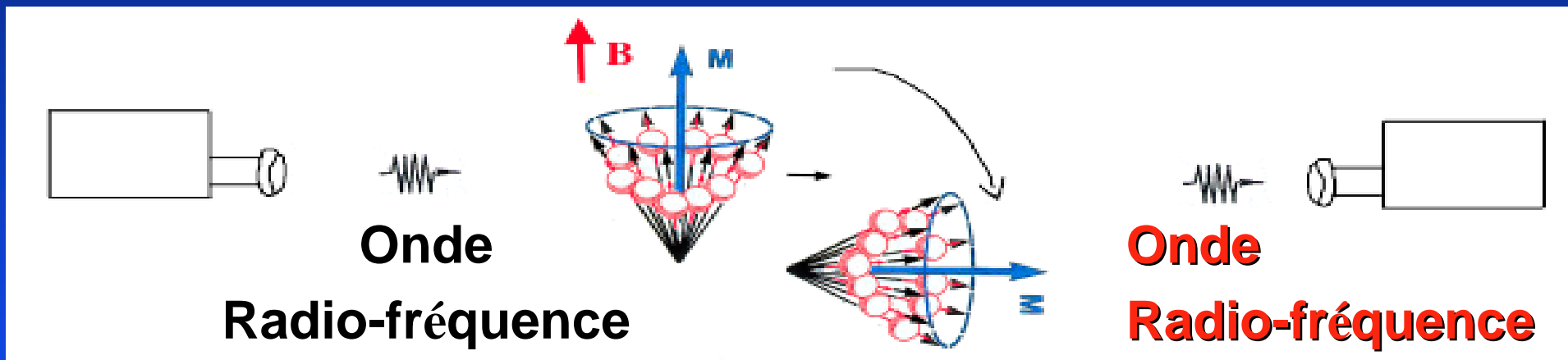
$$f_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0$$

Excitation par une onde radio-fréquence

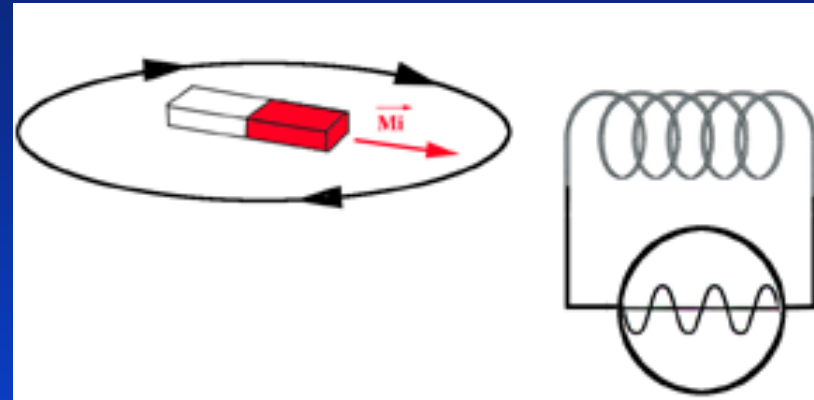
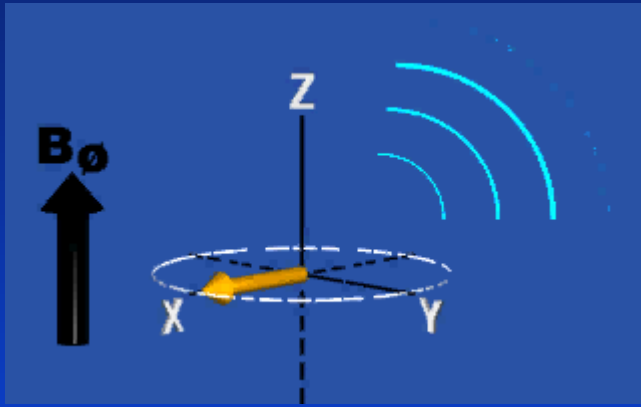


Source : <http://www.simplyphysics.com/IntroToMRI.html>

Détection de l'onde radio-fréquence ré-émise



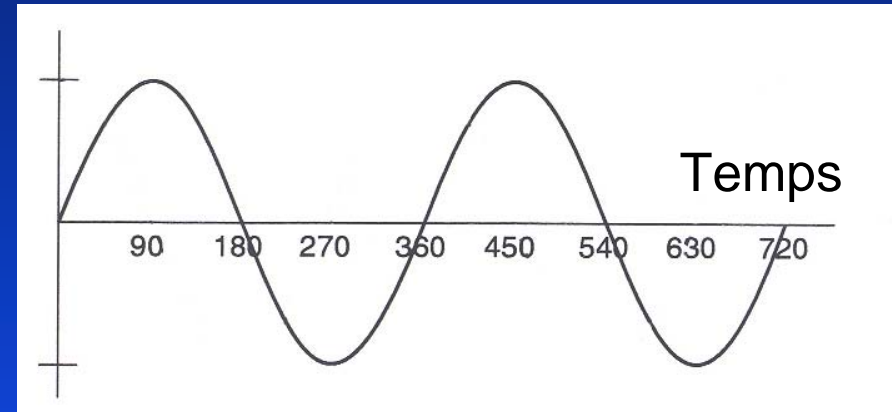
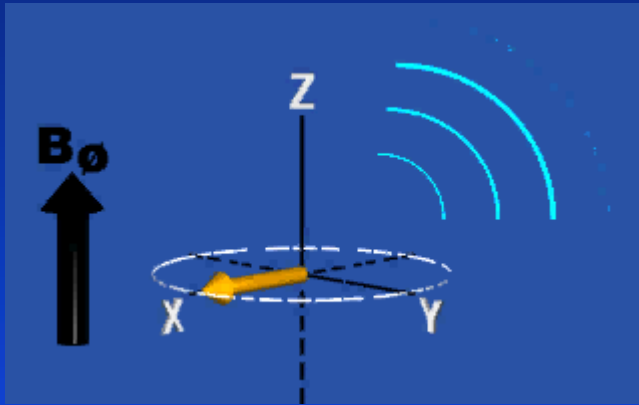
Précession et courant induit



Freq de rotation \sim Champ magnétique

- Onde radiofréquence ré-émise a une longueur d'onde très précise dépendante du champ magnétique
 - ◆ 4.7 Tesla \leftrightarrow 200 MHz

Propriétés de l'onde radio-fréquence : Amplitude, phase et fréquence

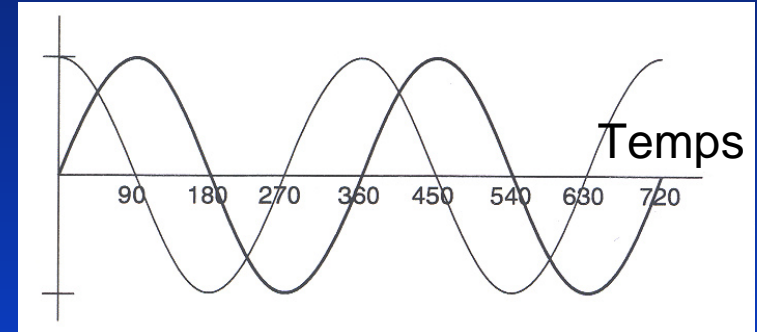
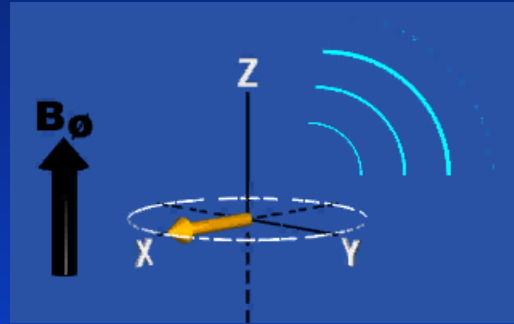
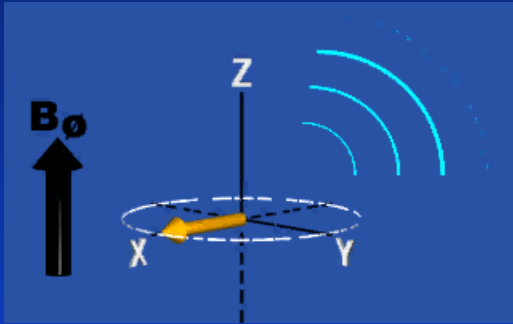


Fréquence : représente la vitesse de rotation du vecteur

Amplitude : représente la taille du vecteur

Phase : Angle entre deux vecteurs

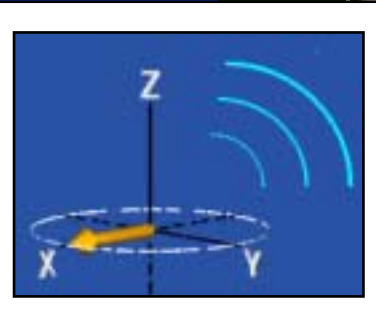
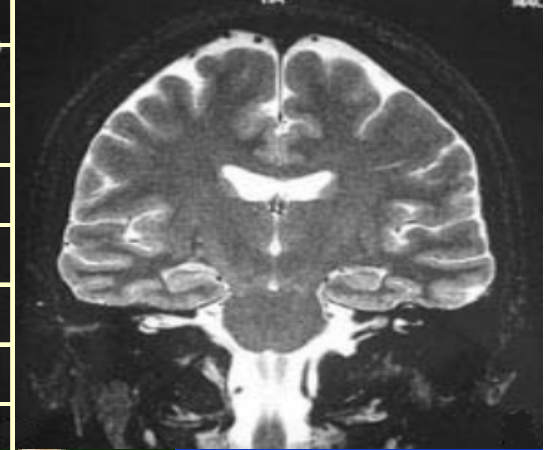
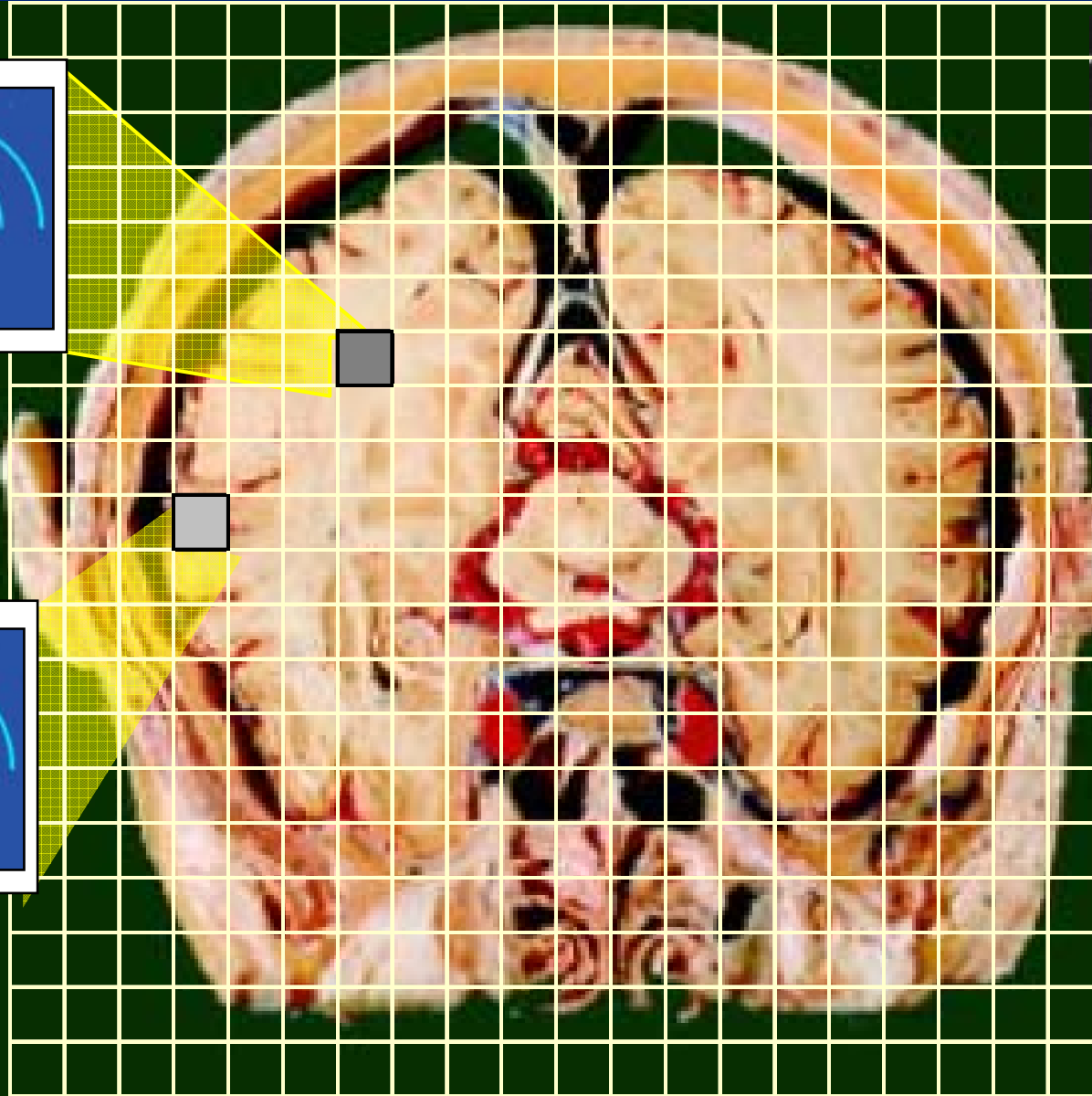
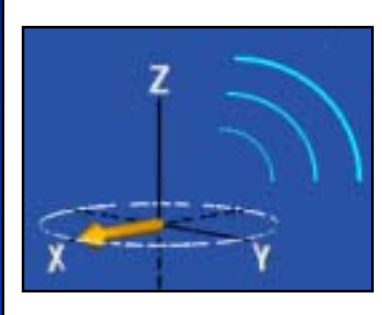
Amplitude, phase et fréquence de l'onde radio-fréquence



Même fréquence
Même Amplitude
Déphasage de 90°



Origine du contraste en IRM ?



3. Relaxation

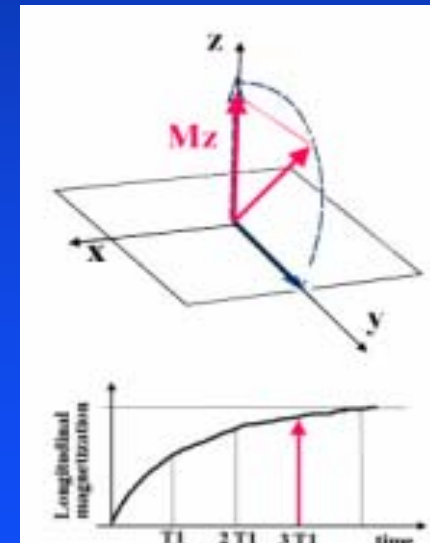
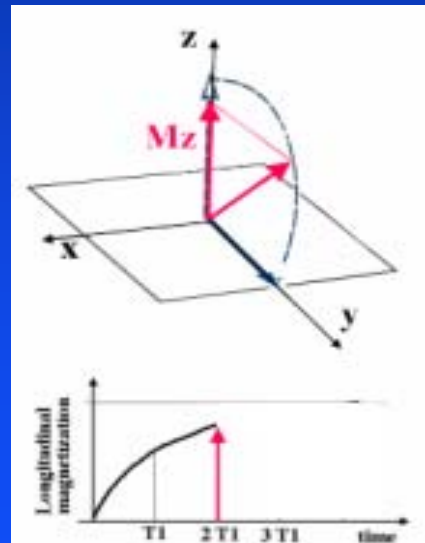
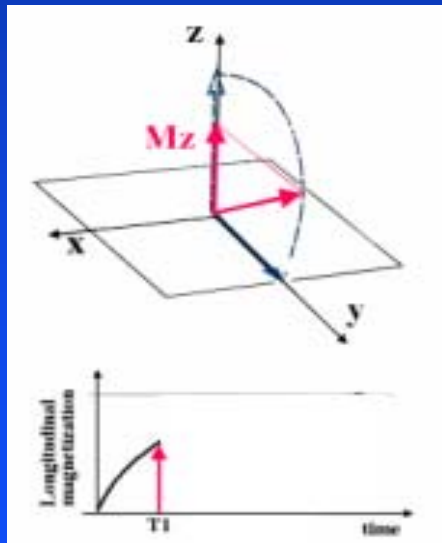
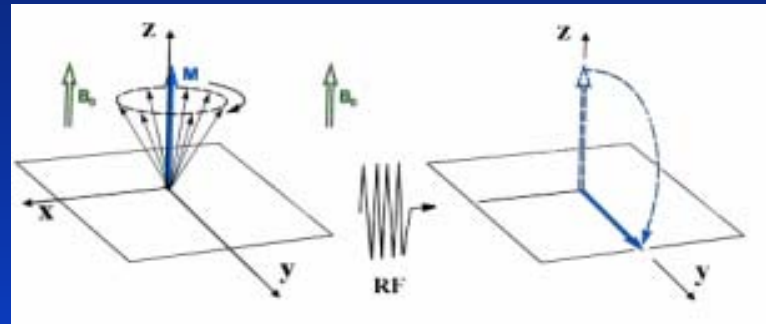
Origine du contraste en IRM

Observation de la magnétisation après un certain temps...

- L'intensité de la magnétisation basculée évolue avec le temps
- L'évolution est différente dans différents tissus
⇒ Origine du contraste entre les tissus
- Multiples causes d'évolution
⇒ divers types de contraste

Relaxation longitudinale : contraste T1

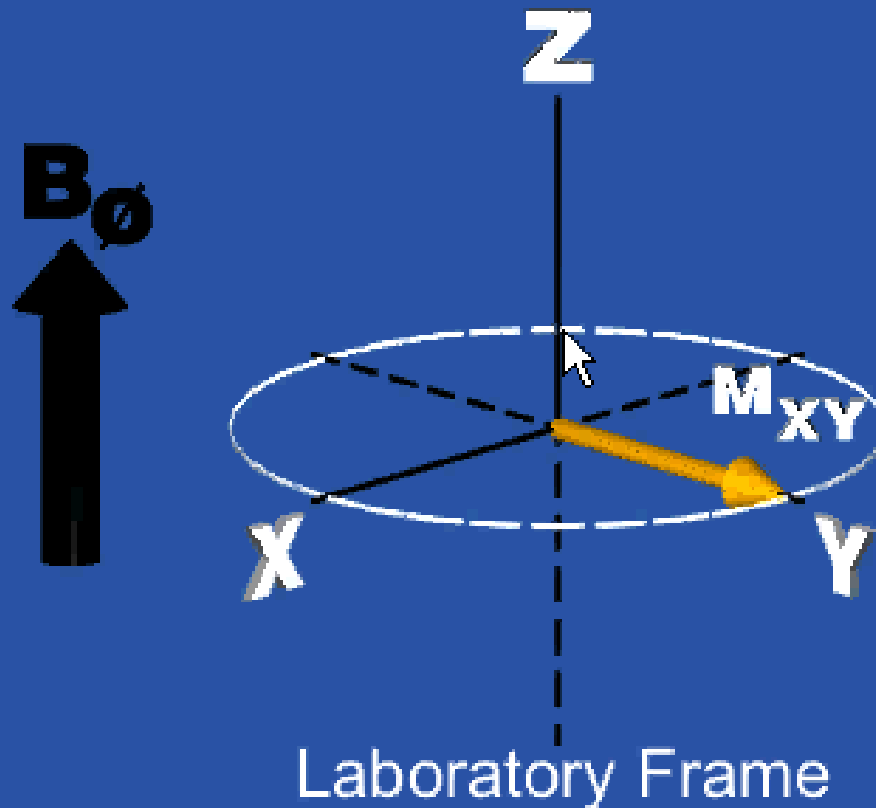
Observation de la composante M_z de la magnétisation après un certain temps...



Retour à l'équilibre de la magnétisation en M_z

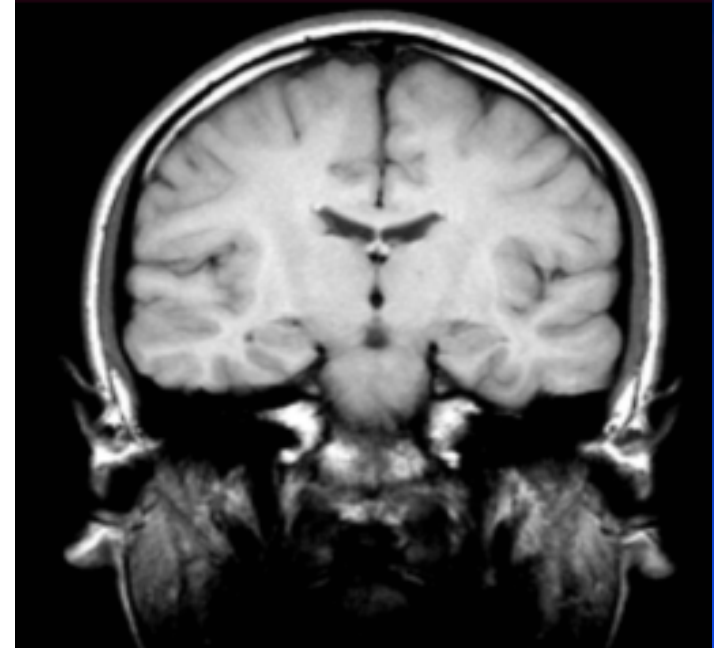
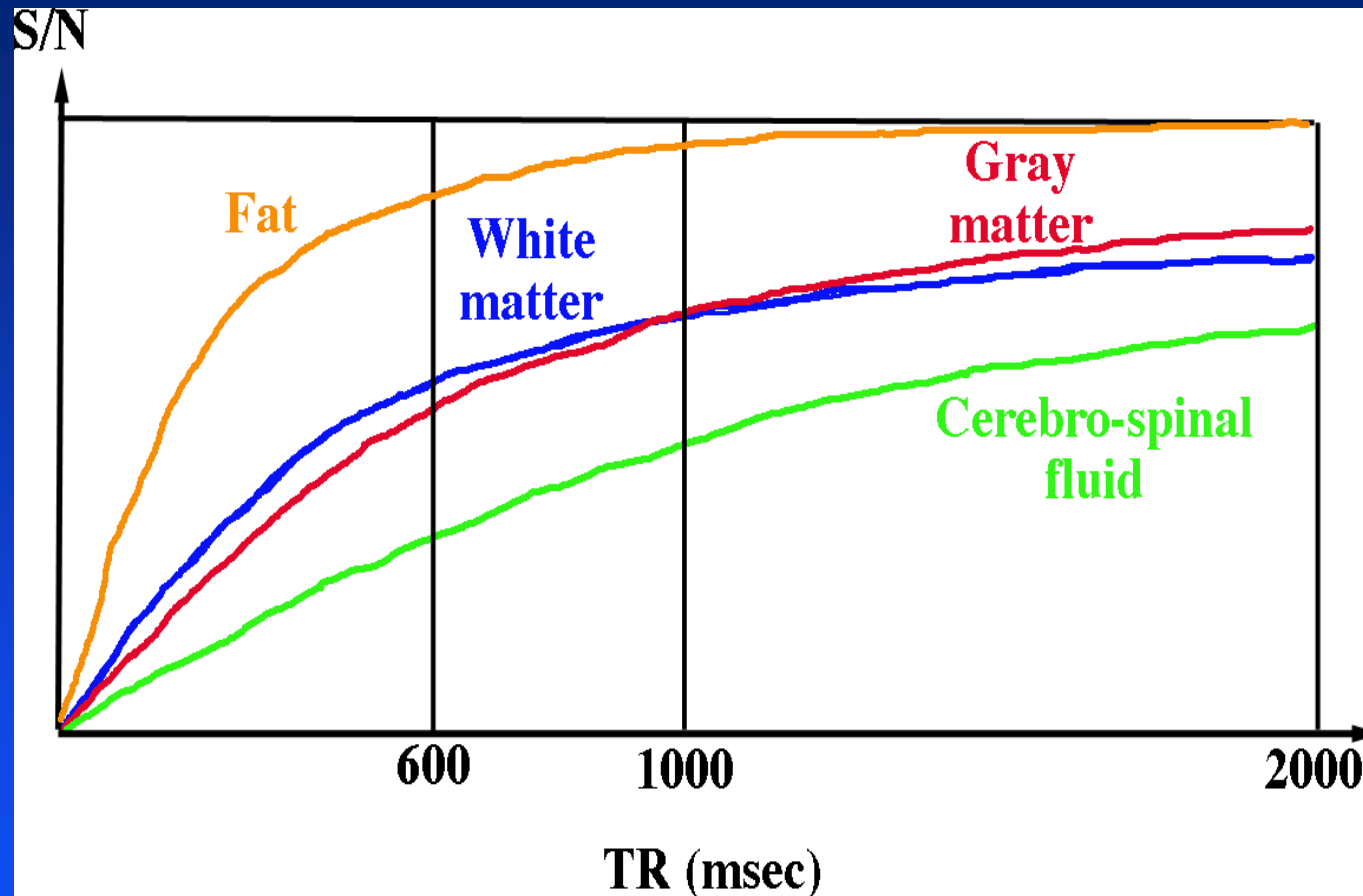
T_1 = temps pour un retour à l'équilibre à 63%

M_z Recovers Via T_1 Relaxation

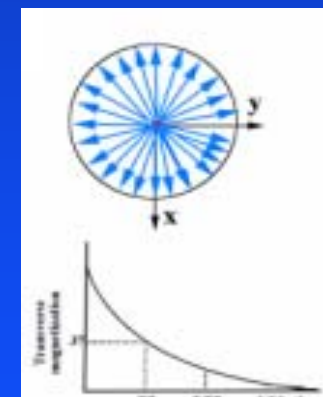
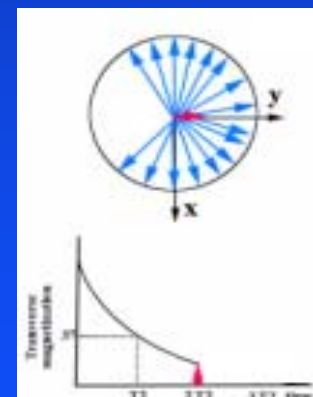
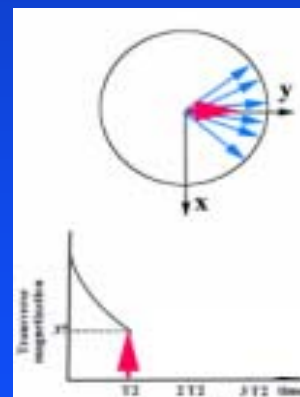
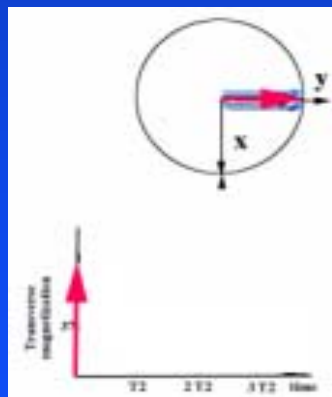
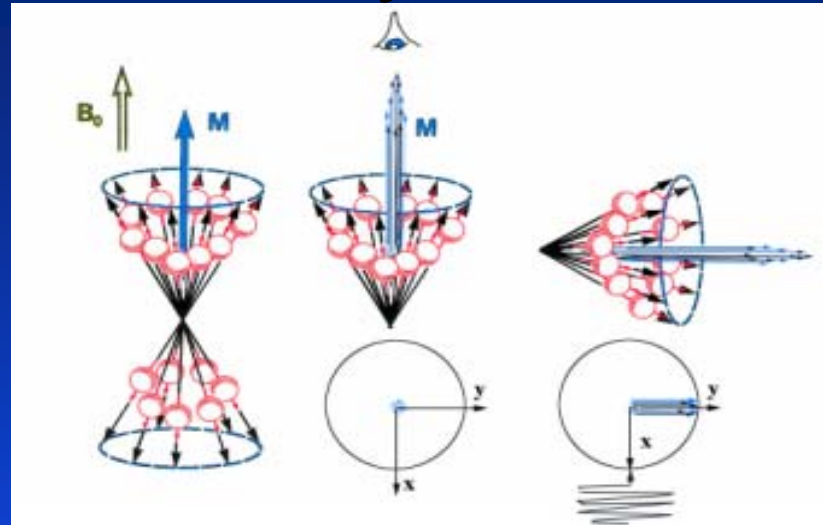


Source : <http://www.simplyphysics.com/IntroToMRI.html>

Contraste T1 entre différents tissus



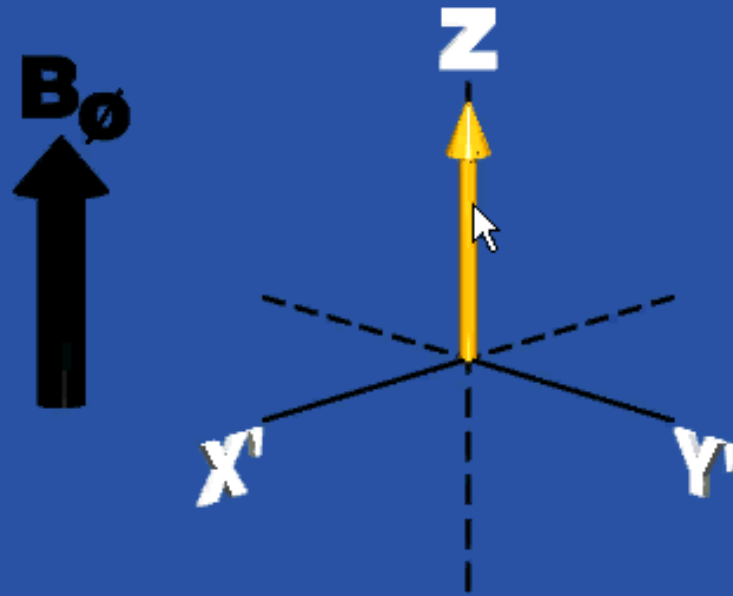
Relaxation transversale : contraste T2 composante M_{xy} de la magnétisation



T_2 = Temps pour atteindre 37% de la valeur de départ

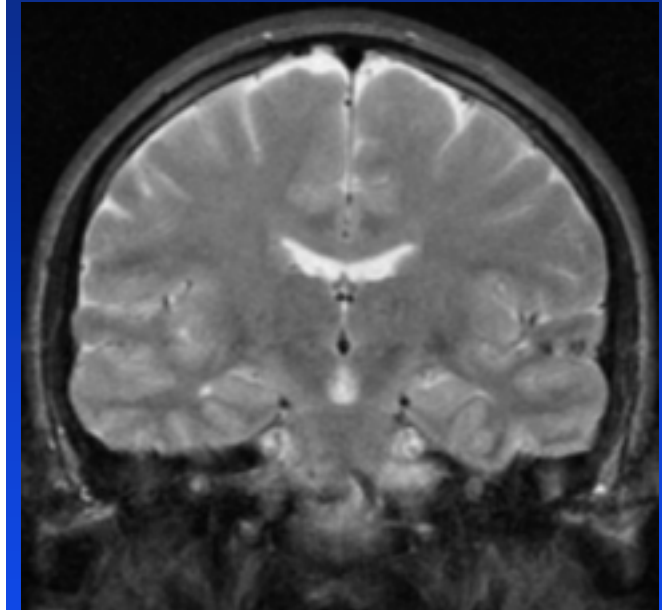
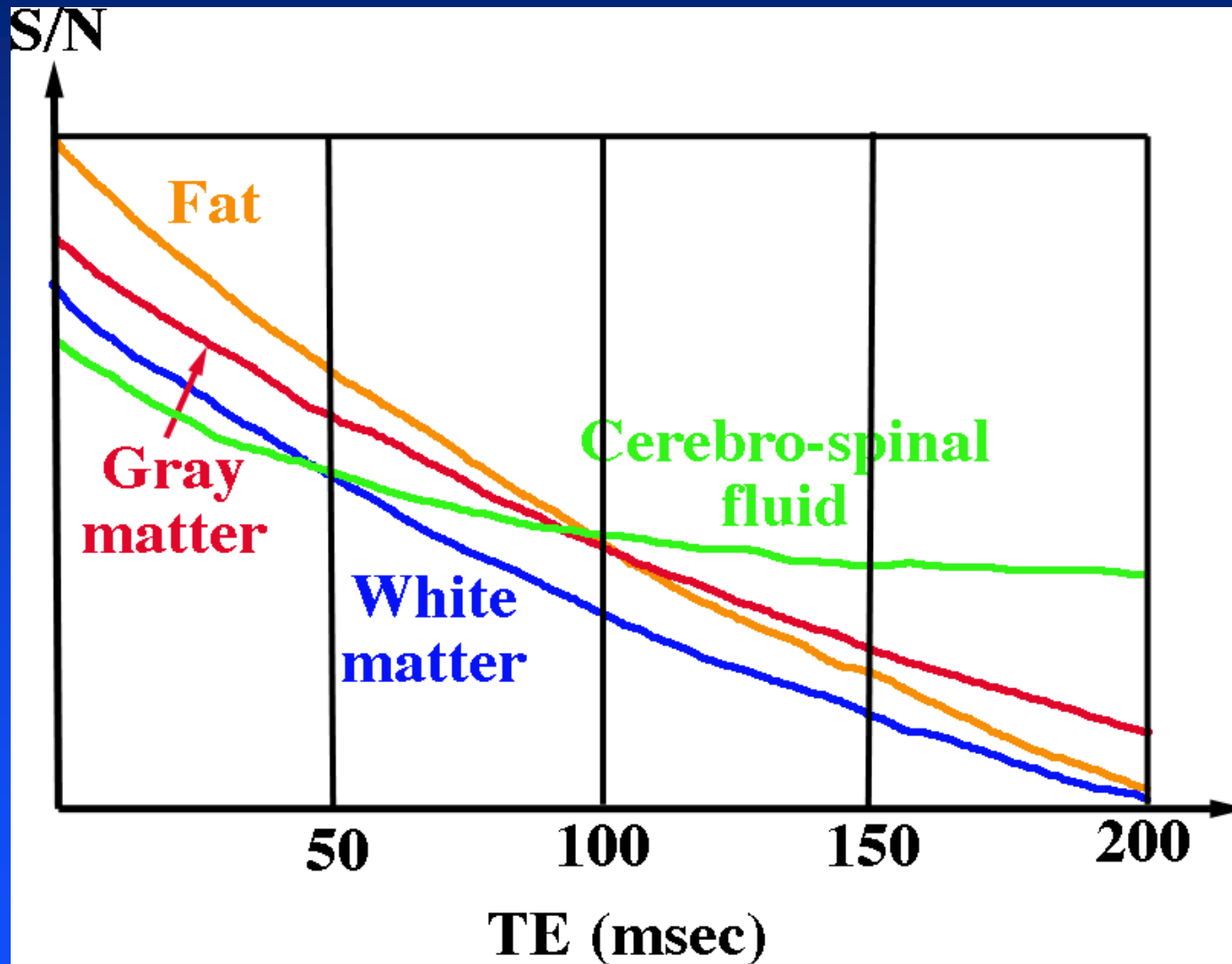
La relaxation T_2 dépend du déphasage

M_{xy} Spreads Out Via T_2 Relaxation



Source : <http://www.simplyphysics.com/IntroToMRI.html>

Contraste T2 entre différents tissus



Typical T_1 and T_2 Values

Tissue	T_1 (0.5T) (msec)	T_1 (1.5T) (msec)	T_2 (msec)
Fat (adipose)	210	260	80
Liver	350	500	40
Muscle	550	870	45
White matter	500	780	90
Gray matter	650	900	100
CSF	1800	2400	160

Bushberg, p. 308

Choix du contraste observé

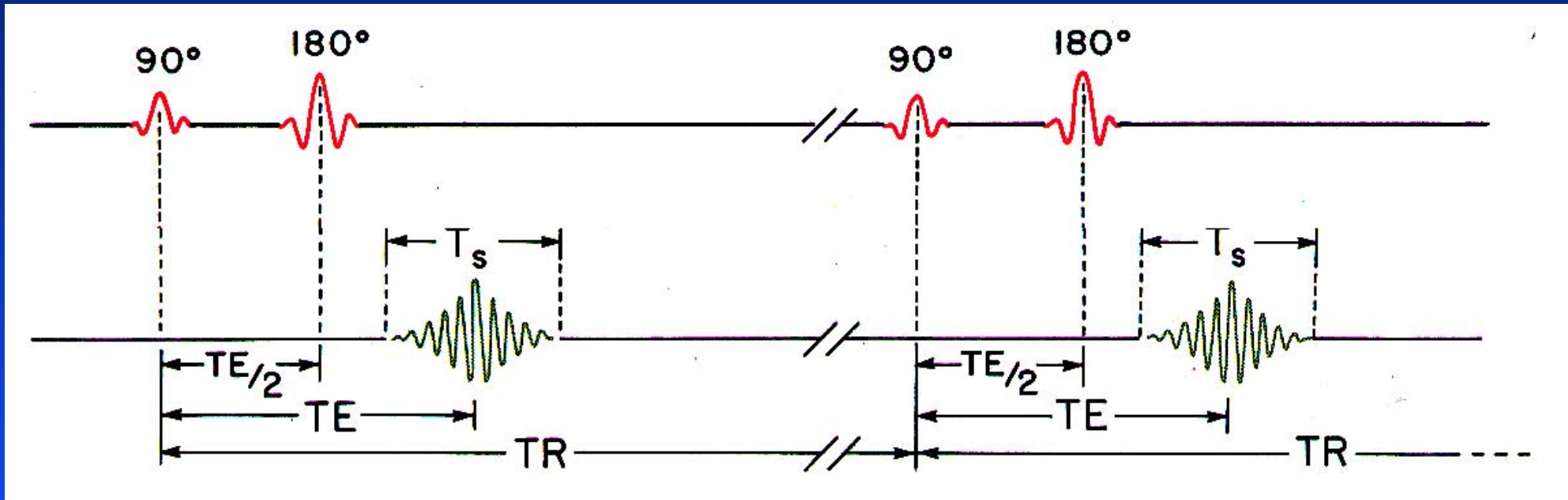
L'utilisateur peut programmer des séquences pour sélectionner le type de contraste de l'image enregistrée.

◆ Choix de séquences

- ☞ Séquence d'écho de spin
- ☞ Séquence en écho de gradients
- ☞ Séquence d'inversion-récupération
- ☞ Séquence pondérée en diffusion
- ☞ ...

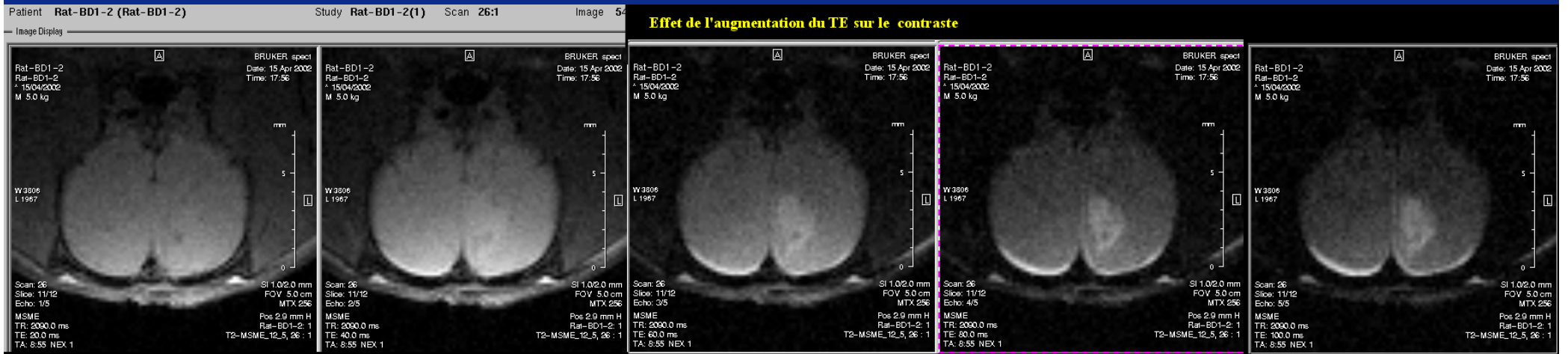
◆ Choix de paramètres clés dans les séquences (TR, TE...)

Séquence de base : l'écho de spin 90° puis 180°



$$S_{se}(TE, TR) = \underbrace{N[H]}_{\text{Spin density factor}} \underbrace{[1 - 2e^{-(TR - TE/2)/T1} + e^{-TR/T1}]}_{\text{T1 factor}} \underbrace{e^{-TE/T2}}_{\text{T2 factor}}$$

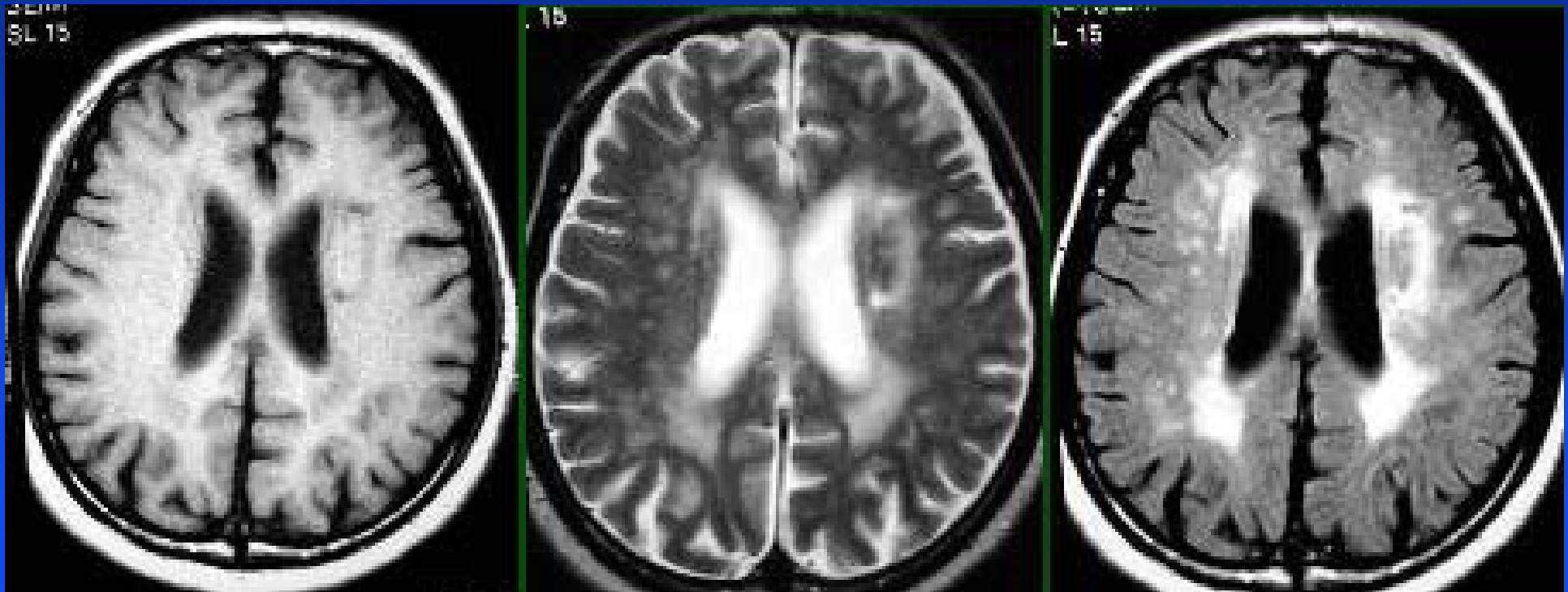
Exemple de pondération croissante en T2 (séquence d'écho de spin)



Exemples de contraste avec d'autres séquences

Contraste en inversion-récupération

Séquence FLAIR - FLuid Attenuated Inversion Recovery



T1

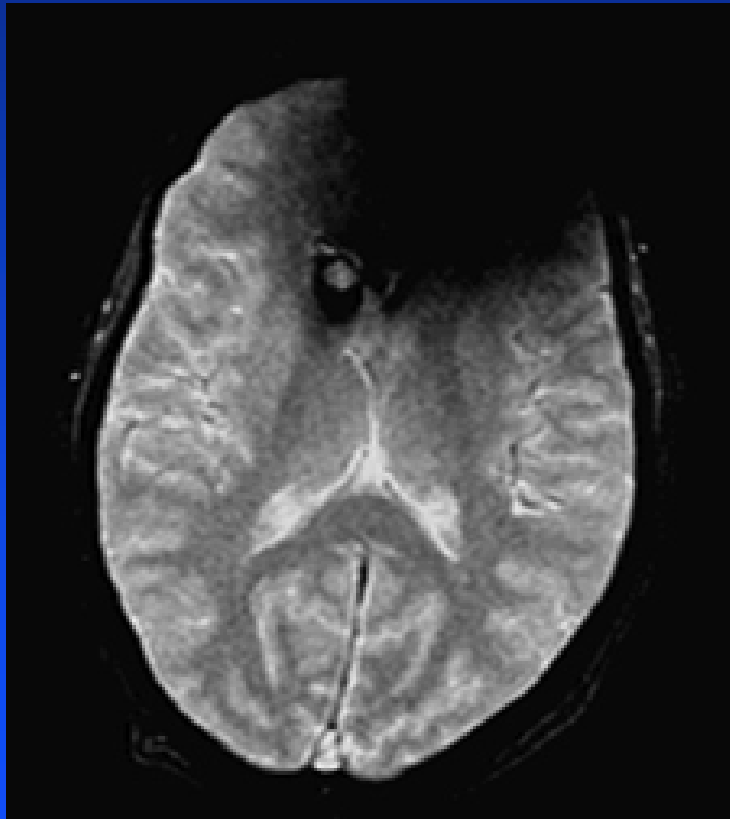
T2

FLAIR

3. Relaxation

Contraste en écho de gradient

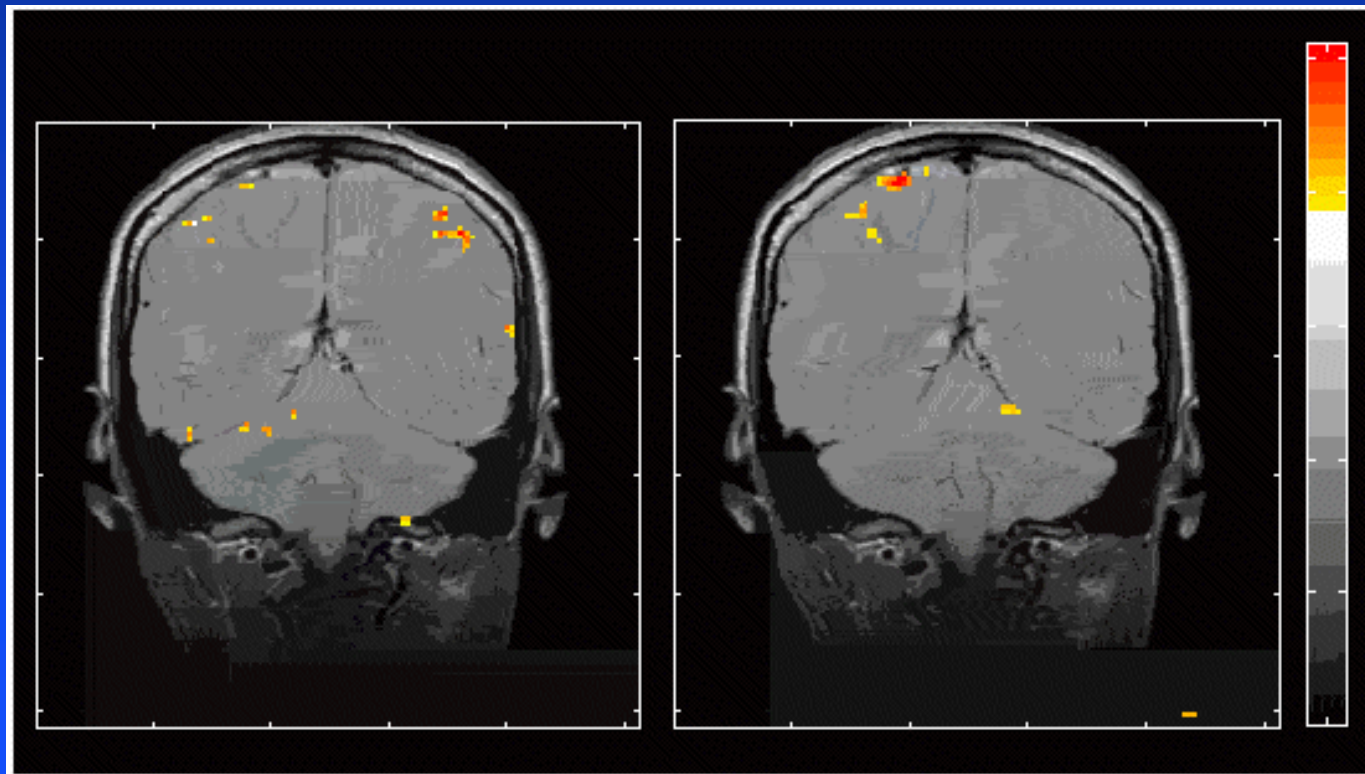
Grande sensibilité aux hétérogénéités locales de champ magnétique



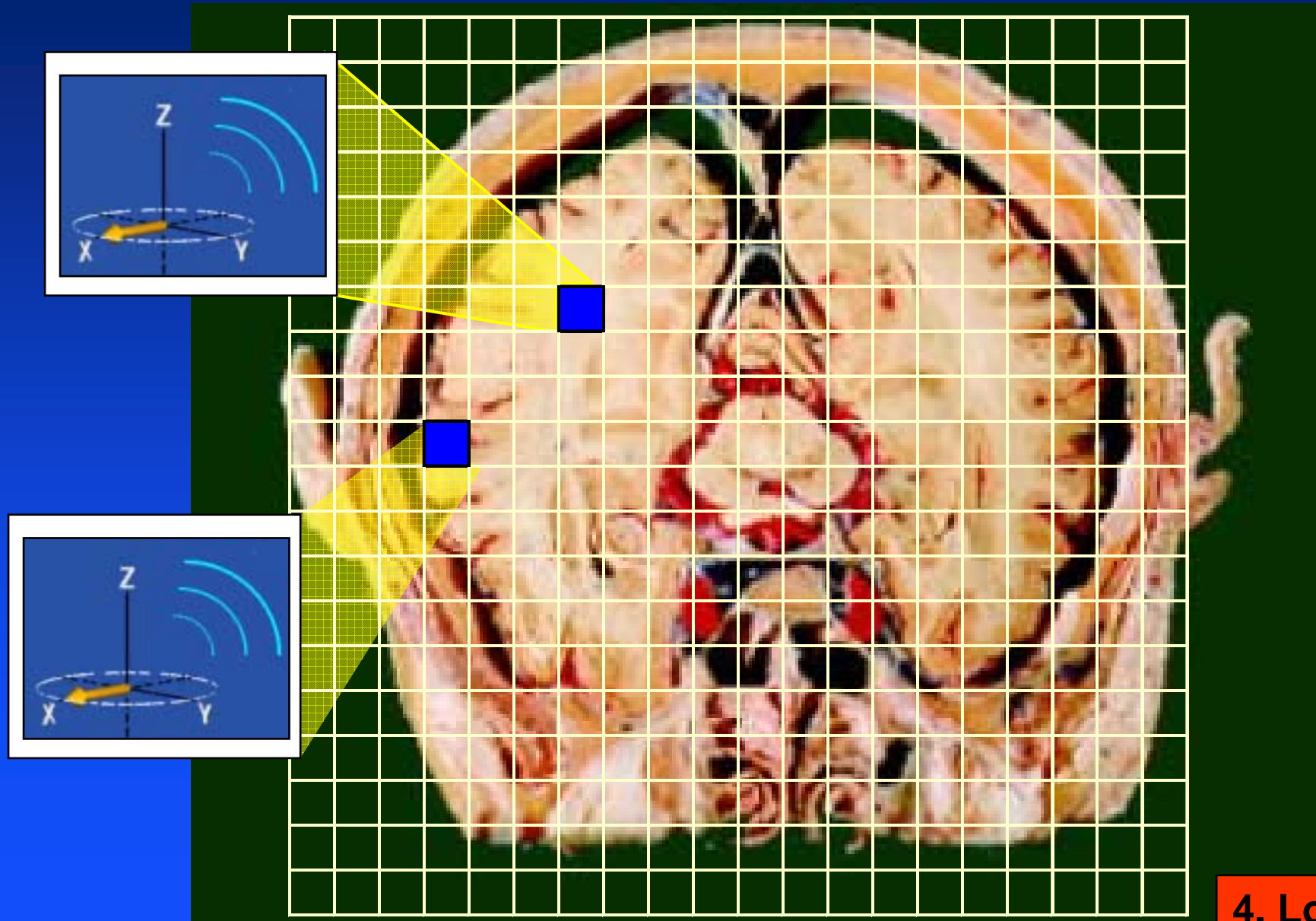
Artéfact causé par un plombage dentaire

Contraste en écho de gradient

Effet mis à profil pour réaliser de l'imagerie fonctionnelle



Localisation du signal dans les images ?



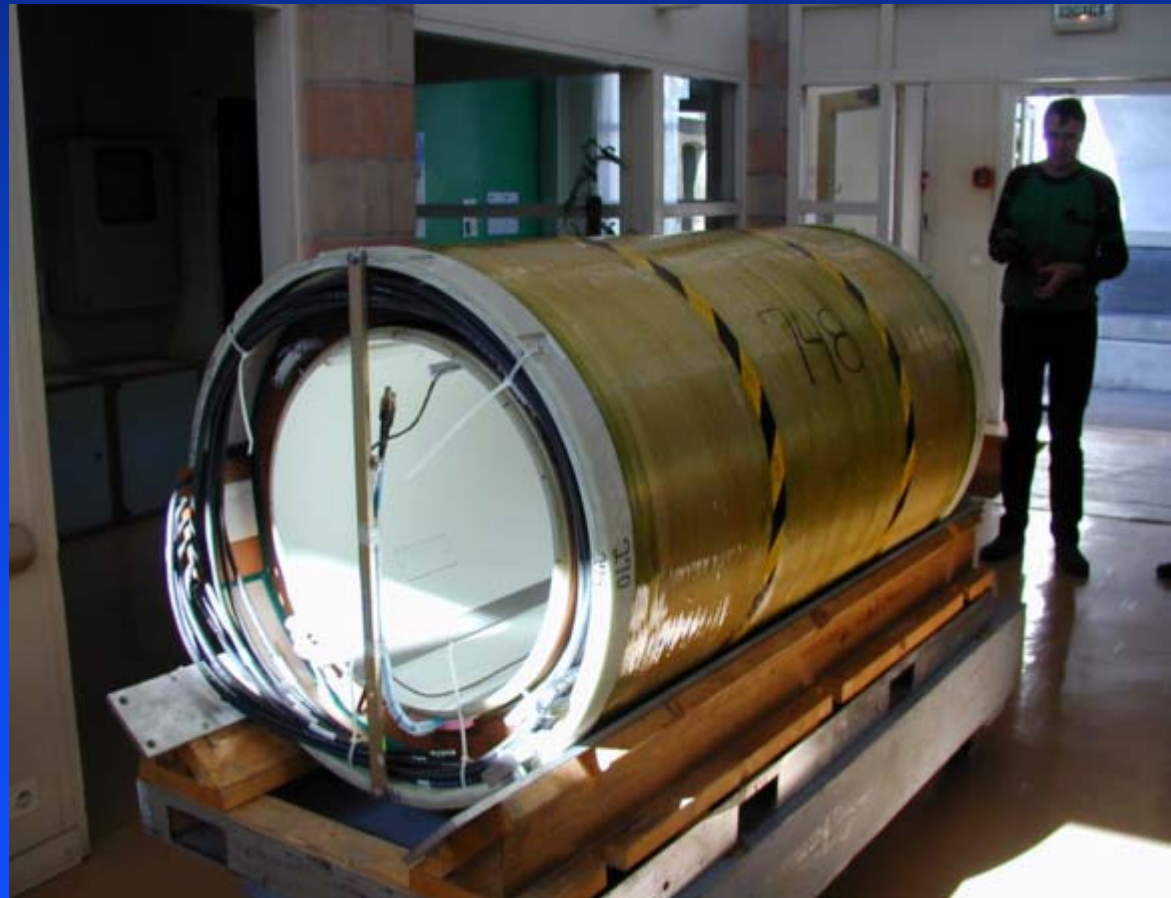
Localisation du signal dans les images

Le rôle des systèmes de gradients

- Pour faire une image RMN il faut mesurer la magnétisation en différents points de l'espace
- Méthode : Créer des champs magnétiques différents en chaque point de l'espace
- Sorte de 'quadrillage' de l'espace par les champs magnétiques

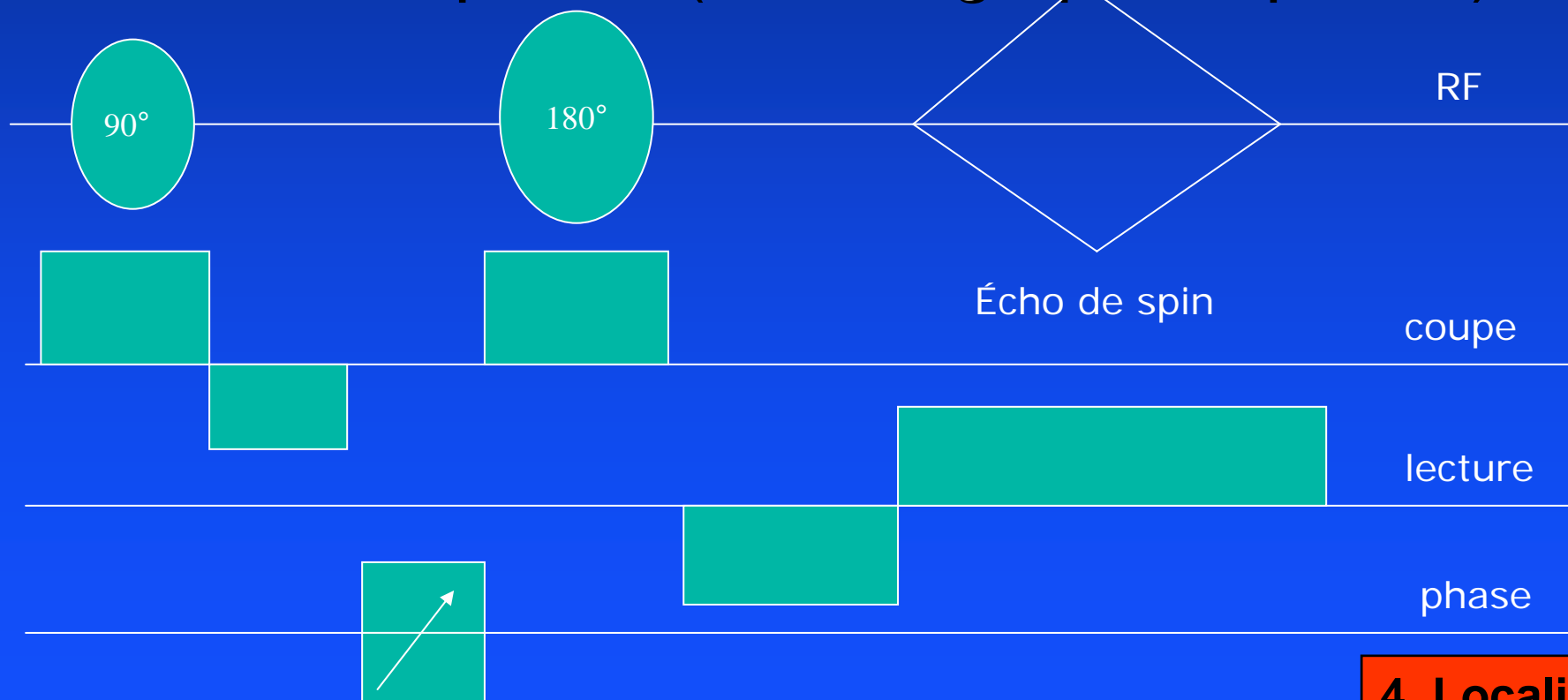
Nécessité des systèmes de gradients

- Systèmes permettant de modifier le champ magnétique en différents points de l'espace...



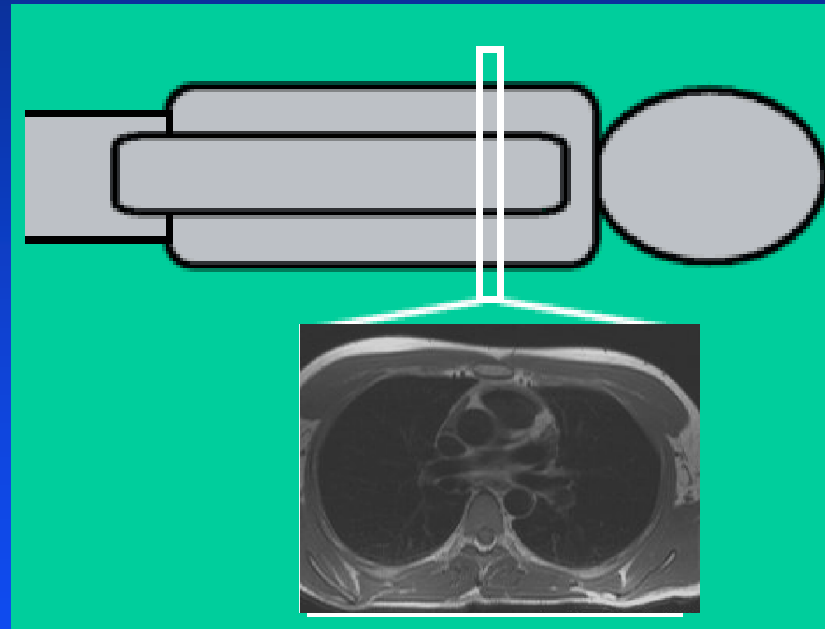
Principes physiques de localisation différents dans les différentes directions de l'espace

- Sélection de coupe
- Sélection en lecture (encodage par la fréquence)
- Sélection de phase (encodage par la phase)



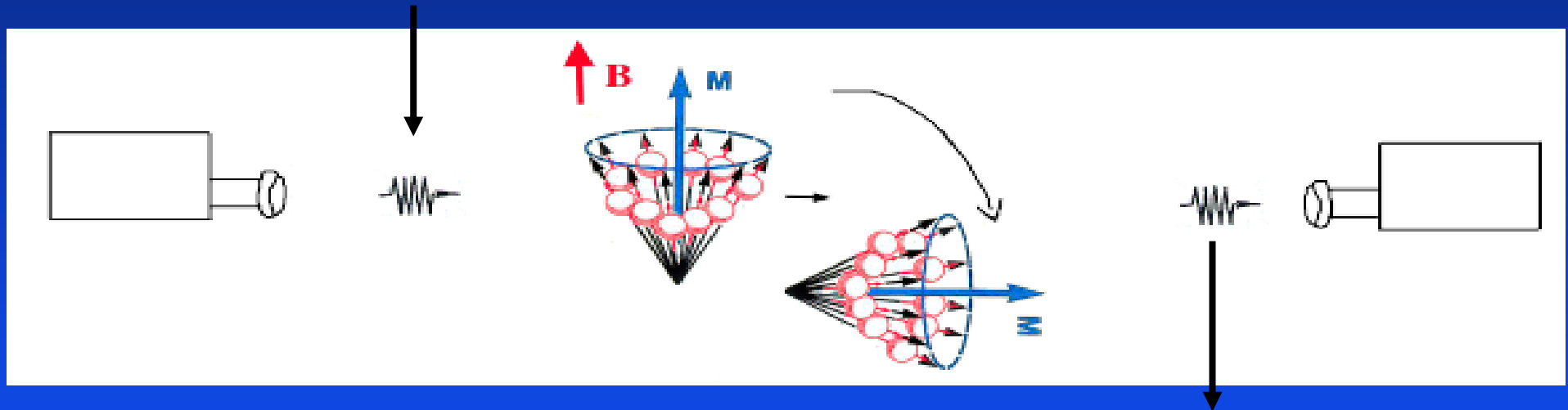
Faire l'image d'une tranche de patient

Sélection de coupe



Rappel...

Fréquence de bascule fonction du champ magnétique

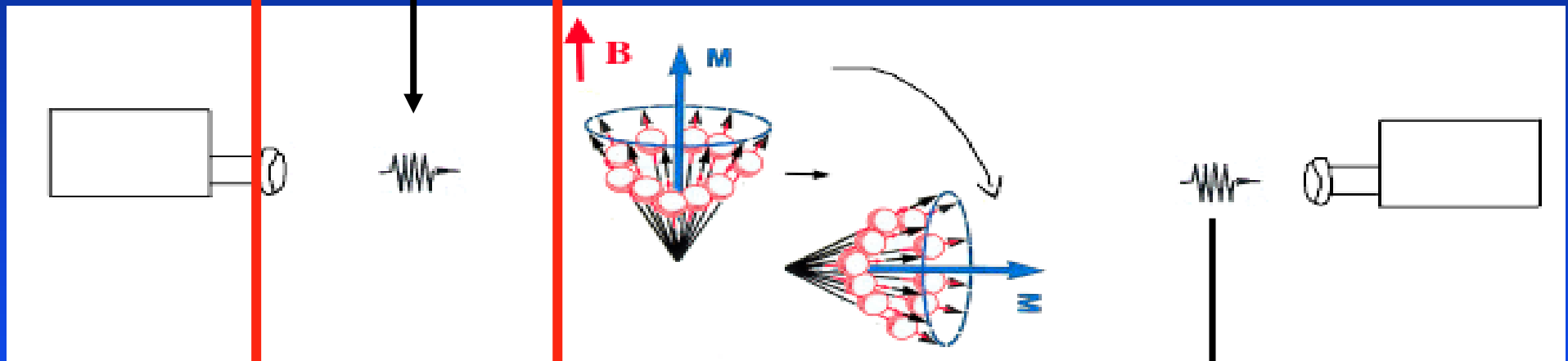


Fréquence émise fonction du champ magnétique

Sélection de coupe

Fréquence d'excitation

Fréquence de bascule fonction du champ magnétique



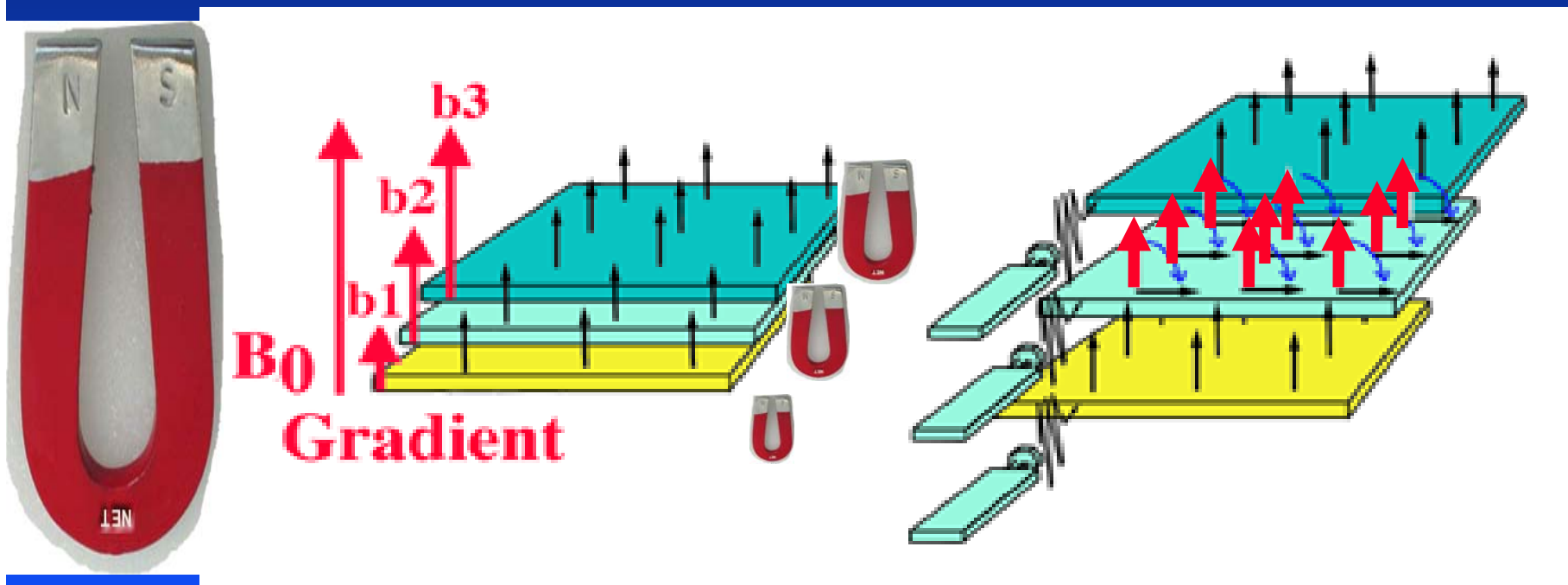
Fréquence émise fonction du champ magnétique

Sélection de coupe

Fréquence d'excitation

Si la fréquence de l'onde RF est

$$\omega = \frac{\gamma}{2\pi} (B_0 + b_2)$$



Seuls les spins de la coupe $B_0 + b_2$ sont basculés
Les autres spins sont ' invisibles '

Principes physiques de localisation différents dans les différentes directions de l'espace

- Sélection de coupe
- Sélection en lecture (encodage par la fréquence)
- Sélection de phase (encodage par la phase)



Localisation dans les deux autres directions

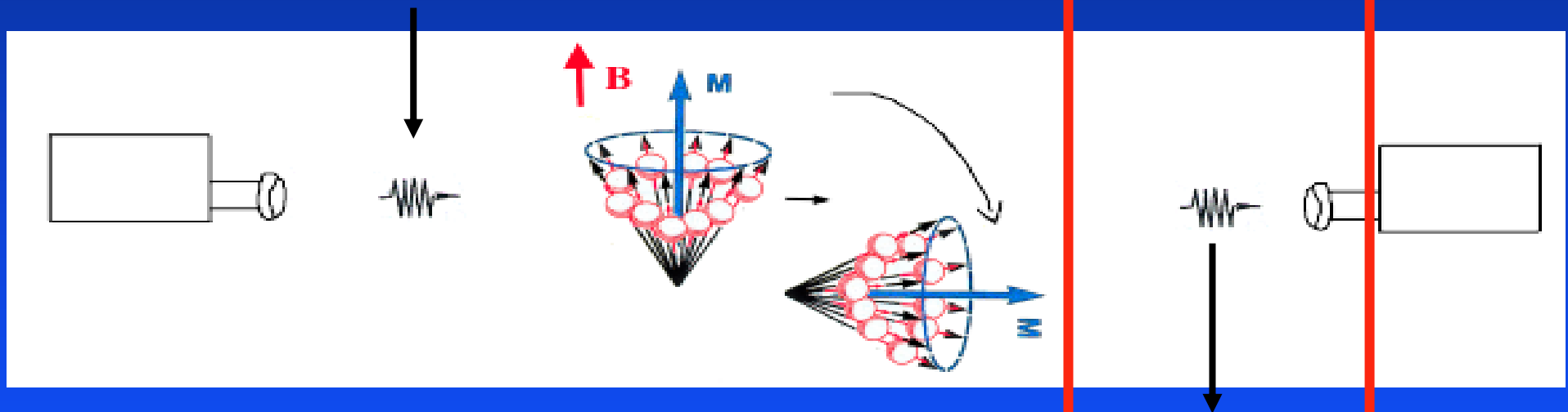
- Sélection en lecture
 - ◆ Encodage par la fréquence

- Sélection de phase
 - ◆ Encodage par la phase

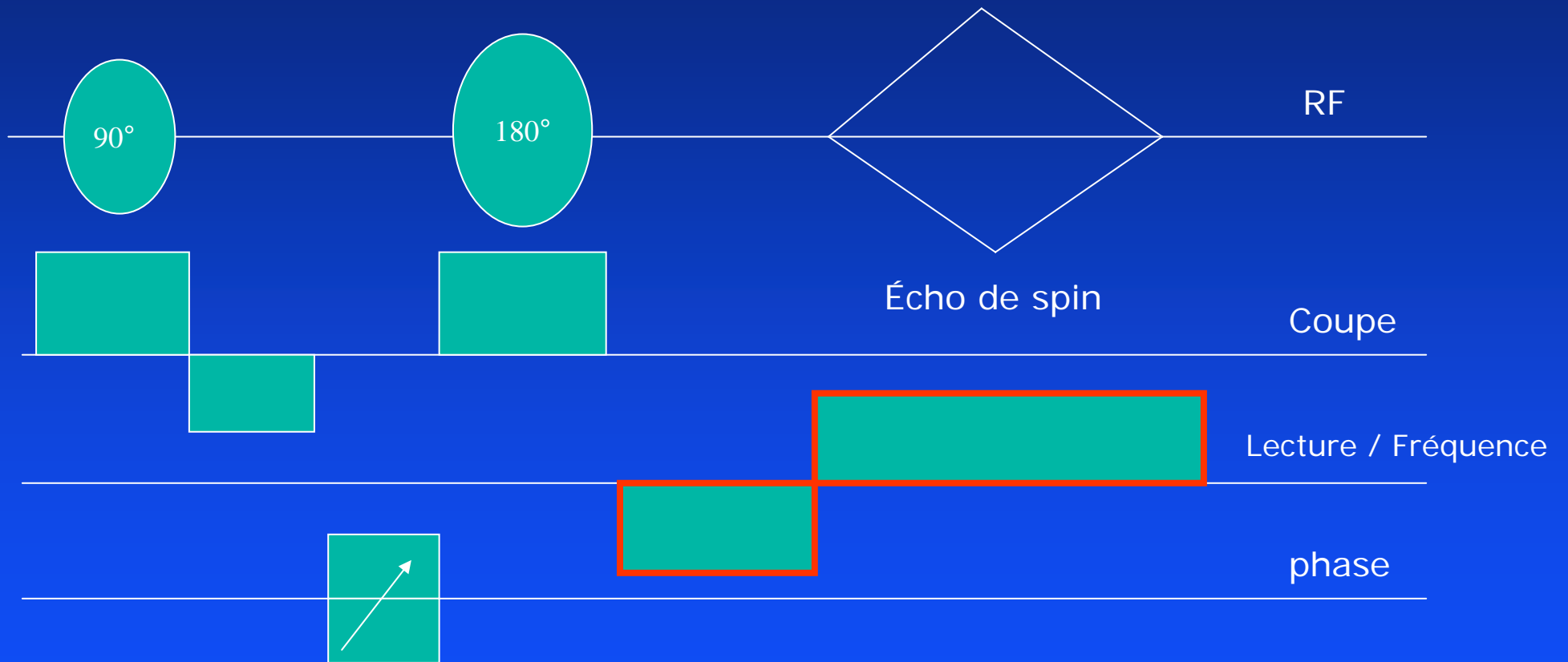
- Principe général : changer localement l'intensité du champ magnétique pour faire en sorte que les propriétés des spins soient différentes en différents points de l'espace. On peut alors les localiser...

Sélection en lecture par la fréquence de réception

Fréquence de bascule fonction du champ magnétique



Fréquence émise fonction du champ magnétique



4. Localisation

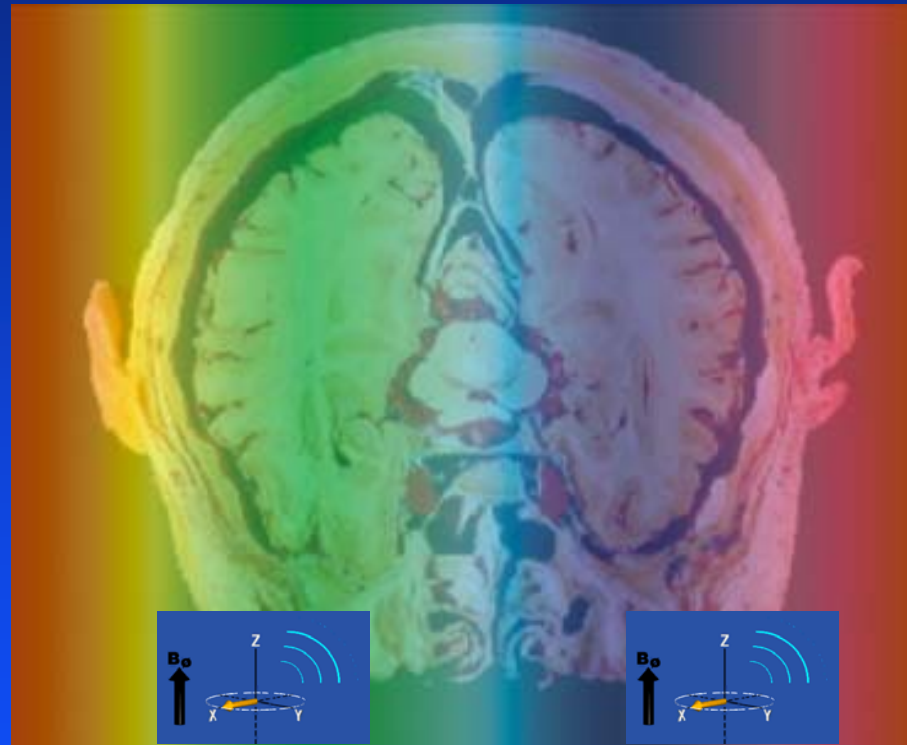
Sélection en lecture / fréquence

Champ magnétique local
Imposé par le système de
gradient



Fort

Faible



Fréquence émise



Encodage de phase (3ème direction)



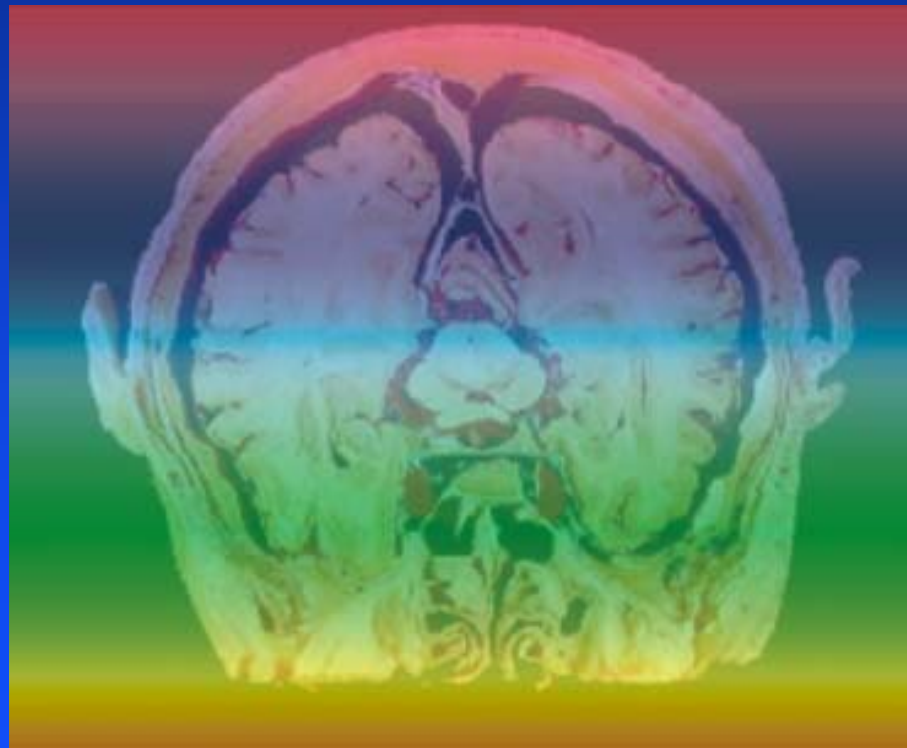
La phase est aussi modifiée par l'intensité du champ magnétique

Champ magnétique local
Imposé par le système de
gradient



Faible

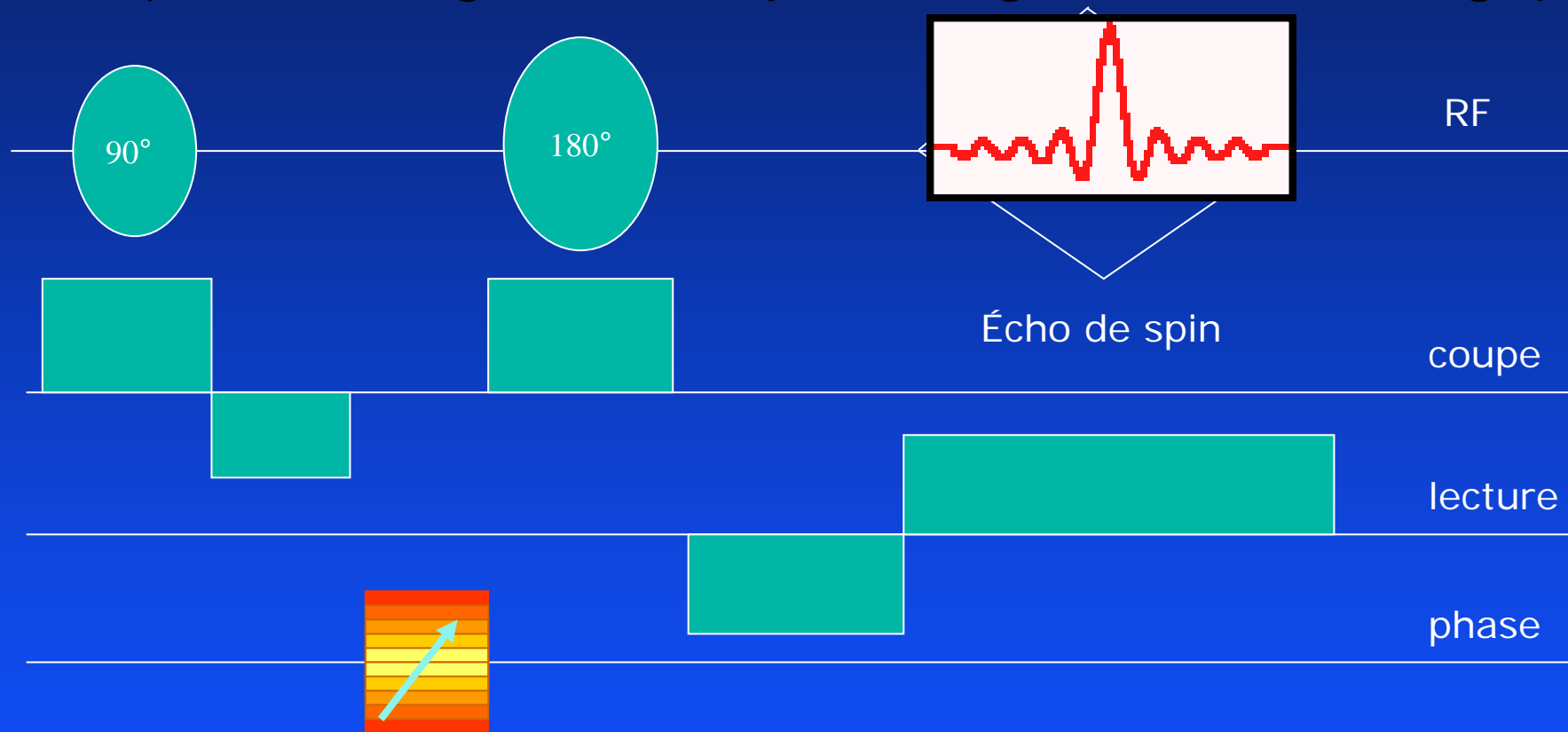
Fort



Phase
du signal

4. Localisation

Pour la direction de phase : il faut appliquer **successivement** des gradients de forces différentes (autant de gradients que de lignes dans l'image)

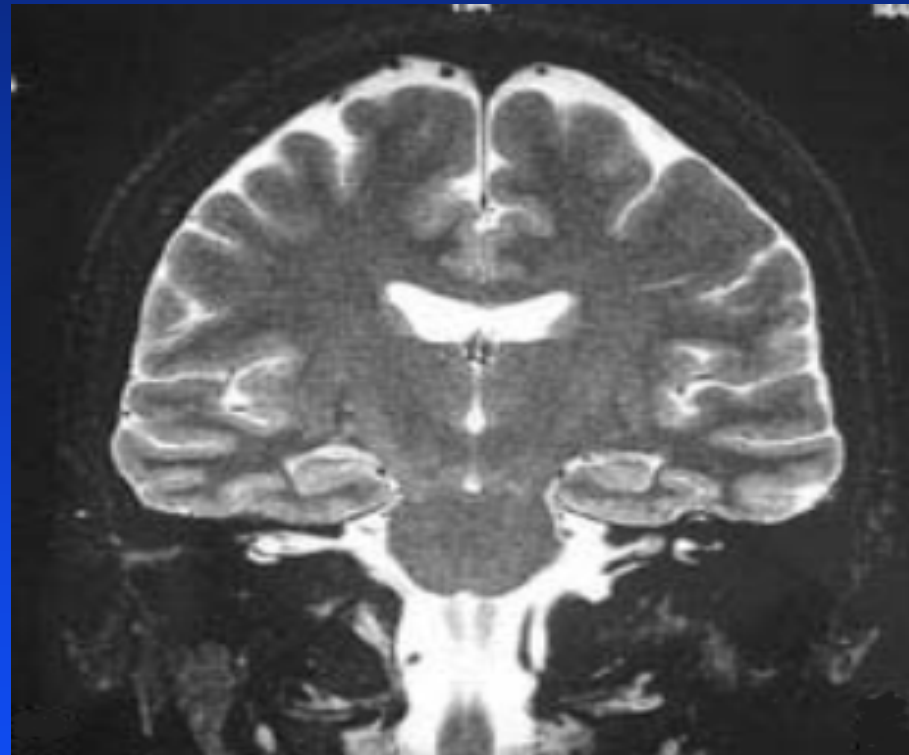
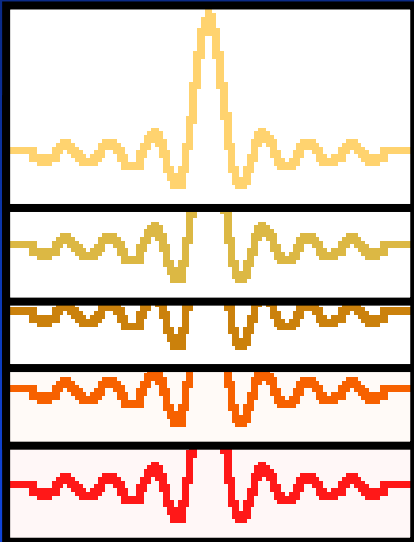


L'encodage de phase prend du temps !

Augmentation du temps d'imagerie quand augmentation de la matrice d'imagerie en phase

De l'encodage à l'image

Phase
du signal



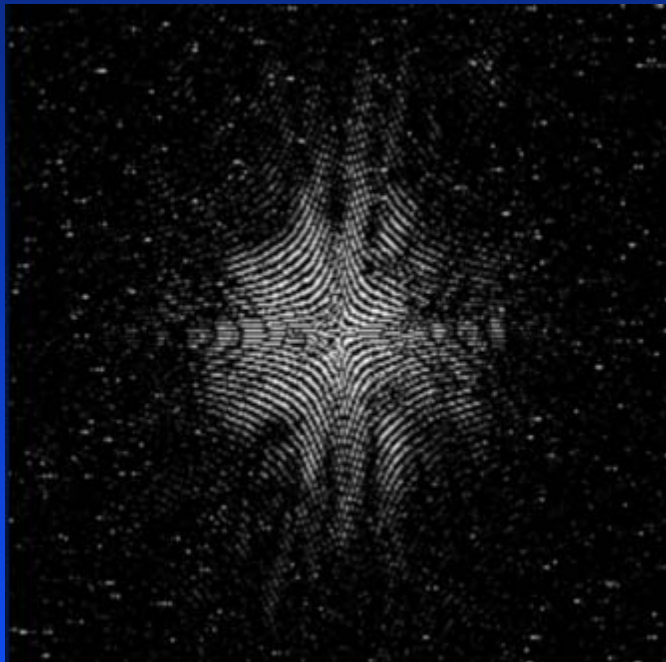
Direction de lecture
Fréquence



4. Localisation

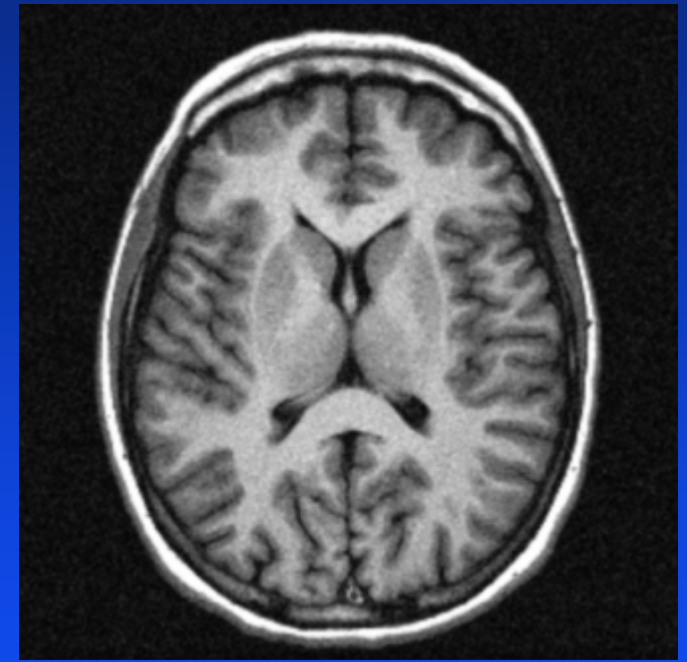
Notion d'espace k

- L'IRM n'est pas basé sur le 'balayage' de l'image



Espace k

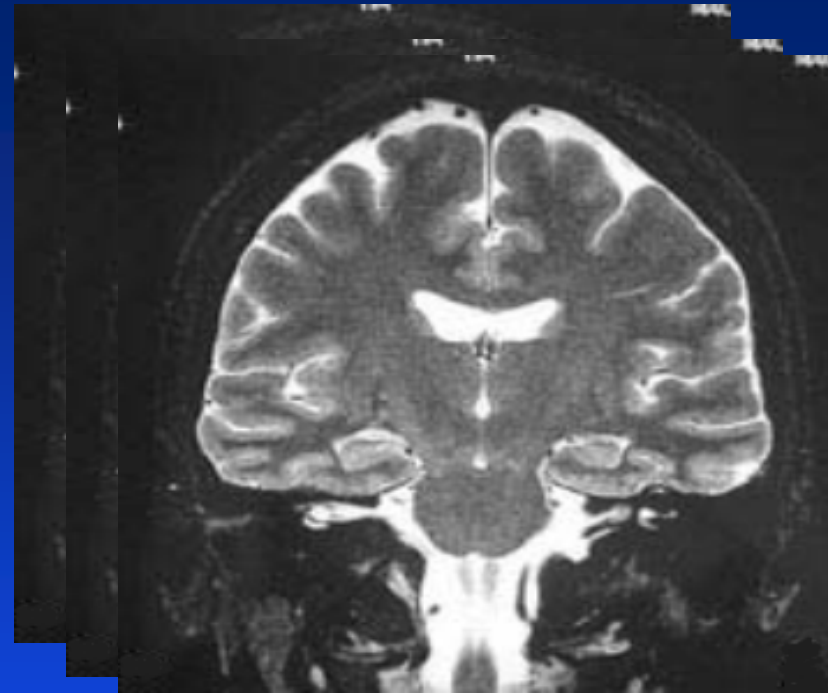
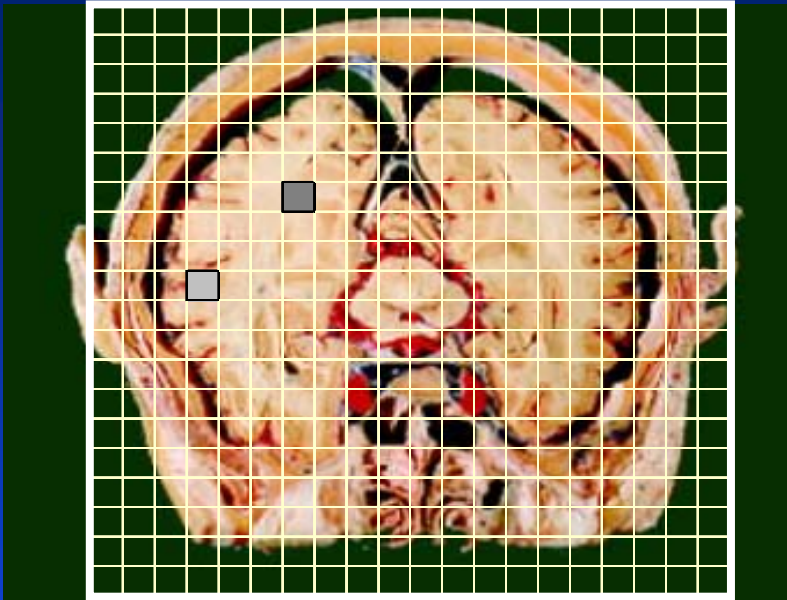
◀ Transformation de Fourier ▶



Espace Réel

- La dure loi du tout ou rien
 - ◆ (erreur sur le dernier écho = pas d'image)

Concl. : Quelques paramètres clés d'une image

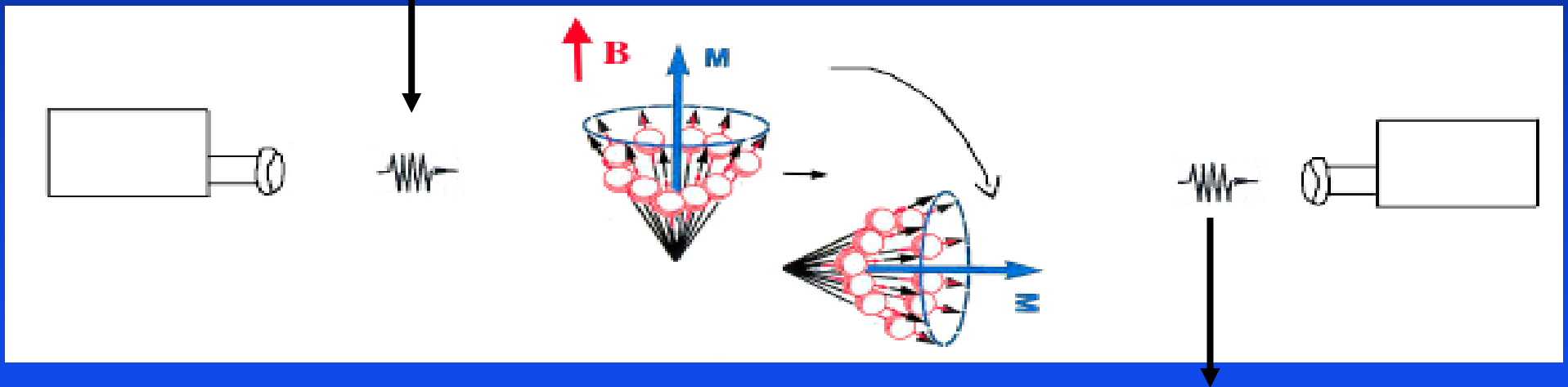


- Champ de vue ; Matrice d'acquisition (ex. 128x128)
- Moyennage
- Sequence d'imagerie (echo de gradient, echo de spin...)
- Paramètres d'acquisitions – TR, TE, ...

Spectroscopie par RMN

- Exploration de modifications métaboliques

Fréquence de bascule fonction du champ magnétique

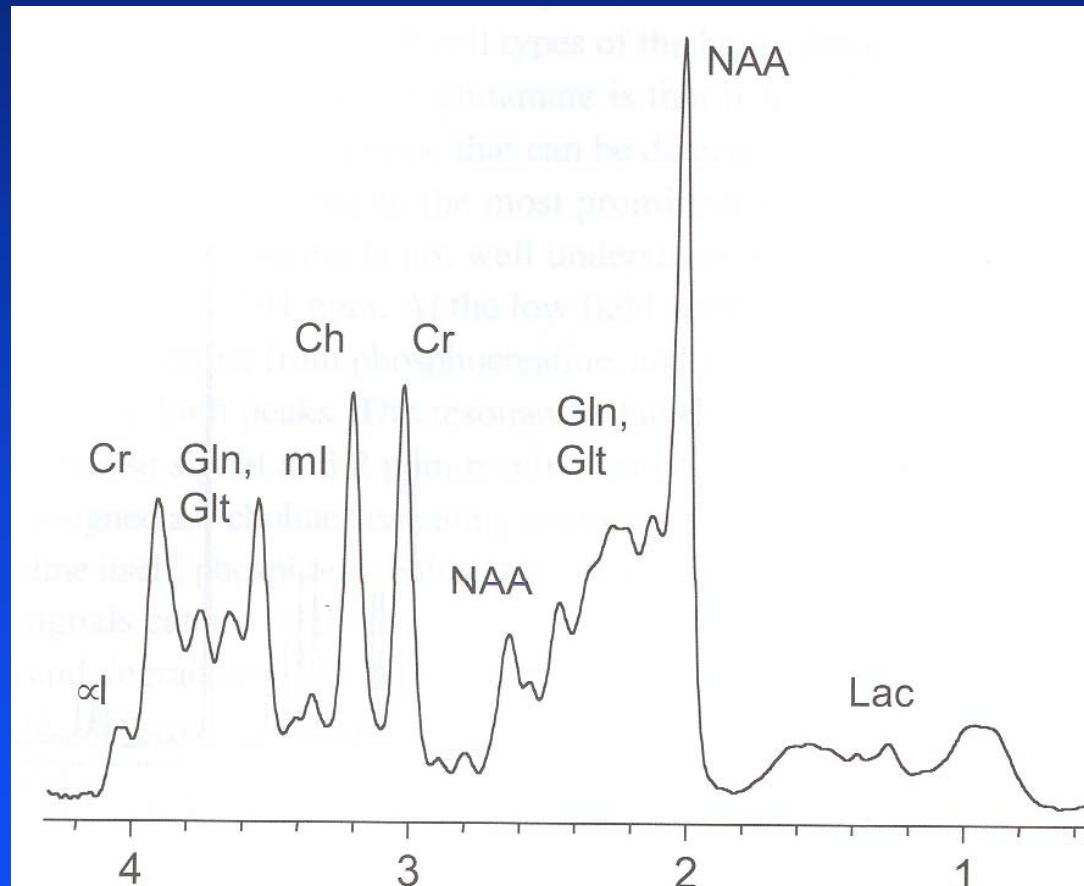


Fréquence émise fonction du champ magnétique

ET

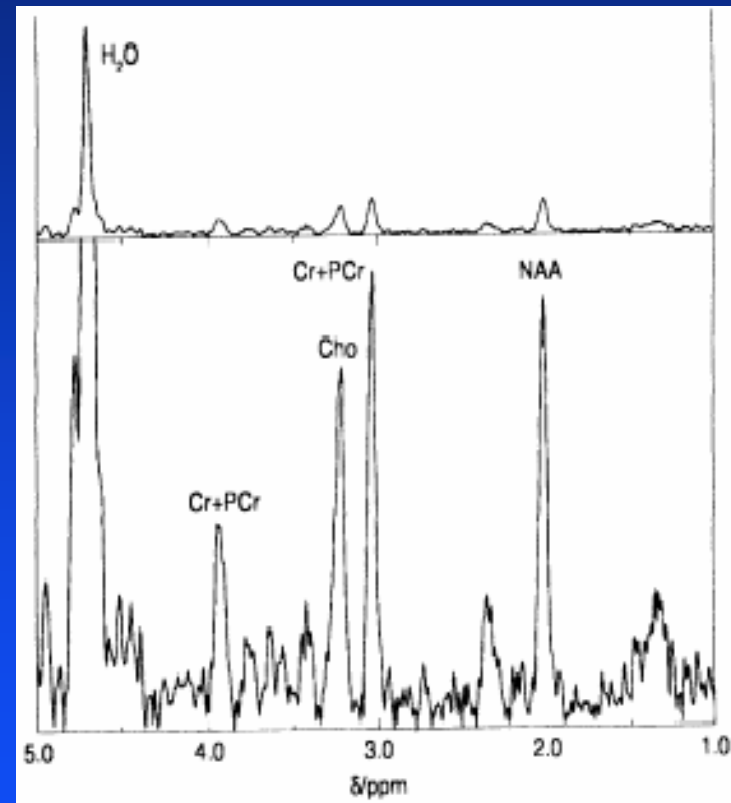
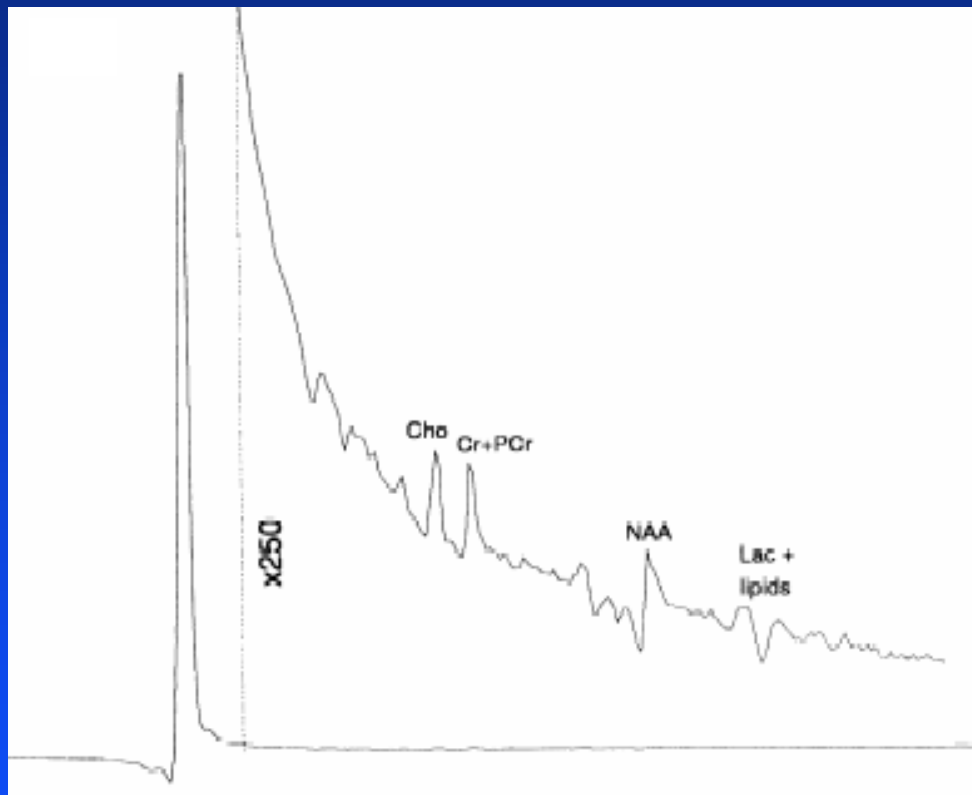
De l'environnement chimique des molécules...

Identification de différents éléments chimiques à partir d'informations issus de l'analyse de fréquence des échantillons



Spectre du cerveau d'un témoin normal

Rq : Nécessité de 'suppression' de l'eau pour pouvoir réaliser des spectres in-vivo



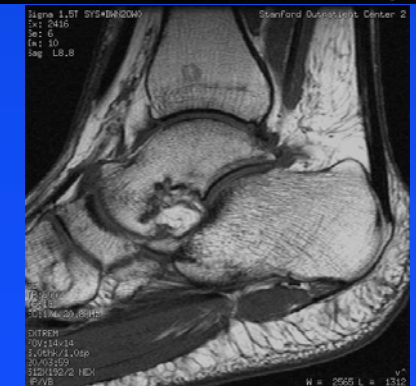
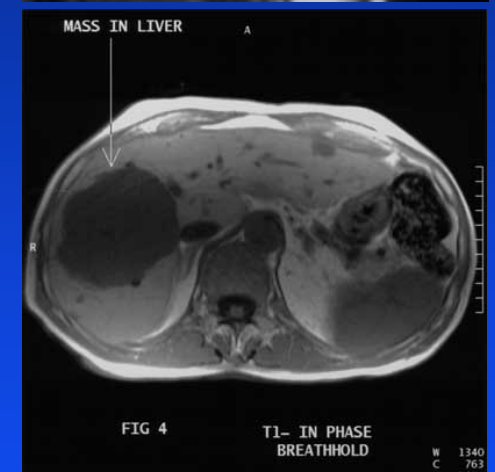
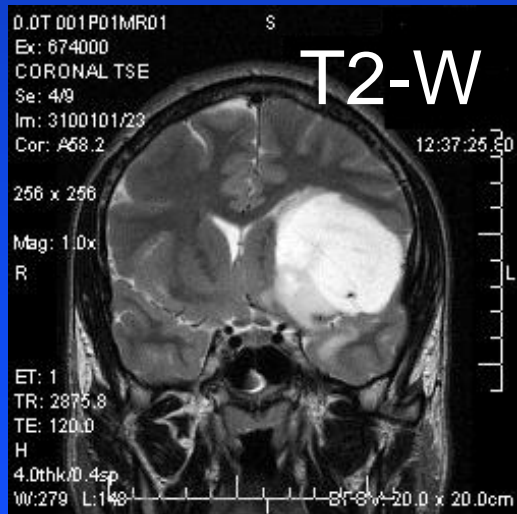
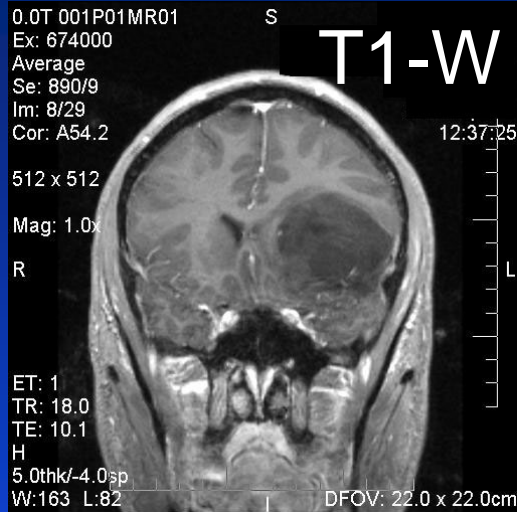
H₂O : 55 M ; Métabolites : 1-10 mM

- Présentation de l'IRM
- Apports de l'IRM clinique
- IRM du petit animal
- Imagerie cellulaire et moléculaire

Apports de l'IRM clinique

- IRM anatomique
- IRM de diffusion
- IRM fonctionnelle

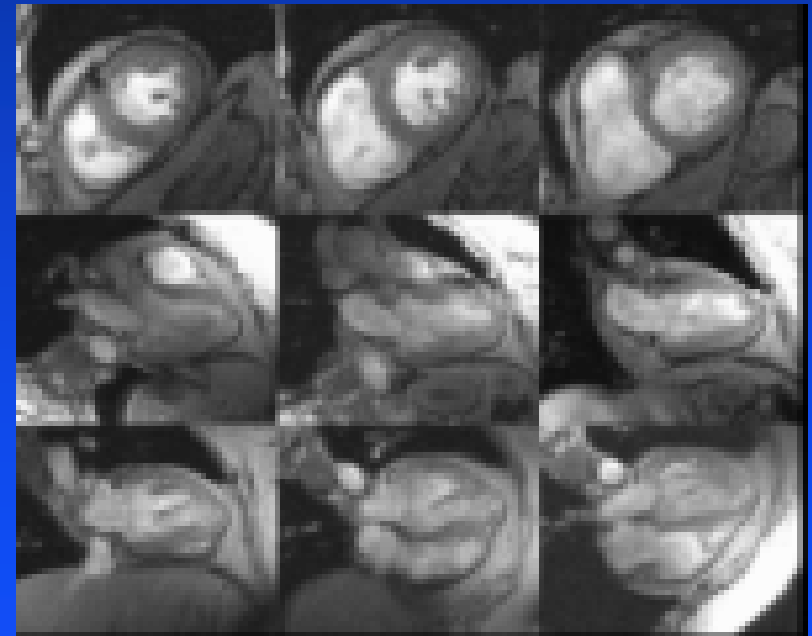
IRM anatomique



Imagerie cardiaque

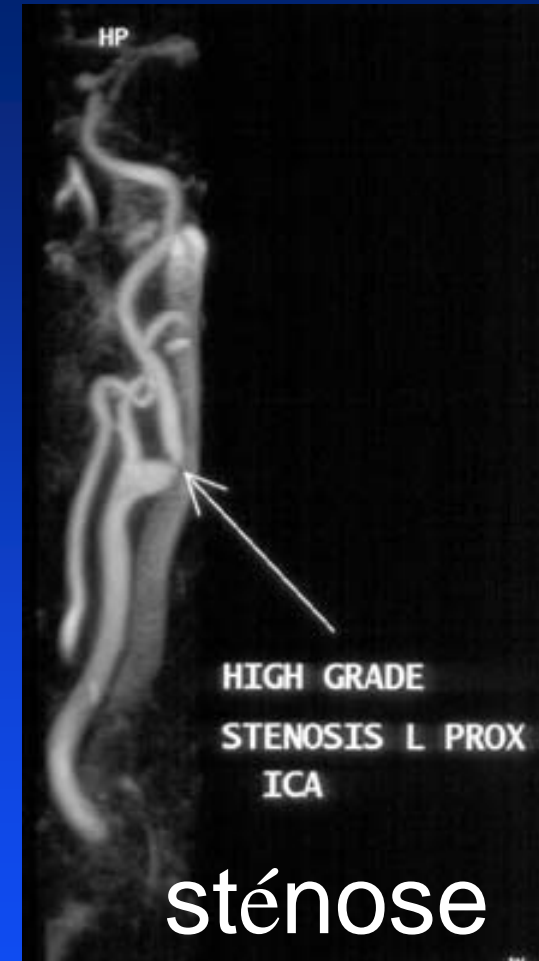
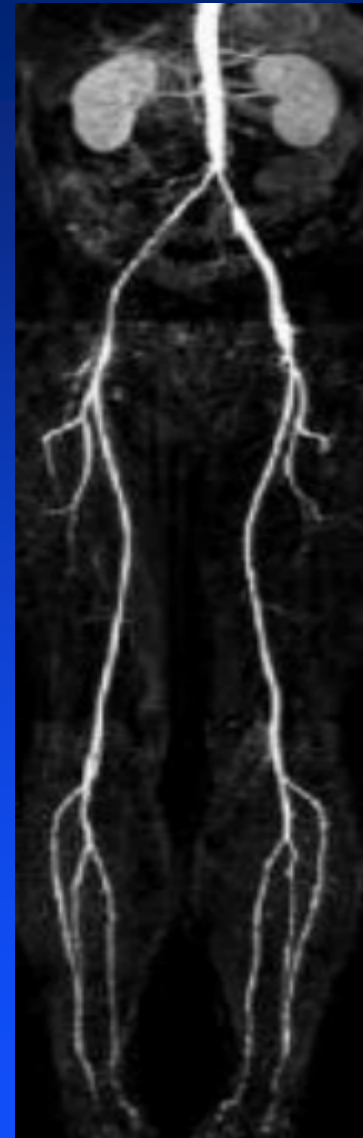


<http://www.nums.nwu.edu/feinbergcardio/mri/>



http://www.gemedicalsystems.com/rad/mri/products/cvi/cvi_apps_ventfunc.html

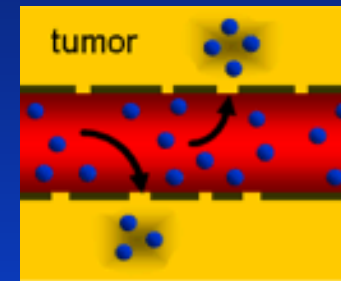
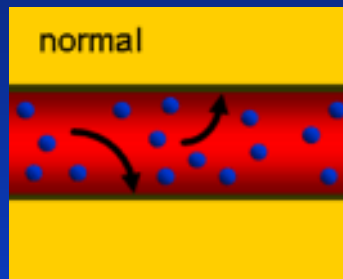
Angiographie par IRM



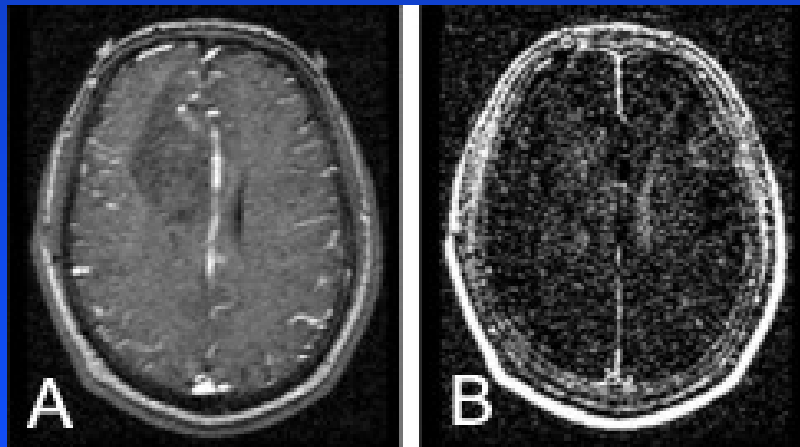
Imagerie de la perméabilité vasculaire

Hyperperméabilité des vaisseaux des tumeurs

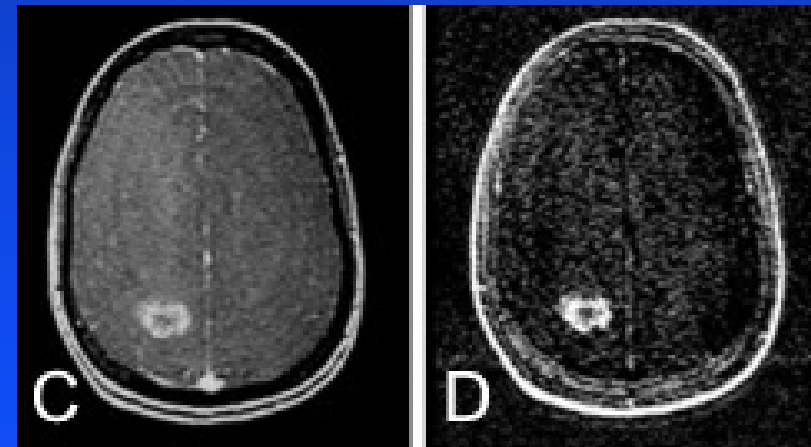
Utilisation d'agents de contrastes macromoléculaires
(ex. Gd-DTPA chélaté avec de la poly-lysine ou de l'albumine)



Tumeur à faible grade



Tumeur à haut grade



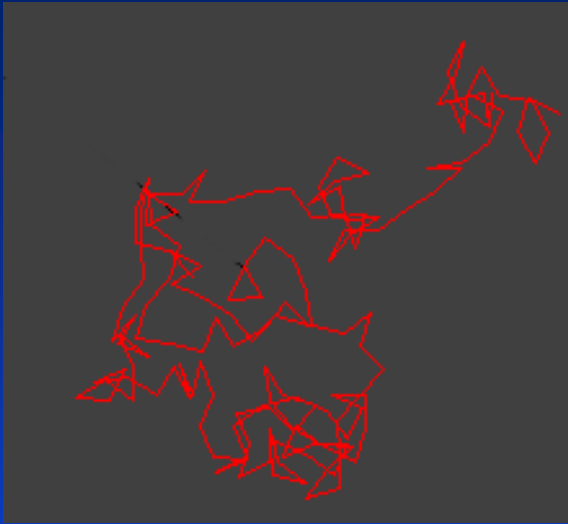
A-C : IRM ; B-D : Carte de la perméabilité vasculaire

Source : <http://www.synarc.com/Oncology/Oncology.htm> ; Shames DM, MRM, 1993

IRM de diffusion

- ◆ Marqueur précoce de modifications tissulaires
- ◆ Détermination de l'orientation des tissus

Mouvement brownien de l'eau



$$r^2 = 6 D t \quad (\text{Equation d'Einstein})$$

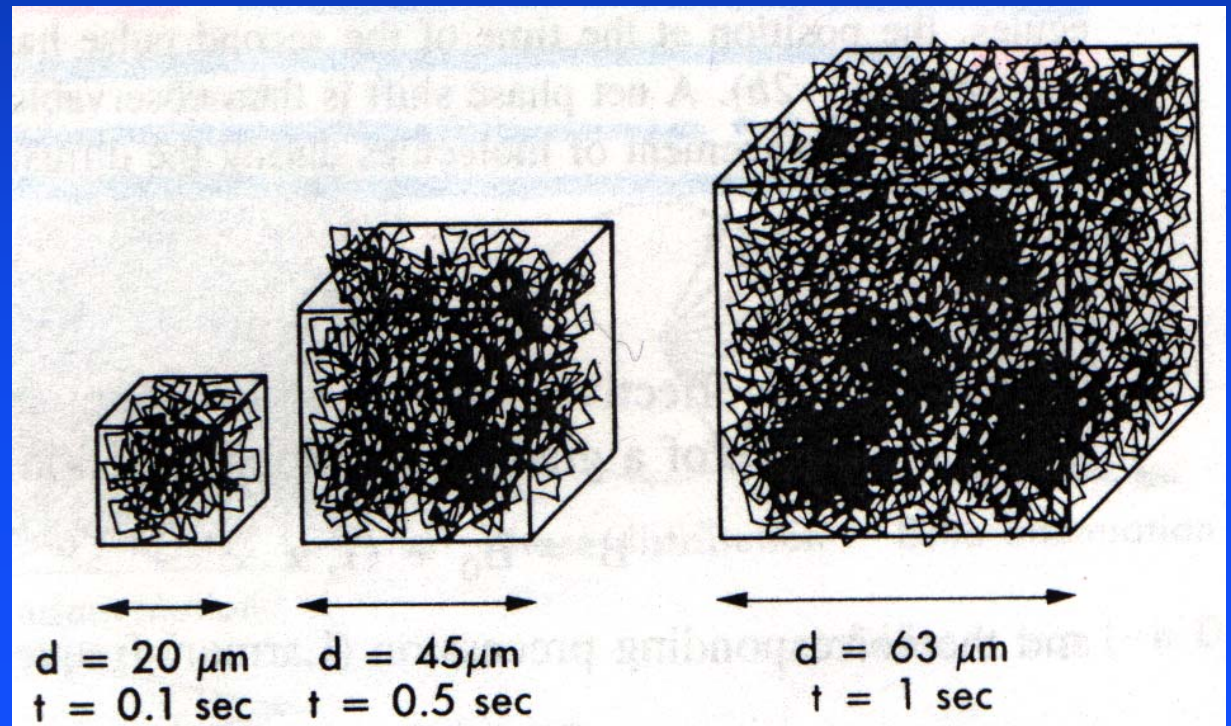
r = distance parcourue (en 3D)

D = coefficient de diffusion

= $2.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ pour H_2O (à 25°C)

t = temps

d = dév standard
du déplacement
de l'eau pendant
un temps ' t '



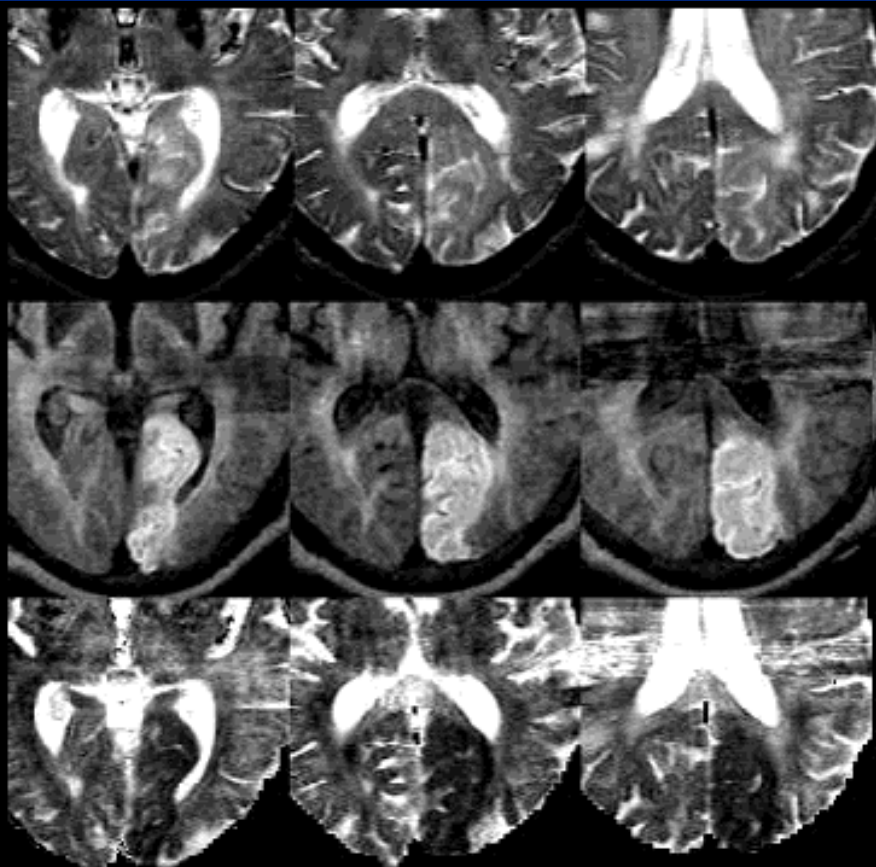
■ Modification précoce lors d'ischémie aiguë

Stroke
+ 6hours

T2-wt MRI

diffusion-
wt MRI

ADC maps



(Moseley ME et al.)

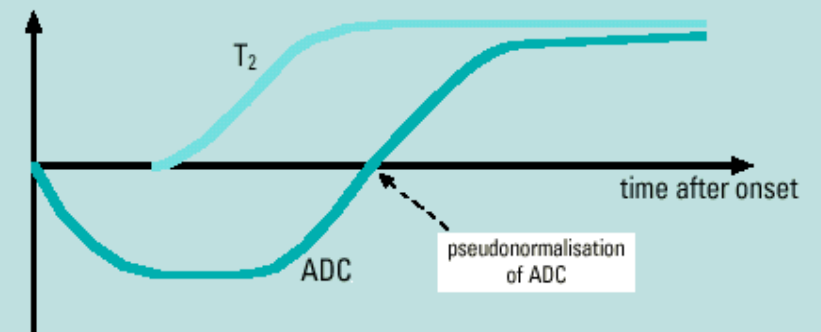
slice 1

slice 2

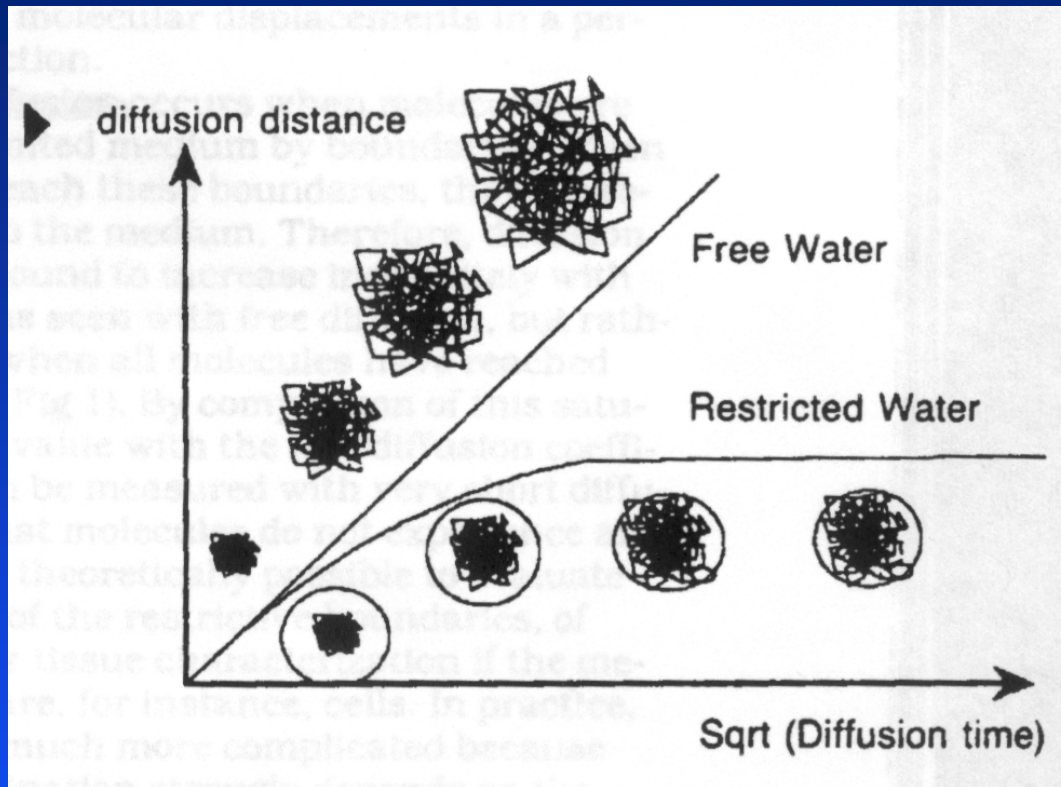
slice 3

Schematic time course

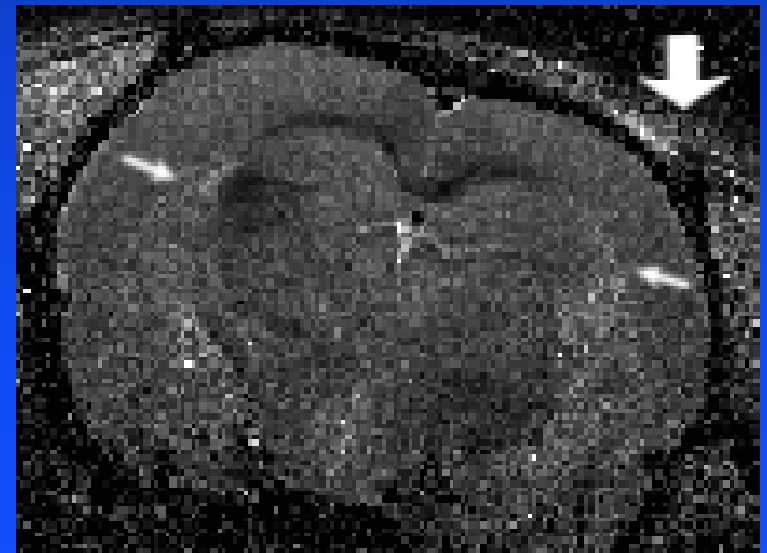
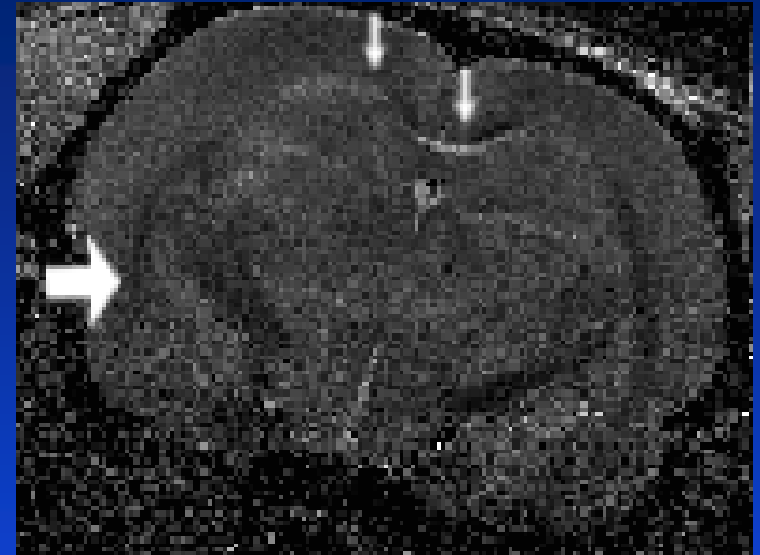
ADC and T_2 in stroke



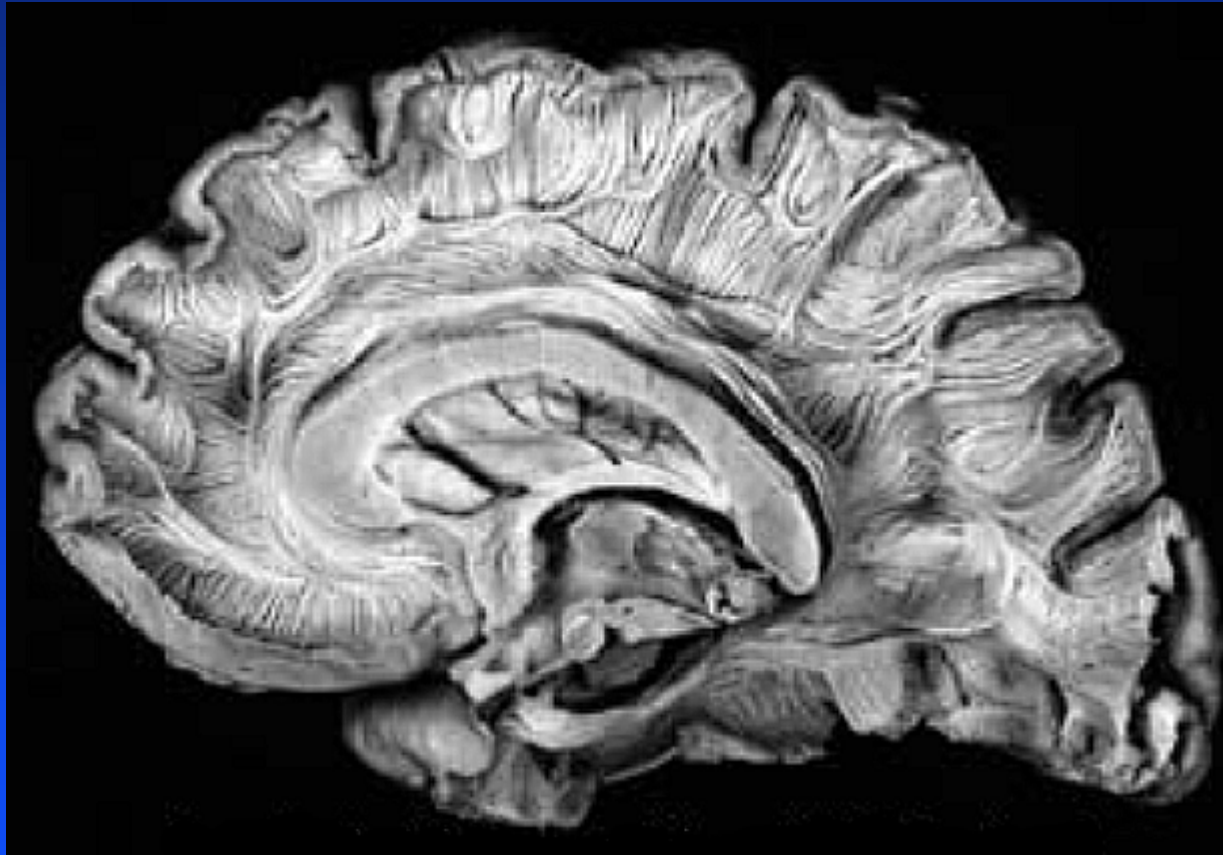
■ Mesure de l'anisotropie de la diffusion (DTI)



Anisotropie de la diffusion dans des tissus orientés



Visualisation de la substance blanche



Structure de la substance blanche sur une dissection

Traçage de voie nerveuse

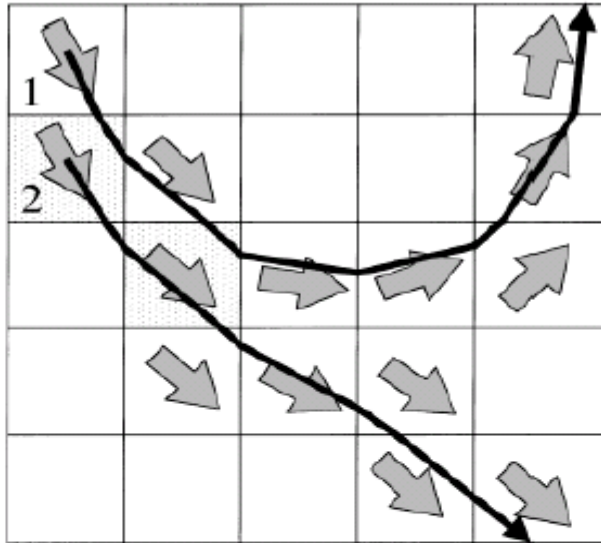
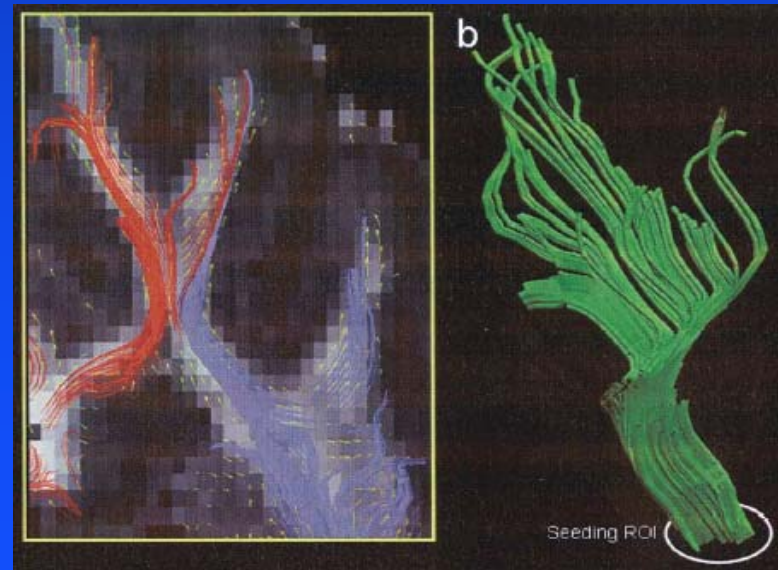


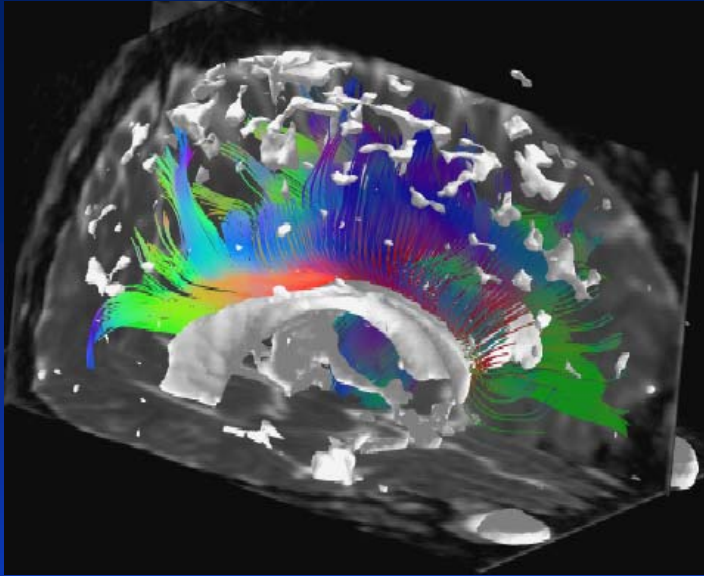
FIG. 1. A schematic diagram of the fiber tracking by the fiber assignment by continuous tracking (FACT) program. Short arrows represent vector directions of the largest principal axis. A tracking (a long arrow) is started from a center of a selected voxel and a line is propagated by observing the vector direction of each voxel. The voxels through which the line passes are connected. Examples of the tracking from voxels numbered 1 and 2 are shown. Note that the two trackings which lead to the labeling of two different fiber paths share the same voxels indicated by shading (for more detail, please see the Discussion section).

■ Méthodes de traçages de voies nerveuses

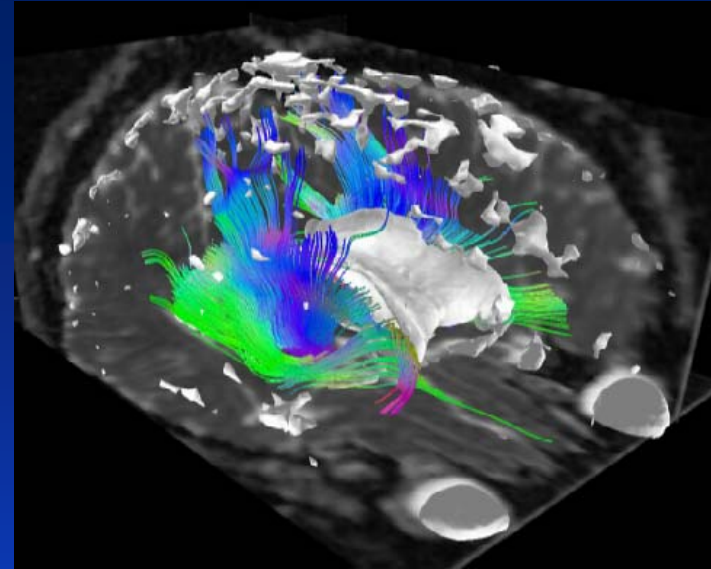
◆ Seeding Regions of Interest

- ☞ Données anatomiques
- ☞ Imagerie fonctionnelle

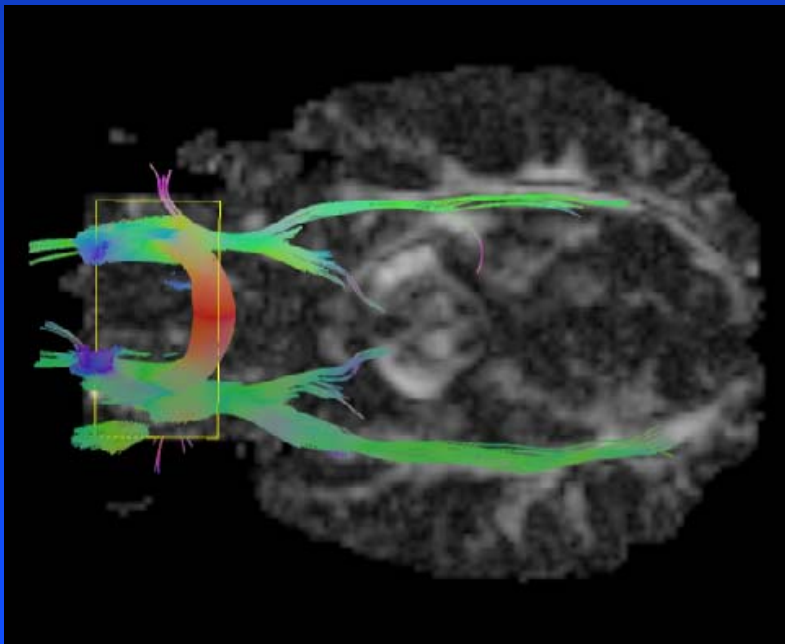




Corps calleux



Corona radiata

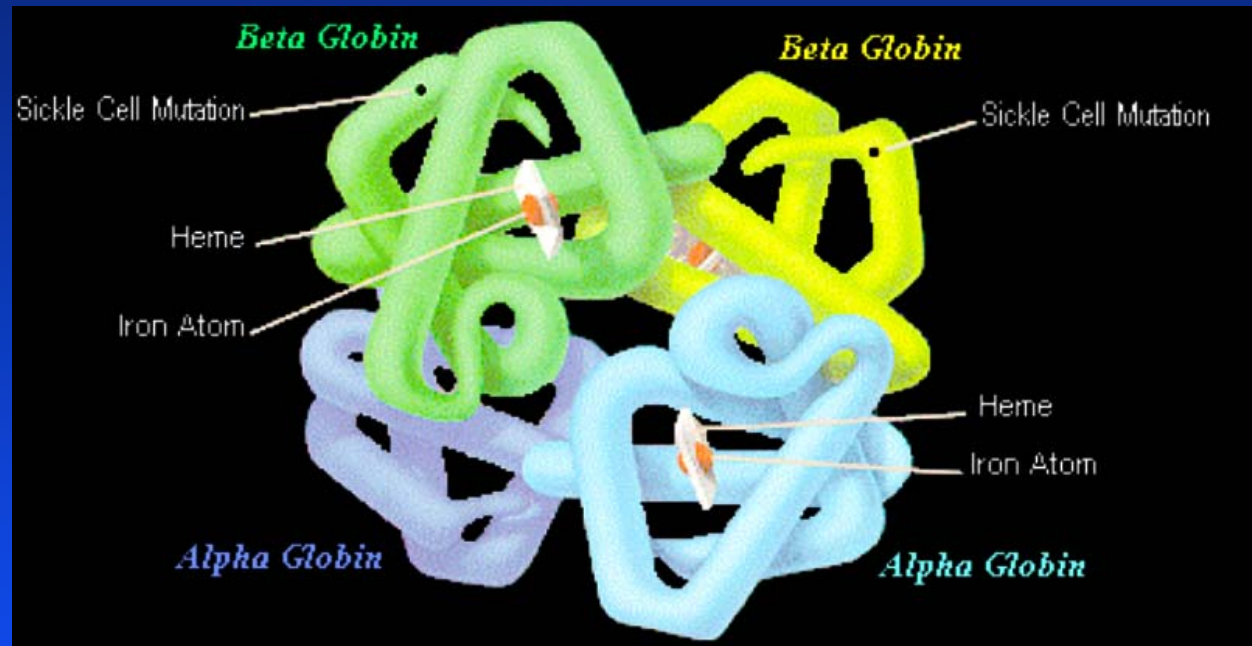


Tractus optique

Zhukov and Barr, "Oriented Tensor
Reconstruction: Tracing Neural Pathways
from Diffusion Tensor MRI" ; IEEE
Visualization 2002

IRM fonctionnelle

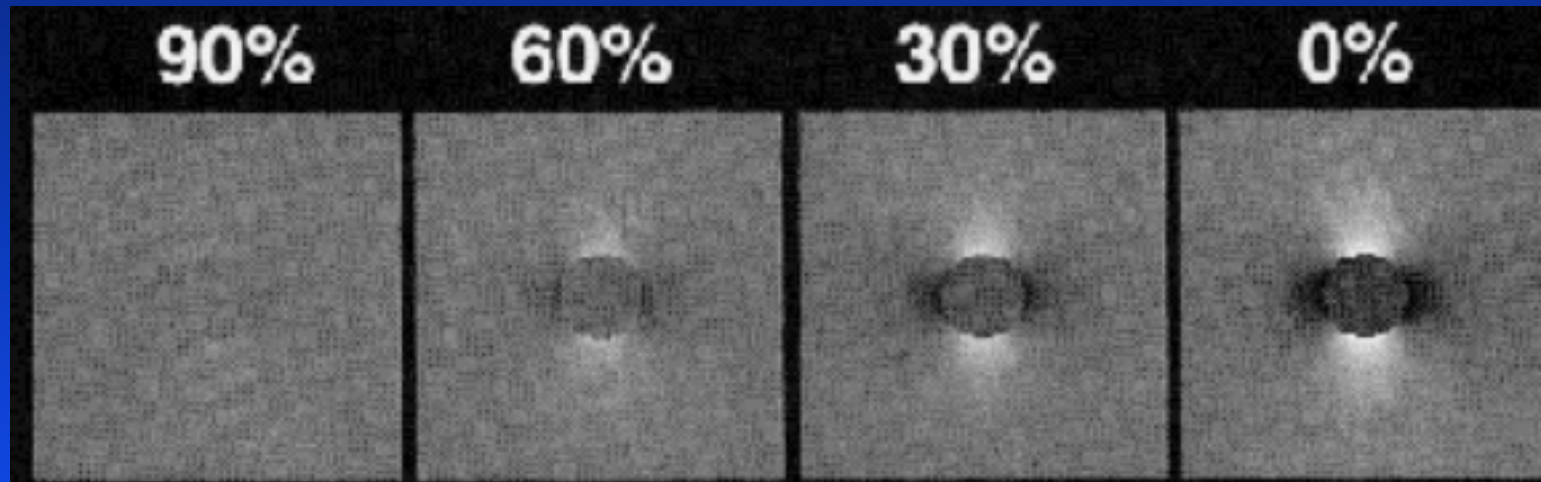
Hémoglobine



- oxy-Hb = diamagnétique → pas d'effet sur le signal IRM
- deoxy-Hb = paramagnétique → diminution du signal IRM

Effet de la concentration en oxy-Hb sur le signal RMN

Δ O₂ saturation



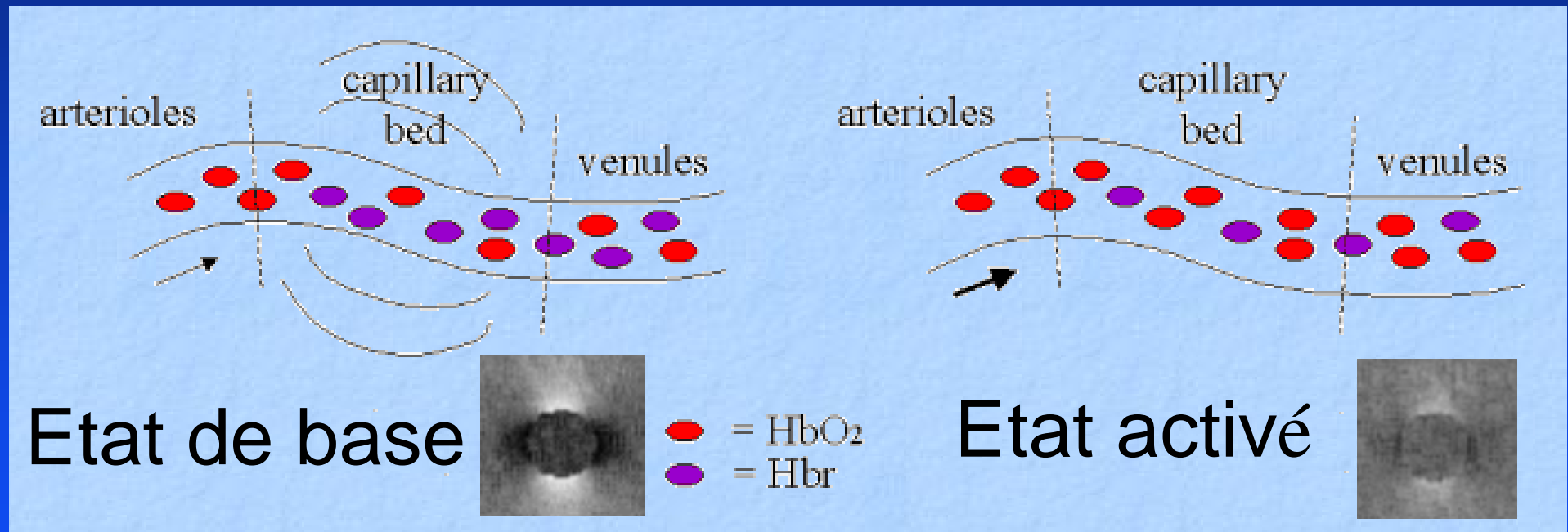
- oxy-Hb = diamagnétique → pas d'effet sur le signal IRM
- deoxy-Hb = paramagnétique → diminution du signal IRM

Bandettini and Wong, Int J Imaging Systems and Technology, 6, 133, (1995)

Signal BOLD

Blood Oxygen Level Dependent signal

↑ activité neuronale → ↑ flux sanguin → ↑ oxyhemoglobine → ↑ T2* → ↑ signal IRM

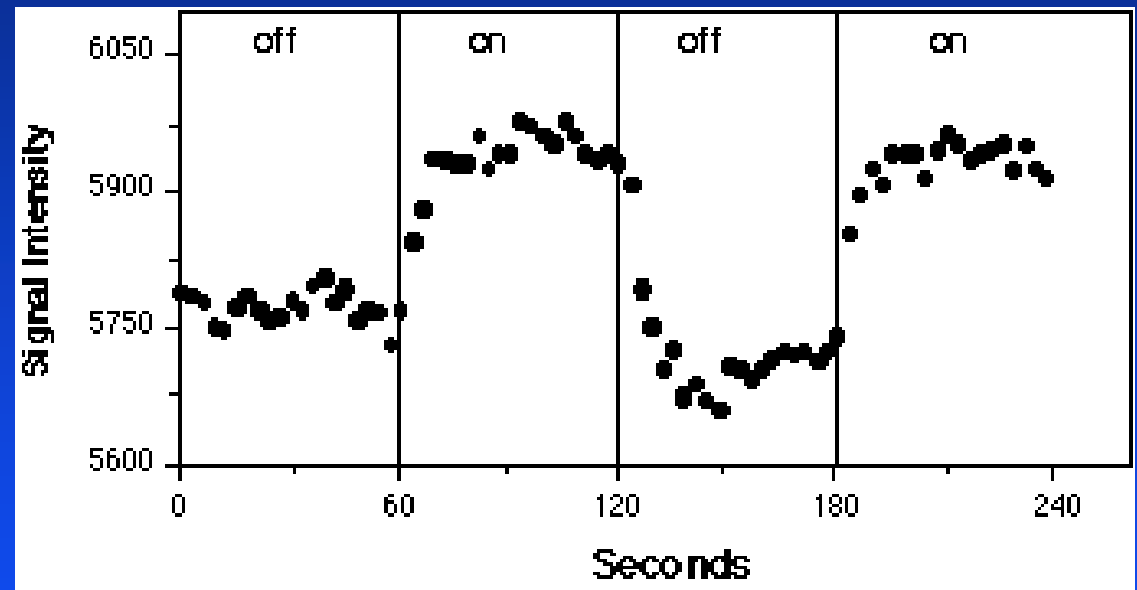
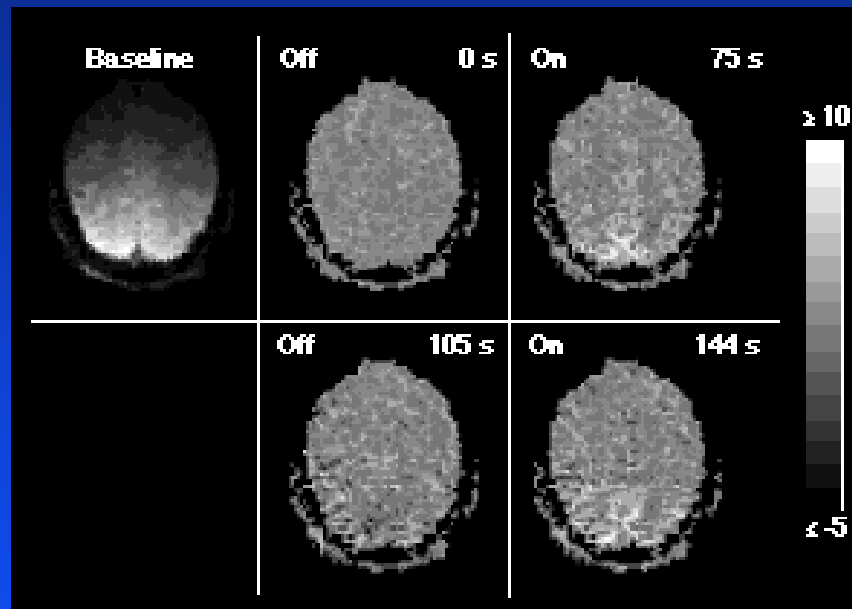
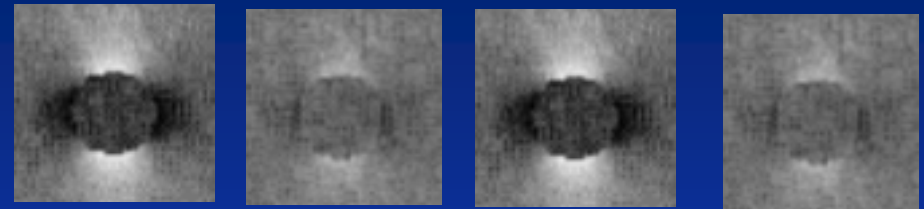


Signal IRM 'normal'

Signal IRM 'augmenté'

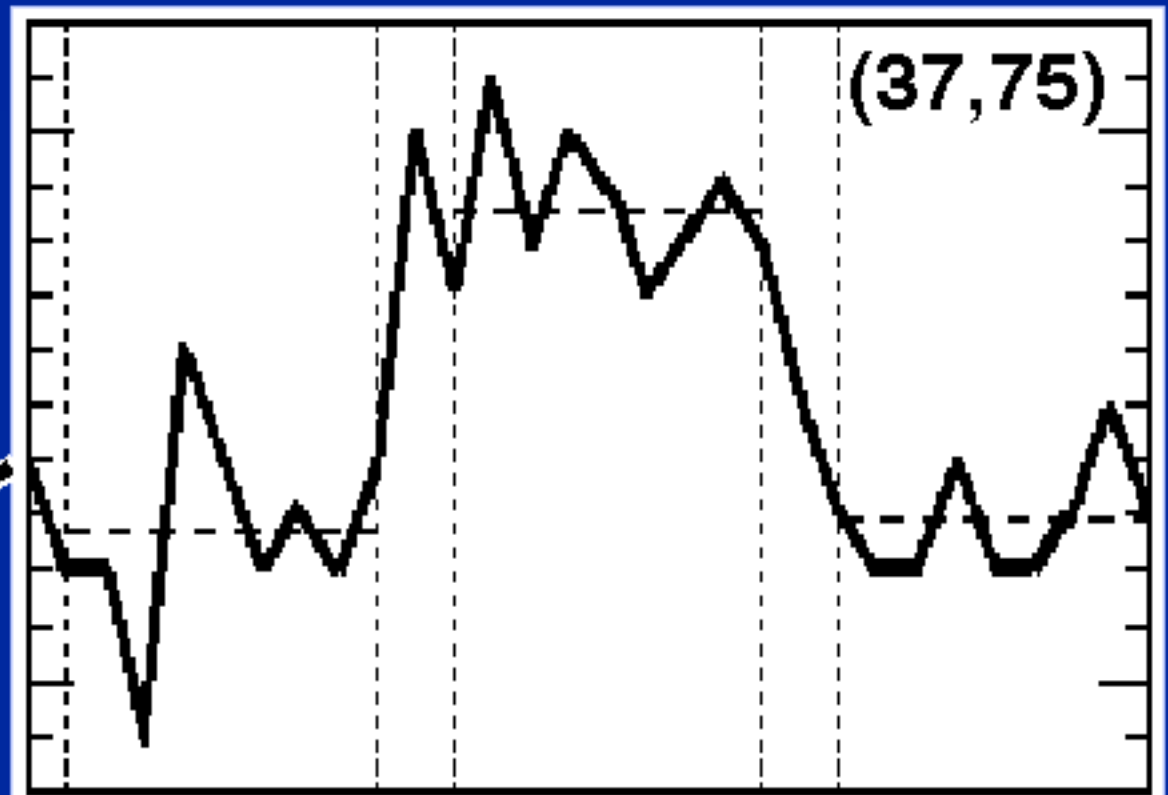
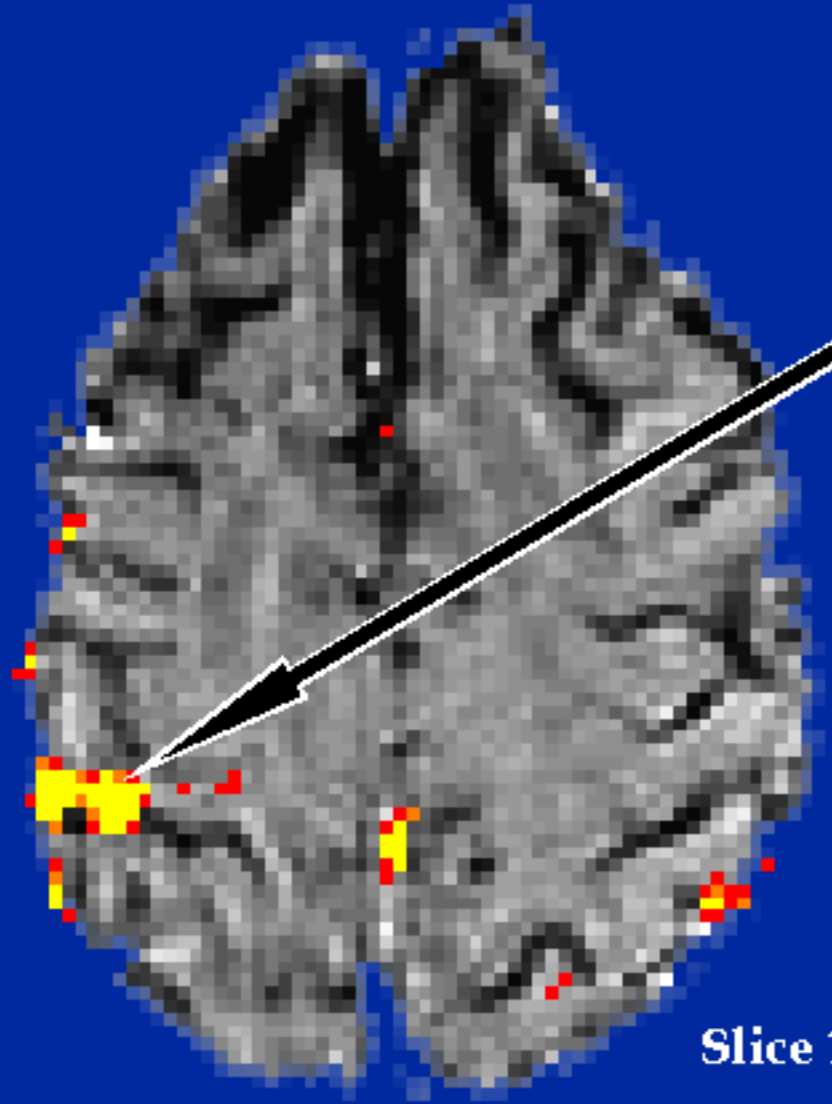
Source: http://www.fmrib.ox.ac.uk/fmri_intro/physiology.html

Exemple des premières images



Kwong K K et al., PNAS, 1992

Left Hand



BASELINE

STIMULATION

RECOVERY

Touch

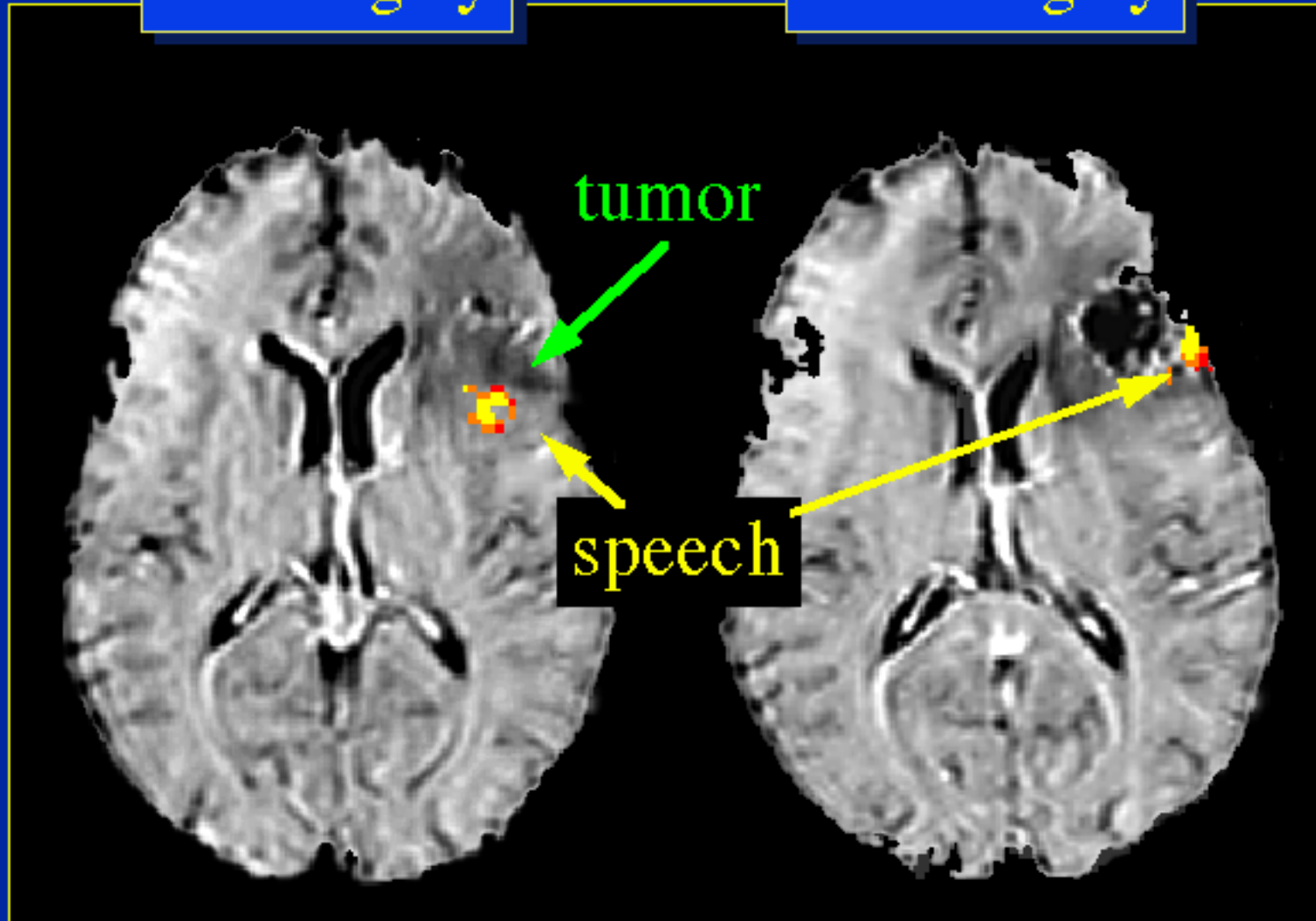
Slice 12

PN 5a JA

Application en chirurgie

Pre-Surgery

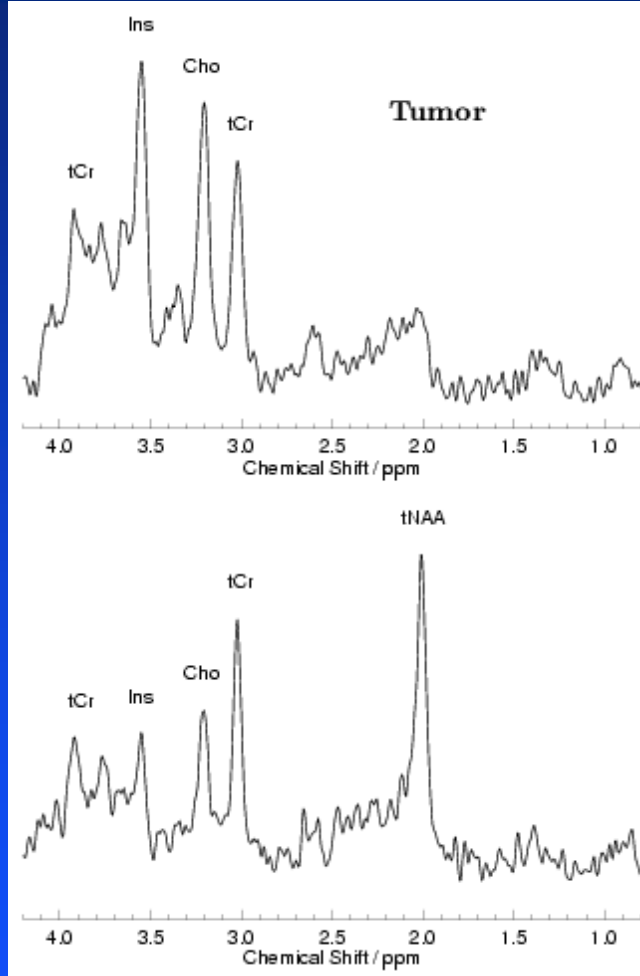
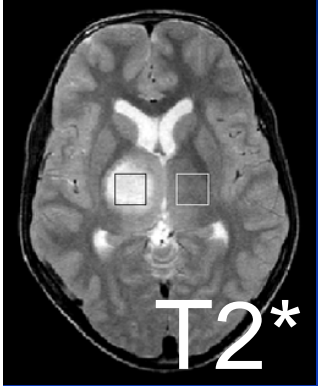
Post-Surgery



Applications cliniques de la spectroscopie

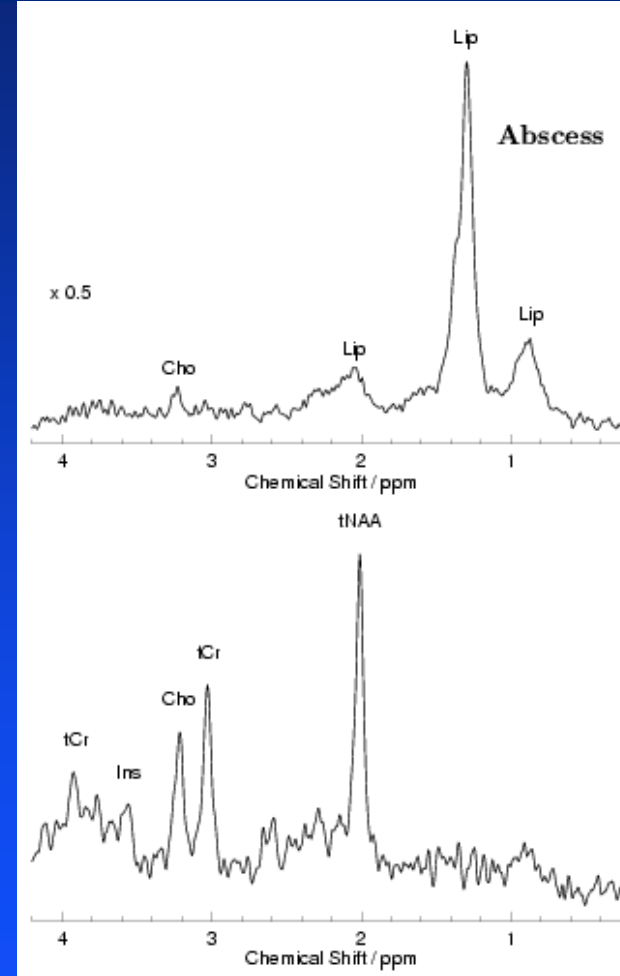
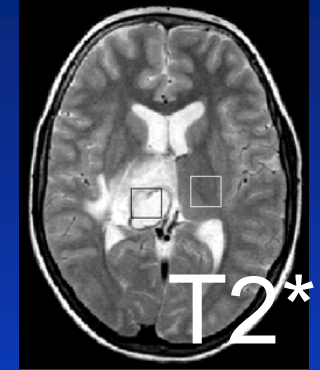
Ex de diagnostic différentiel de lésions cérébrales

Anaplastic Glioma III



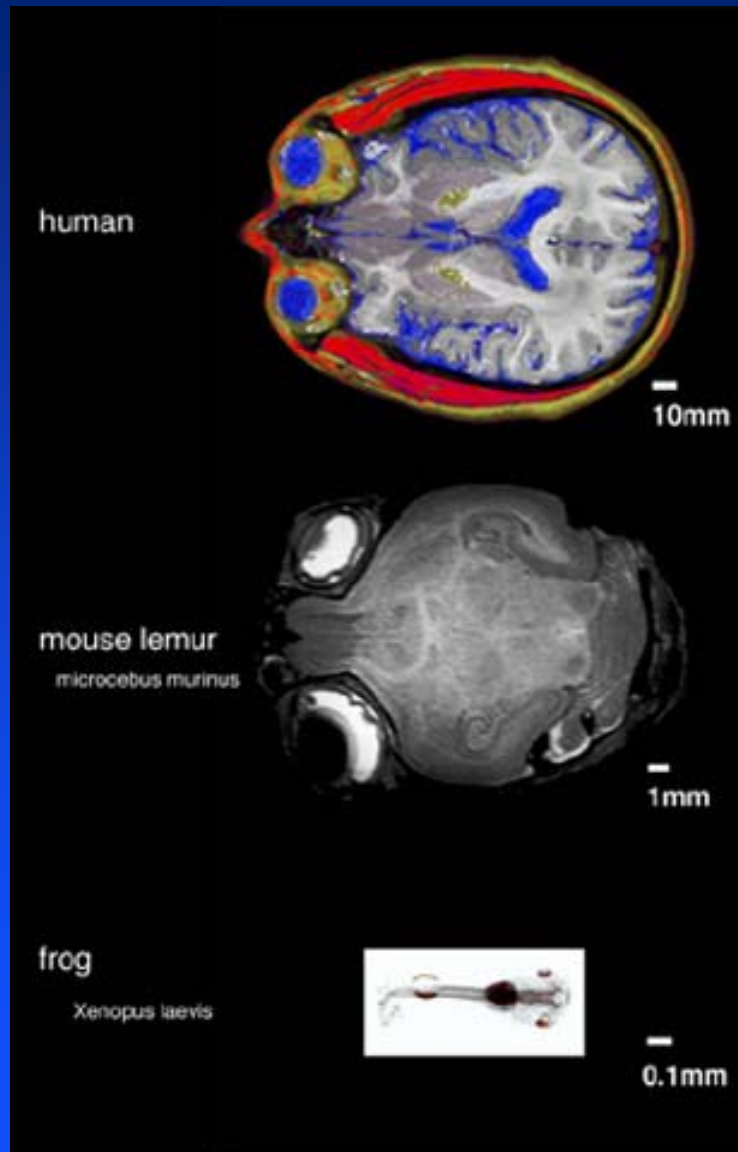
↑ Cho
↑ Ins
↓ NAA

Abcès



↑ Lip
↓ Tous les autres
métabolites

IRM du petit animal



Nécessité d'une
meilleure résolution

Source: R. E. Jacobs (Caltech)

Résolution = Champ de vue / Matrice

■ Homme

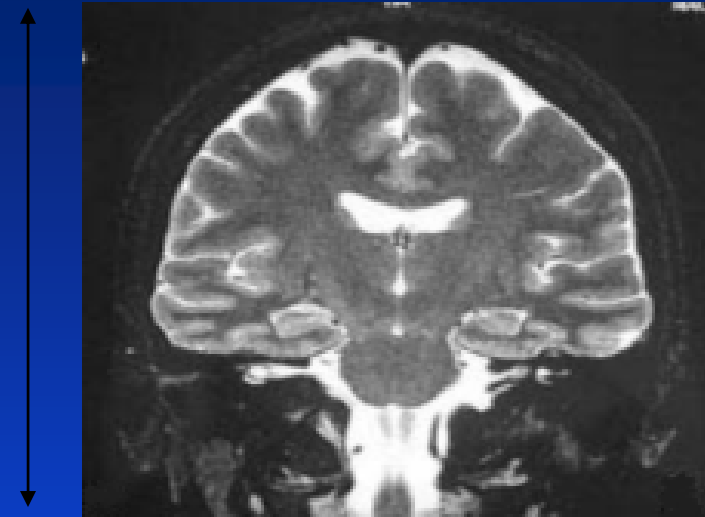
- ◆ $30 \text{ cm} / 128 = 2.34 \text{ mm}$
- ◆ $\text{Volume} = 12.8 \text{ mm}^3$

■ Souris

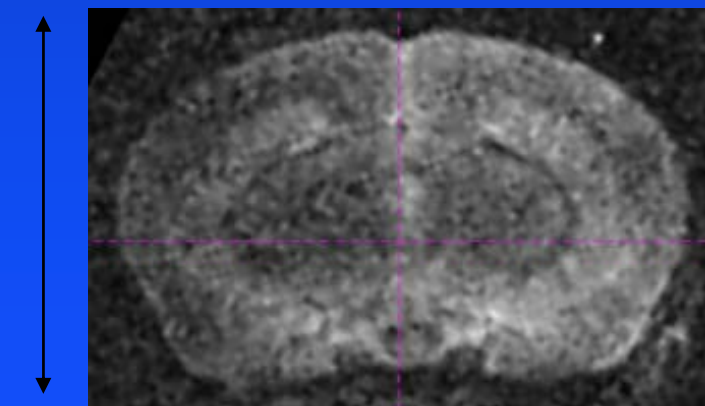
- ◆ $3 \text{ cm} / 128 = 234 \mu\text{m}$
- ◆ $\text{Volume} = 0.0128 \text{ mm}^3$

■ Facteur 1000 sur le volume

- ◆ Nombre réduit de protons dans un voxel
- ◆ Entraîne une perte de signal



Champ de vue (FOV) : 30 cm
Matrice : 128



Champ de vue (FOV) : 3 cm
Matrice : 128

Conséquences sur le signal sur bruit...

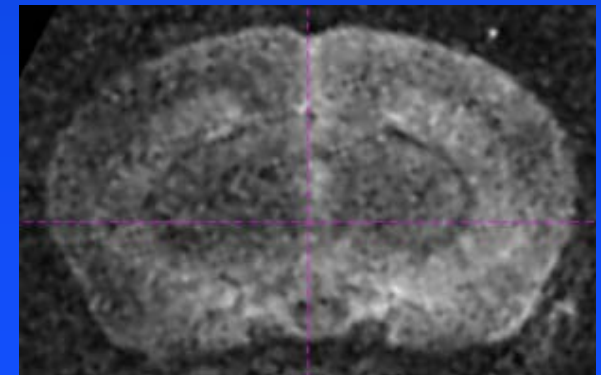
$$SNR = k \frac{\sqrt{N_m N_p N_s} \sqrt{N_a} V}{\sqrt{BW}} (1 - e^{-TR/T1}) e^{-TE/T2}$$

Constant depending on field strength and physical constants

Scan parameters

Imaging and sample dependent parameters

Facteur 1000 sur le SNR



Relation SNR et temps d'acquisition

$$\text{SNR} = k \frac{\sqrt{N_m N_p N_s} \sqrt{N_a} V}{\sqrt{\text{BW}}} (1 - e^{-\text{TR}/T_1}) e^{-\text{TE}/T_2}$$

Constant depending on field strength and physical constants

Scan parameters

Imaging and sample dependent parameters

Temps d'acquisition = TR x Np x Ns x **Na**

- Si Na passe de 1 à $1000^2 = 1 \text{ E}6$
- Facteur 1 E^6 sur le temps d'acquisition
 - ◆ Homme : 10 min
 - ◆ Souris : 16 666 heures = 694 jours

Challenge de l'IRM du petit animal

- Diminuer la résolution
 - ◆ Entraîne une perte de signal
- Optimiser le contraste
 - ◆ Entraîne souvent une perte de signal
- Garder suffisamment de signal
 - ◆ Champ magnétique plus élevé
 - ◆ Sondes optimisées
 - ◆ Accumulation plus longue
 - ◆ Stratégies d'imageries 'rapides'
- Garder un temps d'imagerie raisonnable

MAIS !

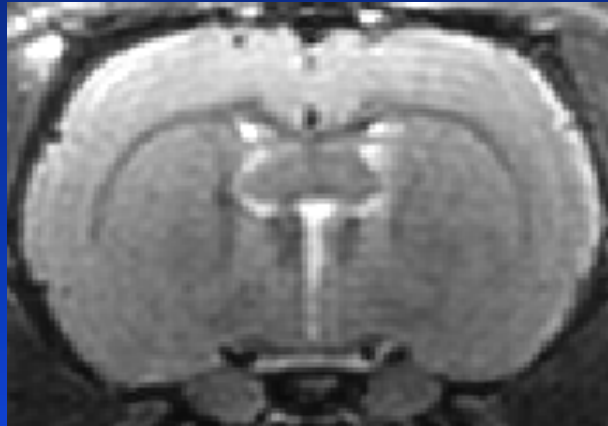
**Possibilité de voir des structures plus
petites que chez l'homme**

Résolution chez l'Homme ~ $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$

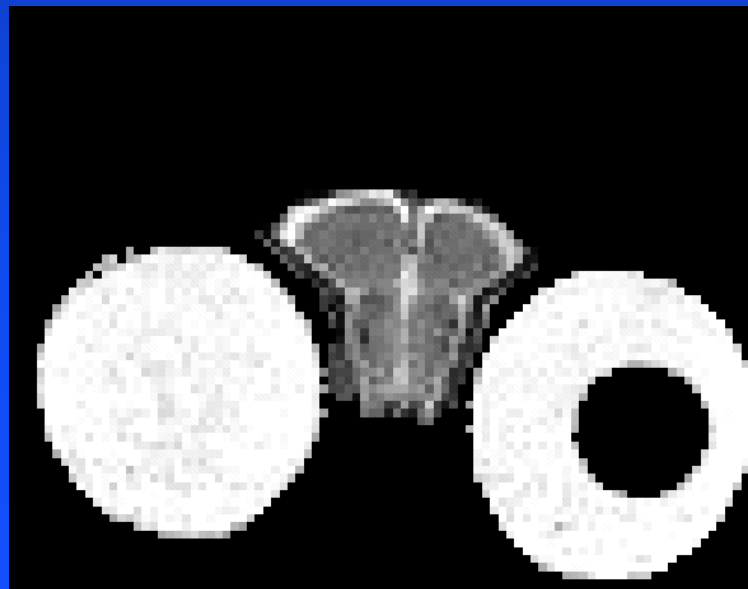
Résolution chez l'Animal ~ $0,1 \times 0,1 \times 0,1 \text{ mm}^3$

Exemples d'applications

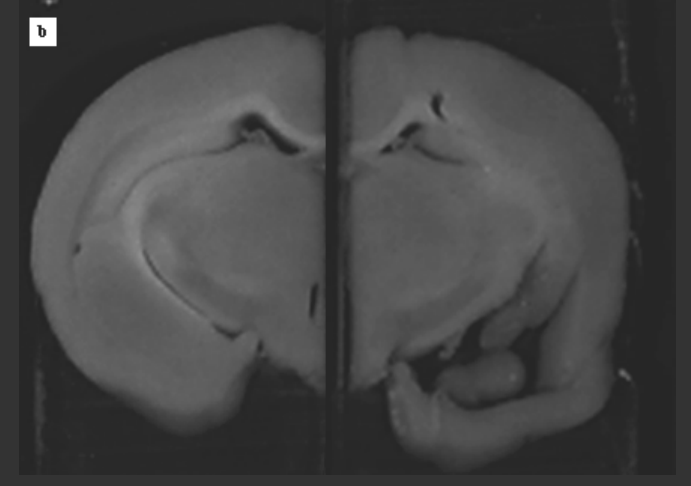
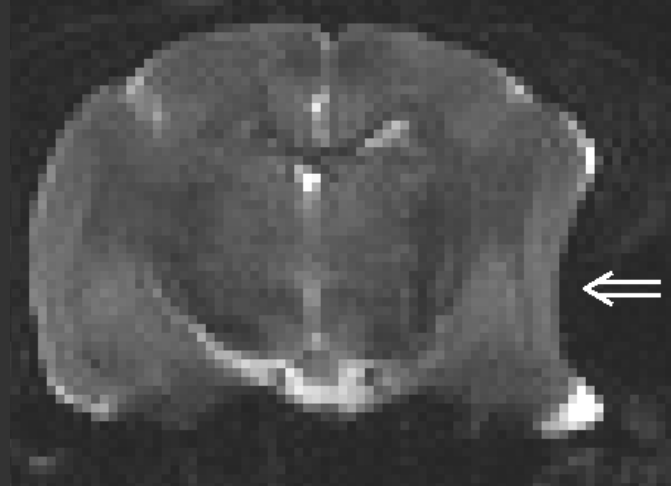
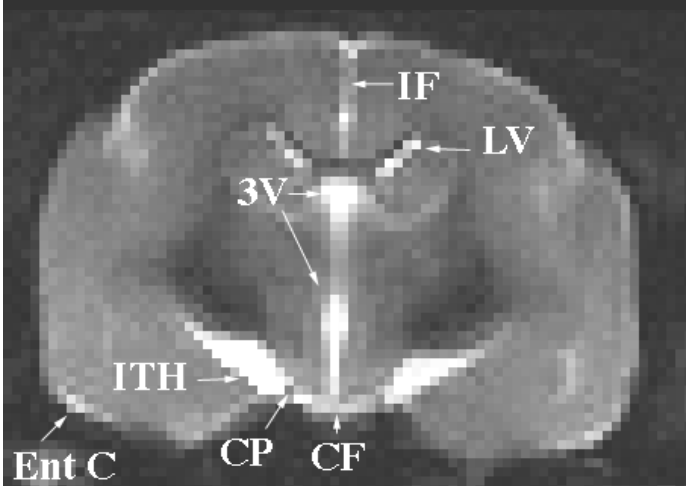
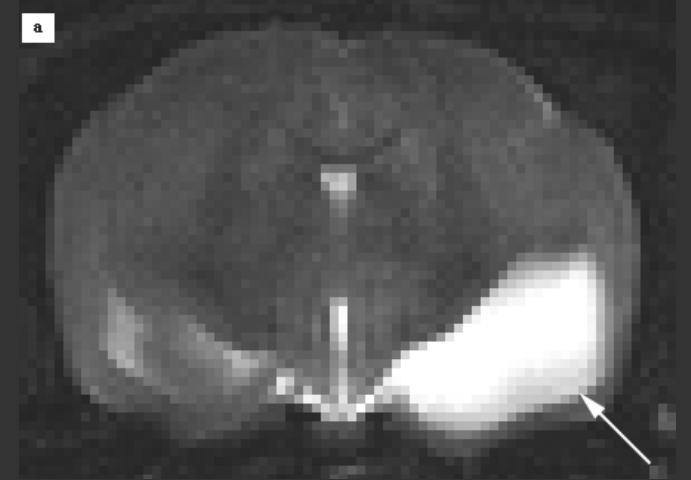
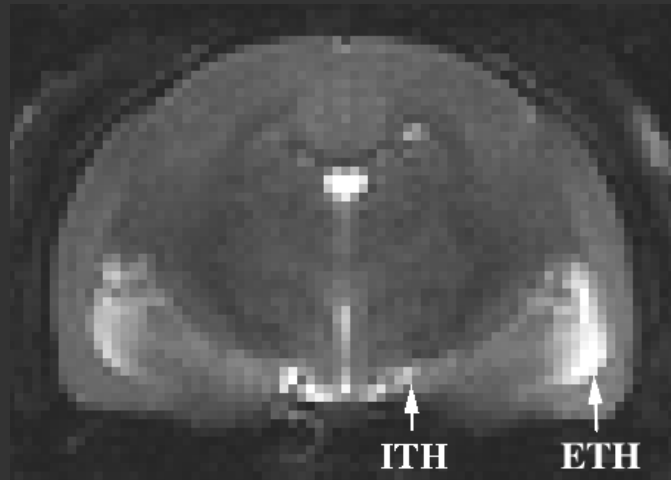
Cerveau de rats / souris



Cerveau de Microcèbe



Lésions cérébrales chez le Microcèbe

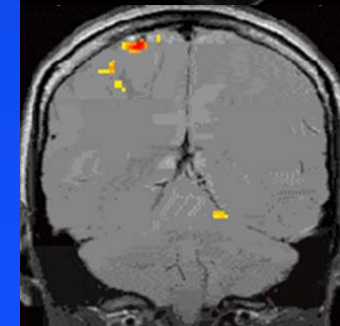
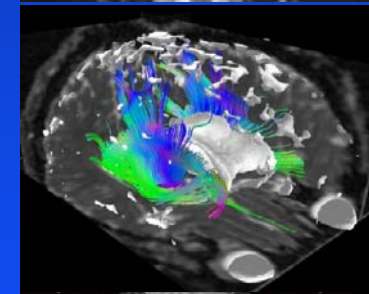
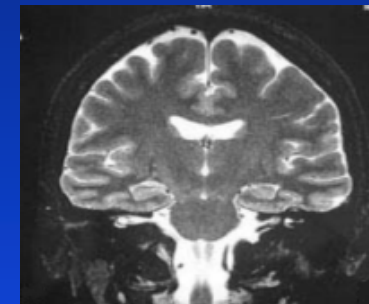
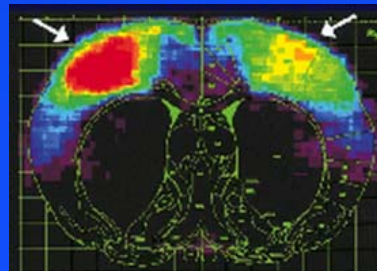
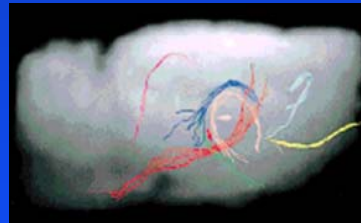
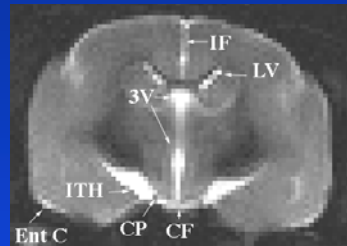


De la recherche fondamentale à la thérapie

Compréhension
de mécanisme

Médecine
Translationnelle
- *Modèles animaux*
- *Biomarqueurs*

Recherche
Clinique



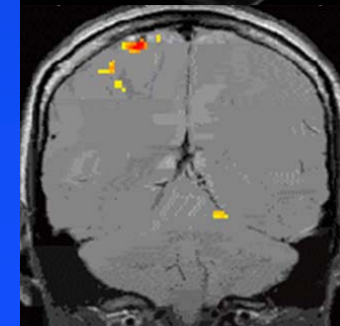
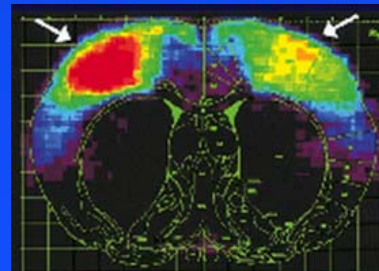
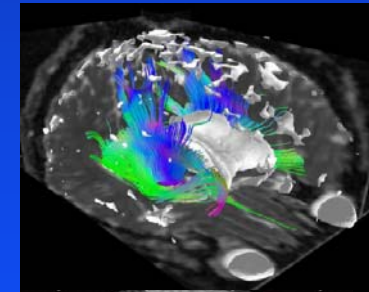
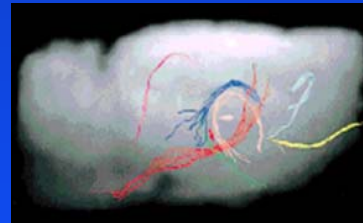
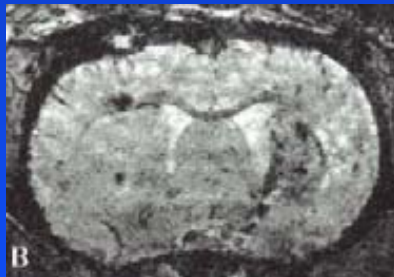
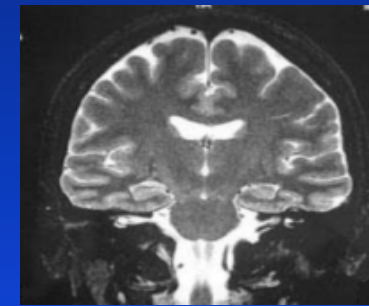
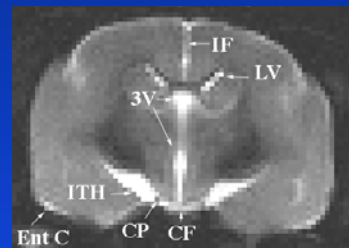
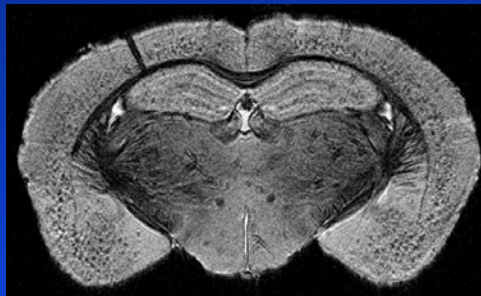
Imagerie Microscopique

De la recherche fondamentale à la thérapie

Compréhension
de mécanisme

Médecine
Translationnelle
- *Modèles animaux*
- *Biomarqueurs*

Recherche
Clinique



Imagerie embryonnaire



Evite de 'couper' l'embryon pour l'histologie

Imagerie post mortem

Mouse Embryo

13.5 days post-conception

Sagittal slices

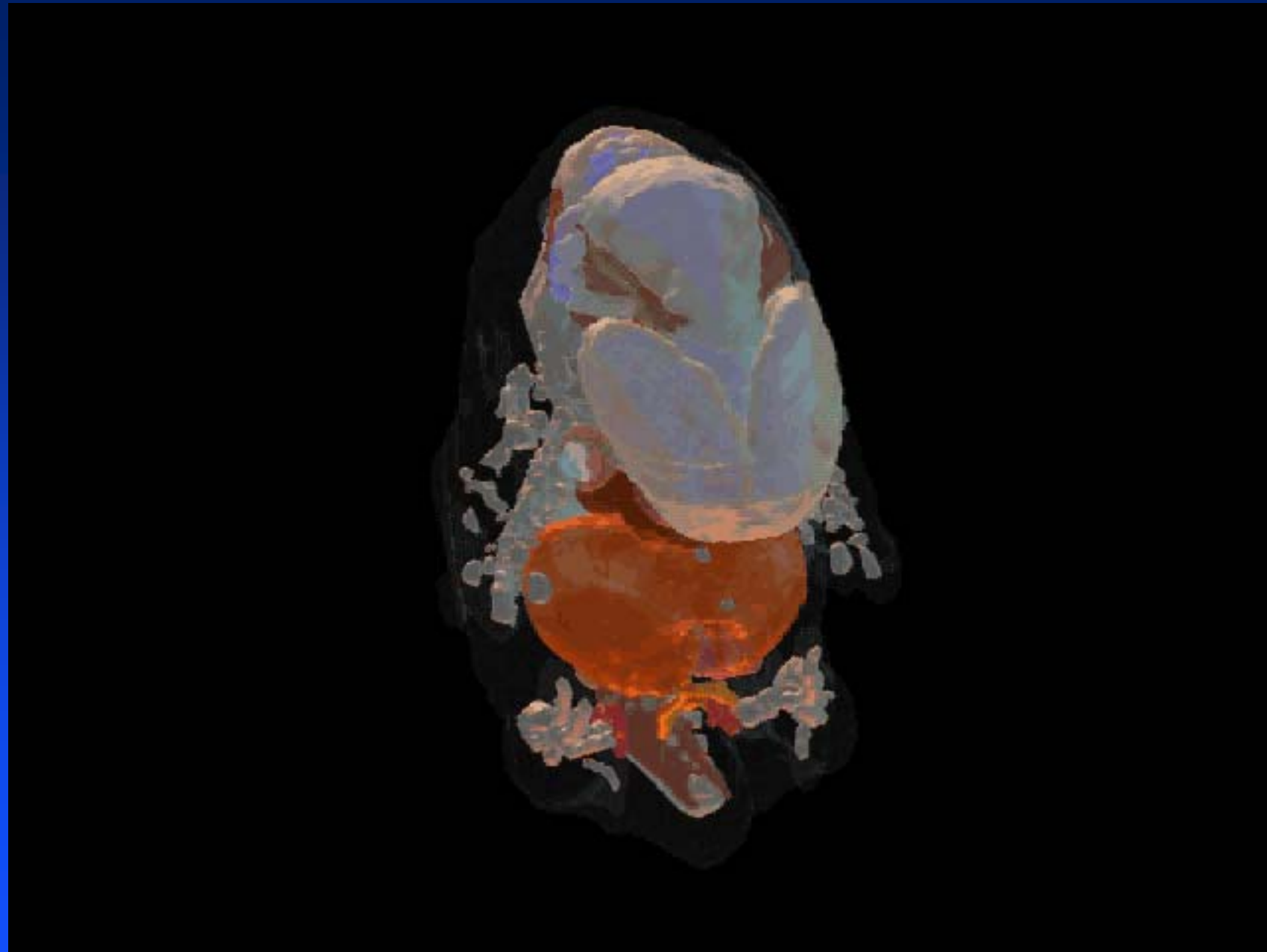
Left-right views

Marc Dhenain

Russell E. Jacobs

Caltech

<http://www.mouseatlas.caltech.edu>



Dhenain et al, Dev Biol. 232, 458-470, 2001

Imagerie Cellulaire et Moléculaire

■ Objectifs

- ◆ Visualiser spécifiquement des événements clés en biologie

■ Processus biologiques

- ◆ Angiogenèse, apoptose, inflammation

■ Thérapie de réparation cellulaire

- ◆ Via la visualisation des cellules souches

■ Imagerie moléculaire

- ◆ Expression des gènes, thérapie génique...

■ Imagerie du fonctionnement cellulaire

- ◆ Activité synaptique, modification de ph...

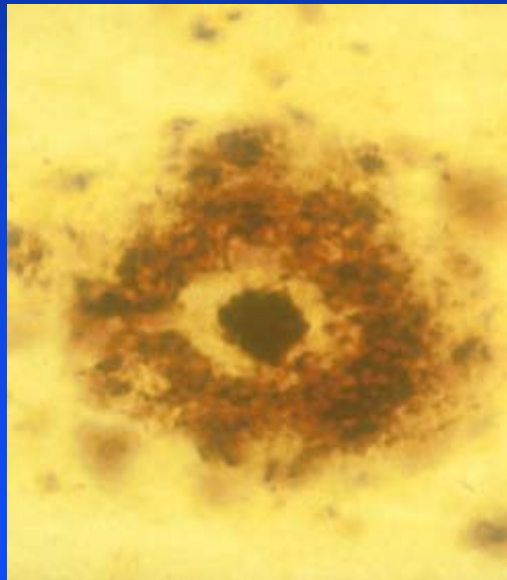
Méthodes

- Imagerie microscopique
 - ◆ Visualisation de toutes petites structures
- Possibilité de visualiser les structures d'intérêt
 - ◆ Contraste naturel ?
 - ◆ Utilisation d'agents de contrastes spécifiques
 - ◆ Sensibilité ?

Stratégies pour visualiser des petites structures

Exemple de la détection des plaques séniles

Plaque sénile : Lésion de la maladie d'Alzheimer



Dépôts extra-cellulaires de peptides amyloïdes

Taille : 20 à 100 μm

Imagerie ultra-haute résolution

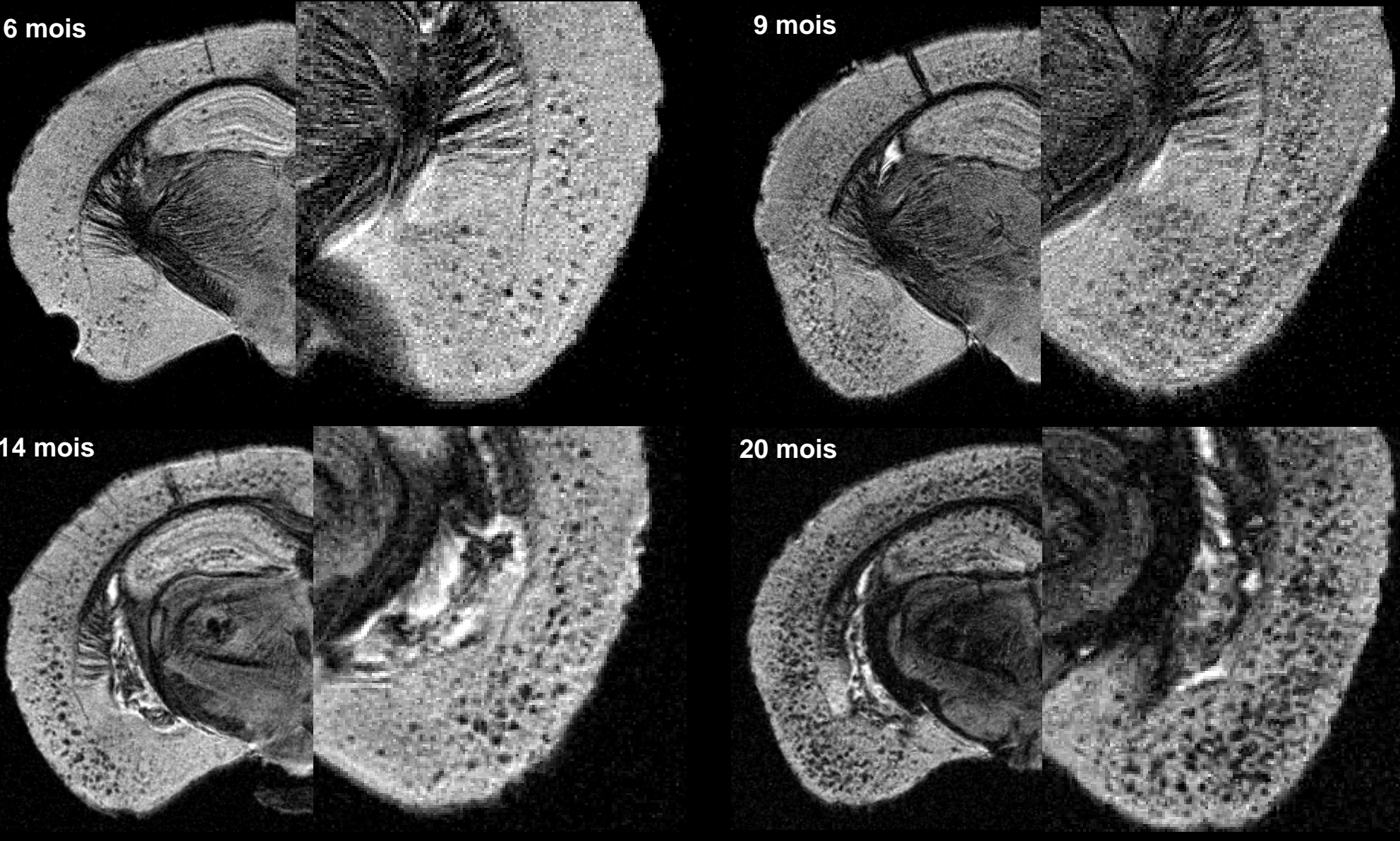
Détection des plaques amyloïdes par IRM

6 mois

9 mois

14 mois

20 mois



Imagerie ultra-haute résolution

Détection des plaques amyloïdes par IRM

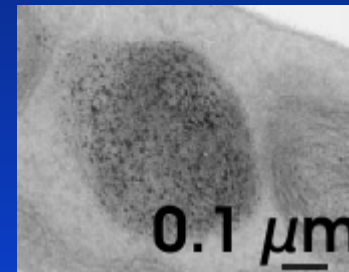
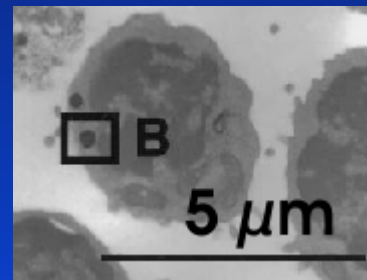


Visualisation de cellules

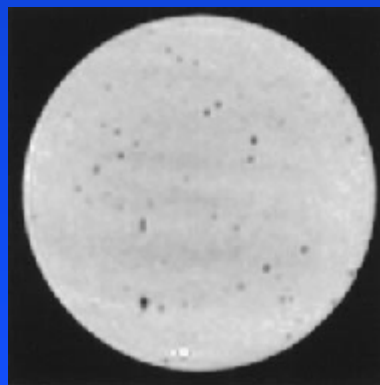
- Injection d'agent de contraste
- Injection de cellules marquées par des agents de contraste
 - ◆ Optimisation des protocoles de 'marquage' des cellules
 - ☞ Internalisation spontanée des agents de contrastes
 - ☞ Utilisation d'agent de lipofection (FuGENE)
 - ☞ Utilisation de magneto-dendrimères
 - ☞ Couplage à un peptide translocateur (TAT)
 - ☞ Enrichissement des cellules en récepteur (recept. transferrine)
- Exemples d'applications donnés au fur et à mesure...

Internalisation spontanée d'agent de contraste

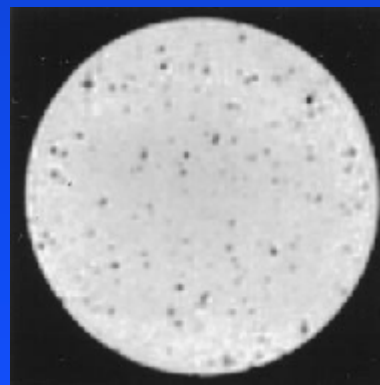
Lymphocyte T + SPIO (Particules de Fer)



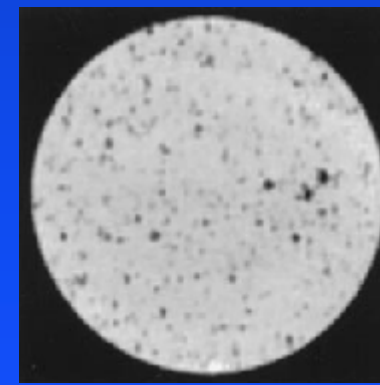
IRM pondérée T2*



0.25 10⁶



1 10⁶



2 10⁶

Dodd, Bioph J.
1999

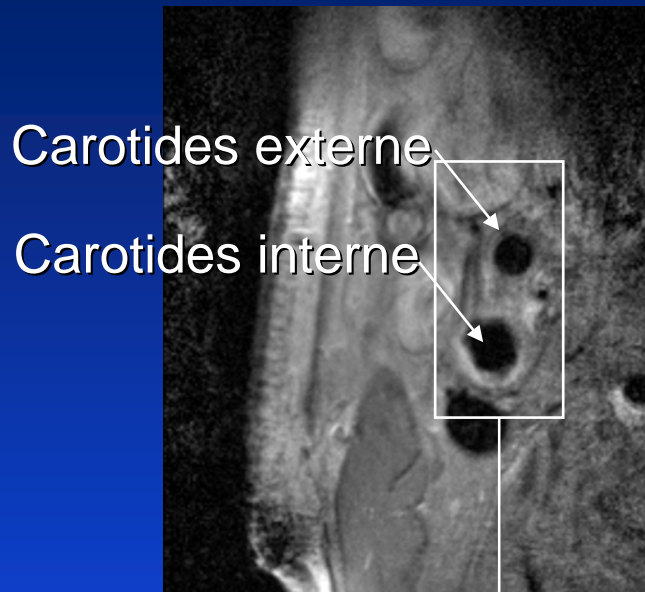
Cell T/ml

Imagerie des plaques d'athérosclérose

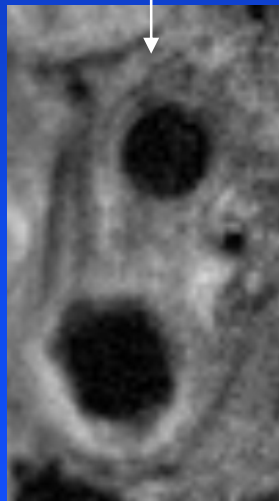


Vulnérabilité des plaques associées à leur contenu en Macrophages et à une augmentation de leur perméabilité

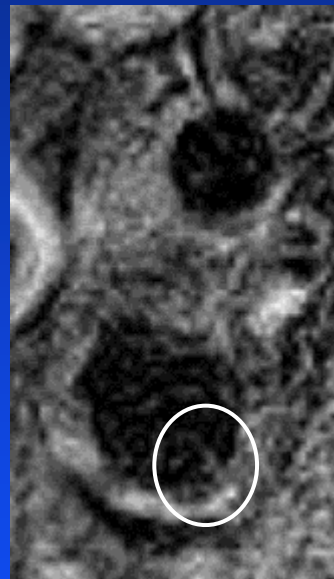
Détection des macrophages (USPIO)



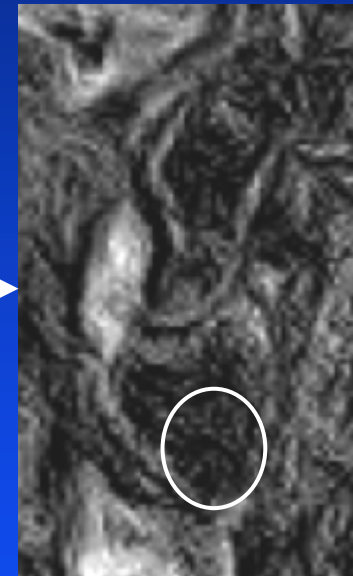
Pondération
proton



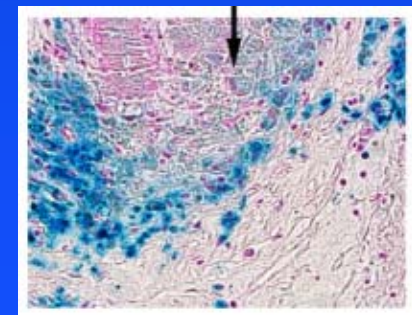
Pondération T2*



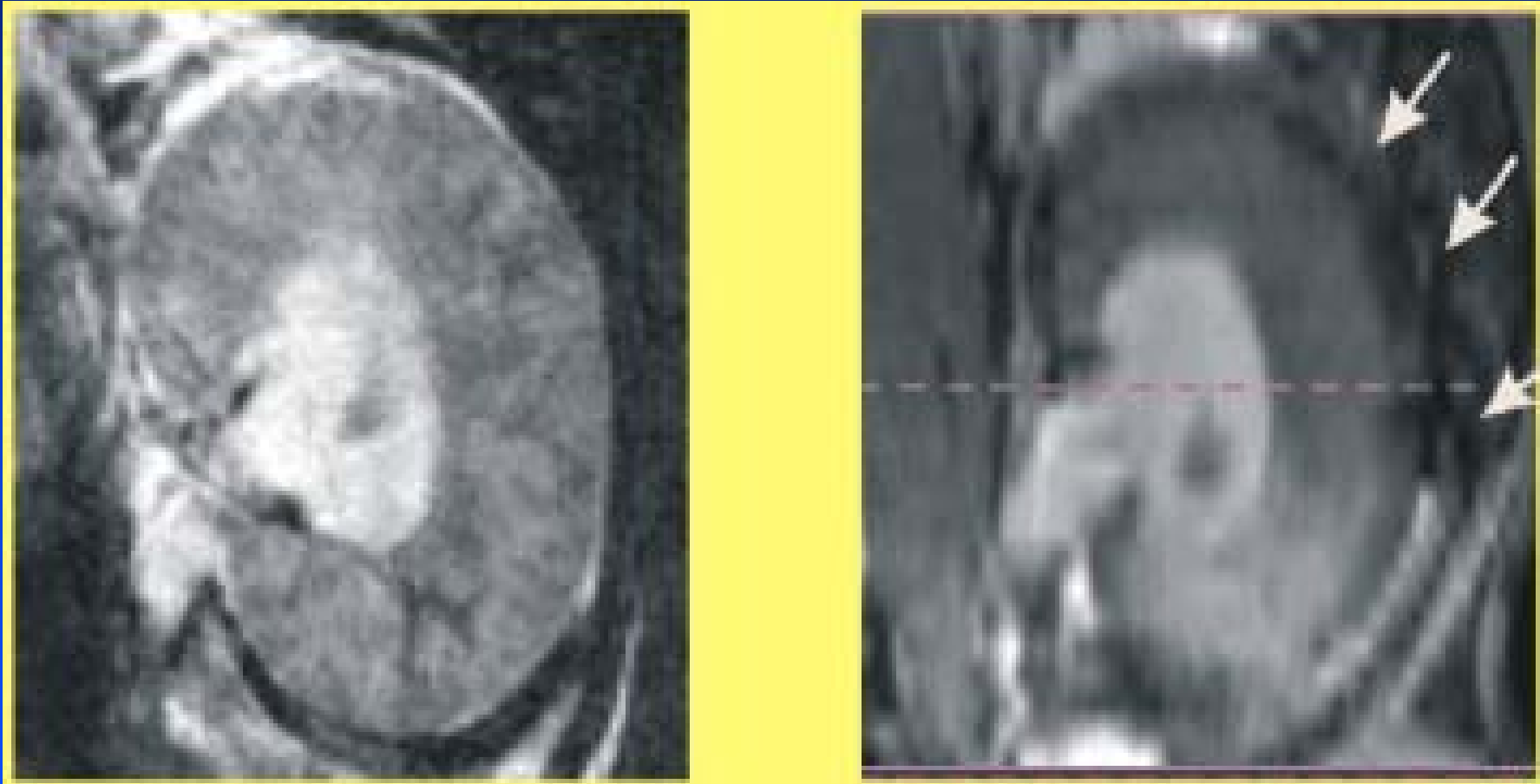
USPIO
+24 h



CD68 (macrophages) – rouge
Perls (USPIO) - bleu



Application : détection précoce du rejet de greffes

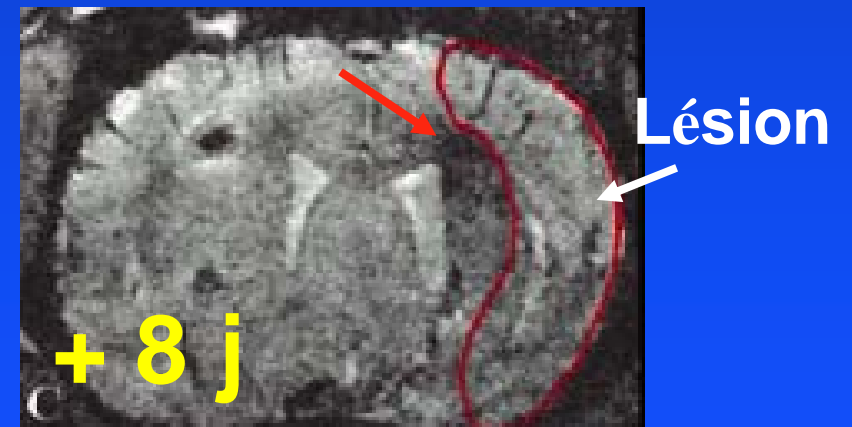
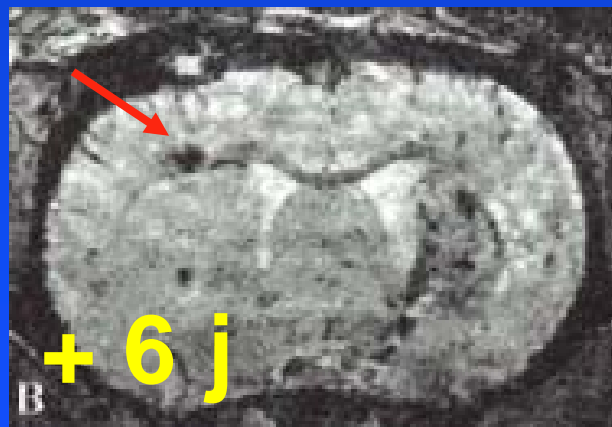
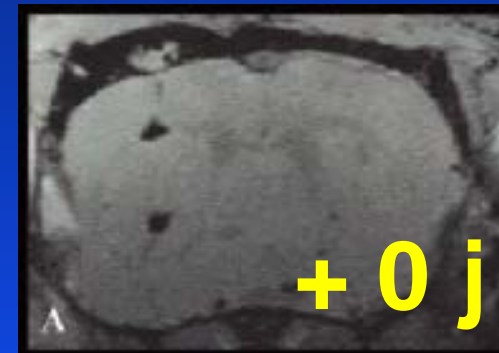


Yang, D., ... and Ho, C., "USPIO-Enhanced Dynamic MRI: Evaluation of Normal and Transplanted Rat Kidneys", Magn. Reson. Med. 46, 1152-1163 (2001).

Optimisation du marquage par agent de lipofection (FuGENE) Application à la visualisation de la migration de cellules souches

USPIO + Fugene + cellules souches embryonnaires

Rat modèle
d'Accident Vasculaire
Cérébral



M Hoehn, PNAS, 2002

Optimisation du marquage par l'utilisation de 'magneto-dendrimères'



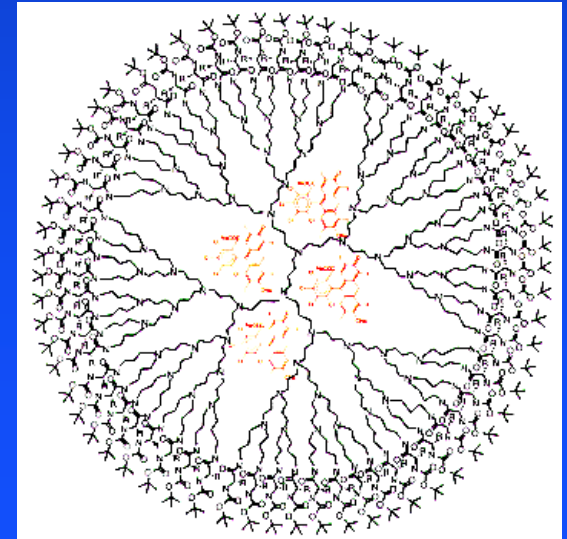
Génération

0

1

3

5



Application

Visualisation de cellules souches (cerveau)

- Modèle rat de démyélinisation (cérébrale)
- Cellules souches progénitrices d'oligodendroglie
 - ◆ Marquage des cellules par les magnétodendrimères
- Injection dans les ventricules cérébraux



T2*w



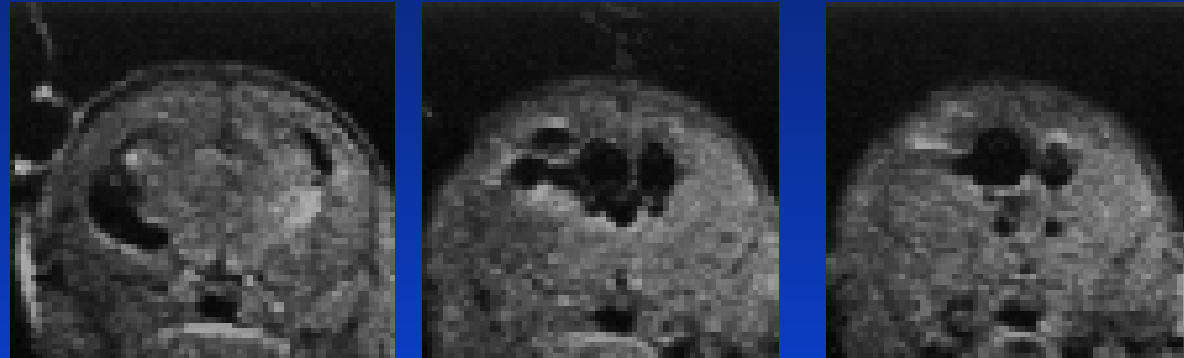
X-gal

J W M Bulte,
Nature Biotech,
2001

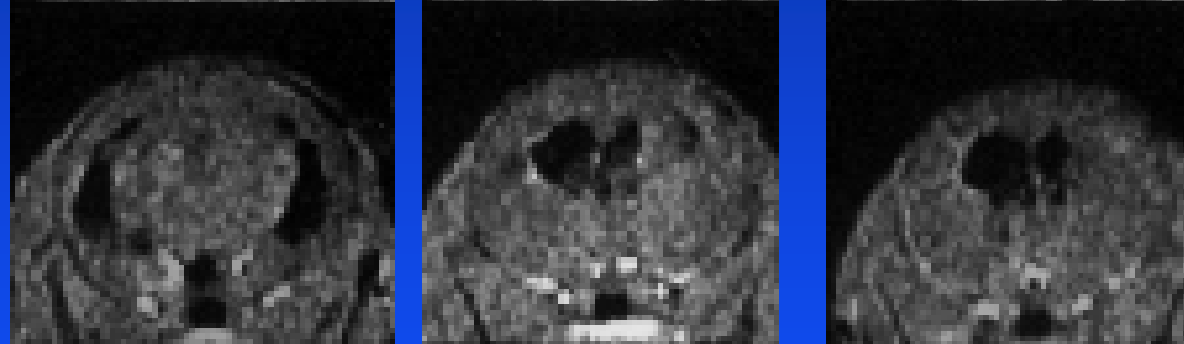
Suivi longitudinal

Migration des cellules souches dans le parenchyme cérébral

+ 18 jours



+ 25 jours



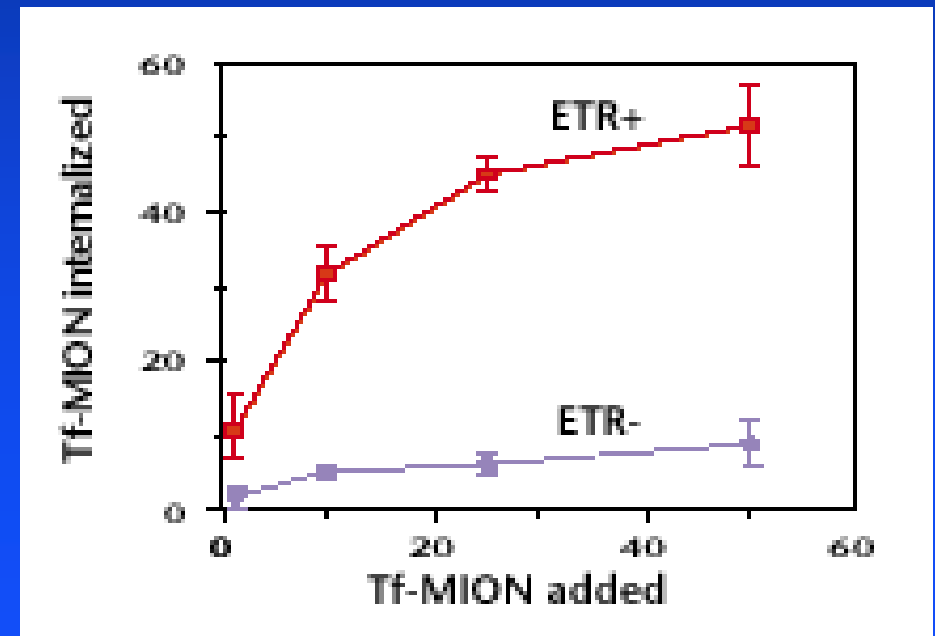
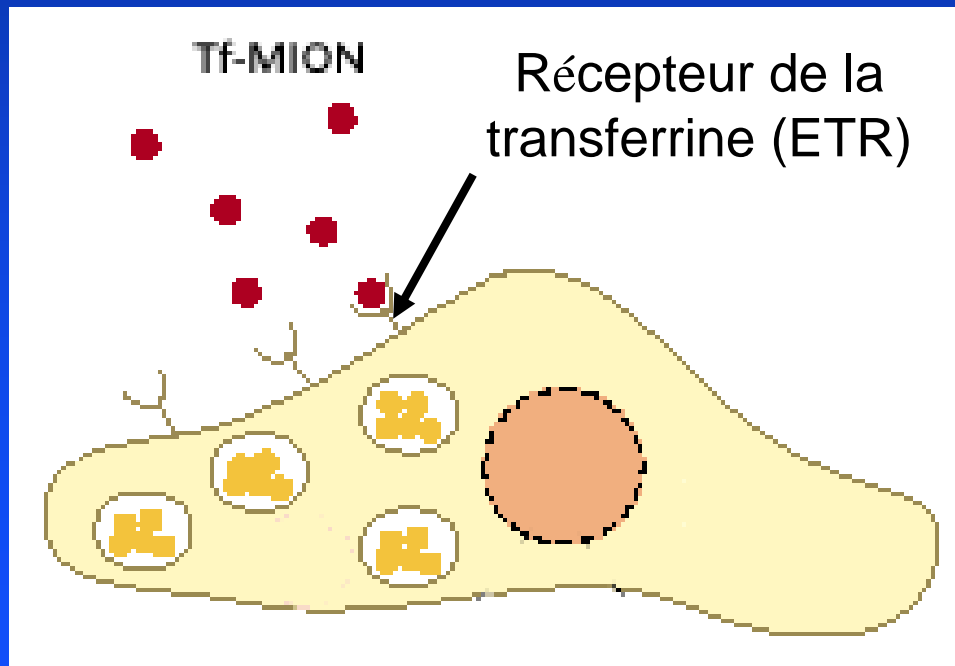
+ 44 jours



Stratégies d'internalisation des agents de contraste

Création de cellules enrichies en récepteur

- Sur-expression d'un récepteur de la Transferrine
- Augmentation de l'endocytose d'agent de contraste lié à la transferrine



R. Weissleder et al., Nature Medicine, 2000

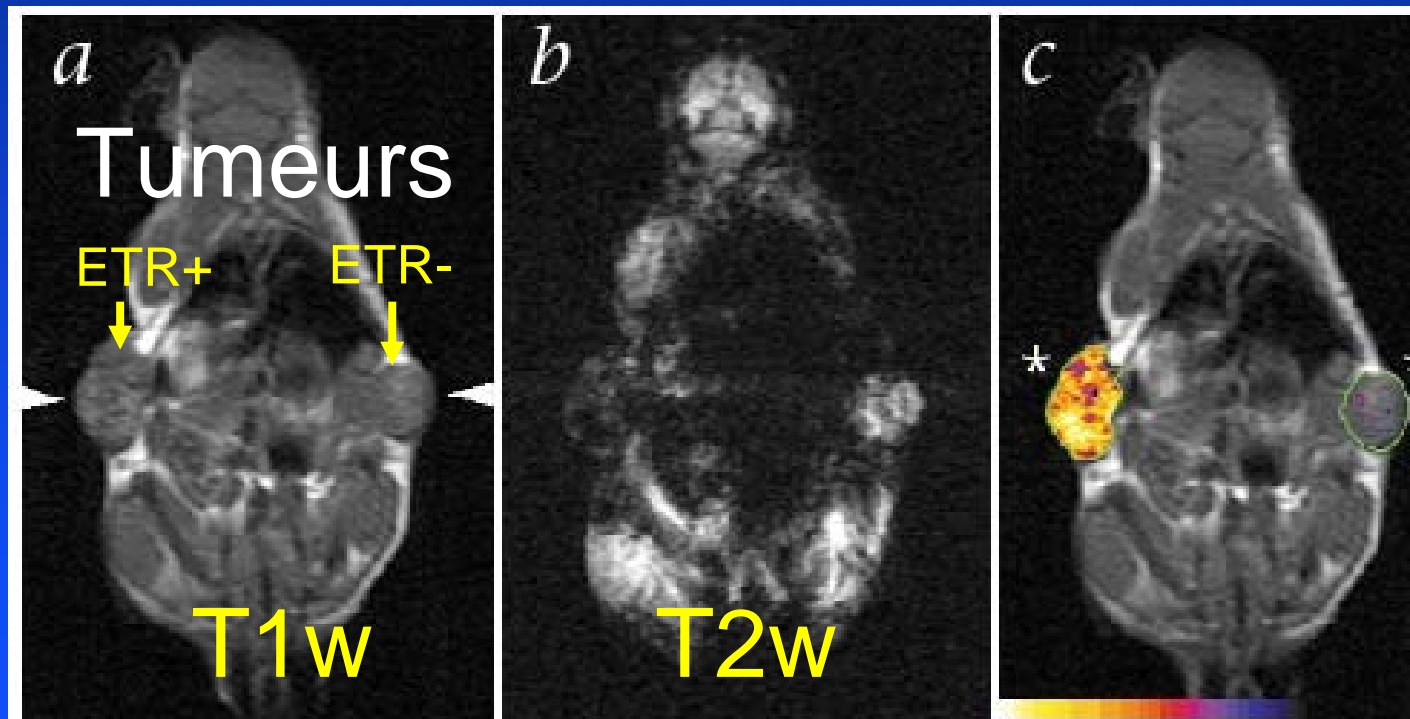
Application : Ciblage de tumeurs

Rat + Tumeur (injectée) qui sur-exprime le récepteur de la Transferrine (ETR)



Injection de Tf-MION

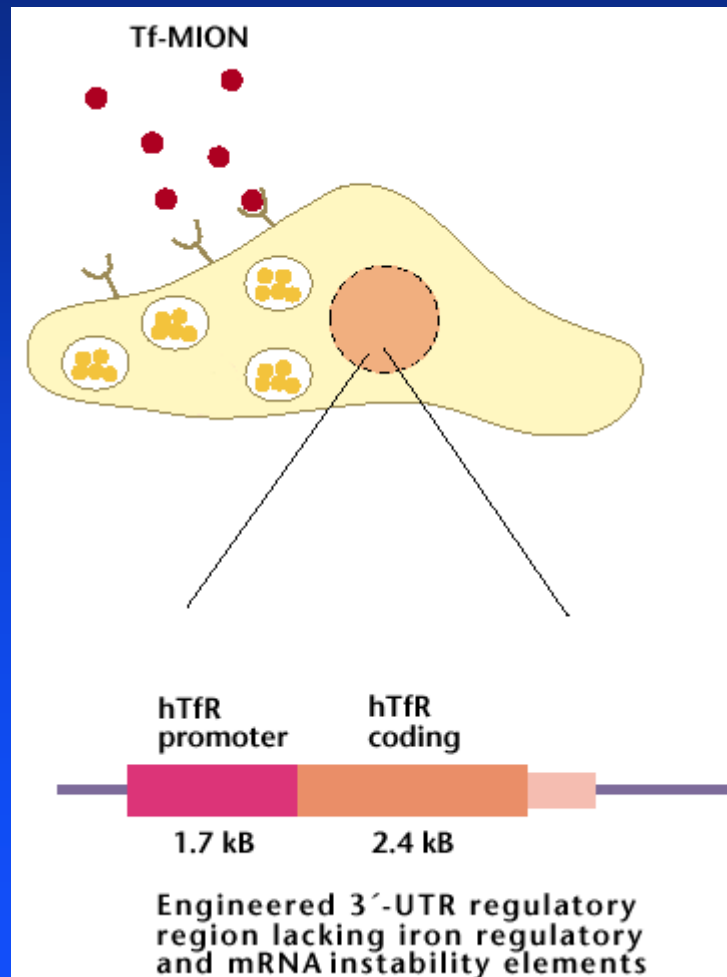
(le fer endogène ne suffit pas à visualiser la tumeur)



R. Weissleder et al., Nature Medicine, 2000

IRM de l'expression génique

Couplage du récepteur à la transferrine à d'autres gènes



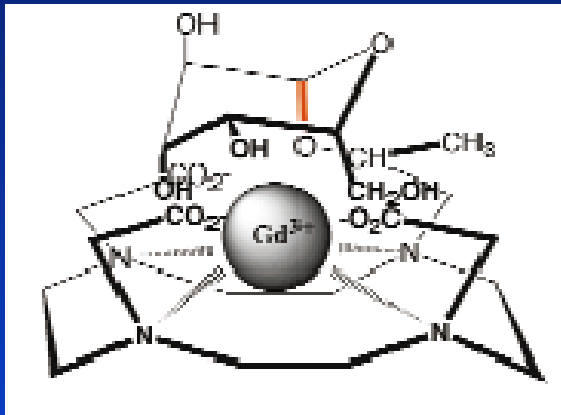
Agent reporteur de l'expression des gènes

R. Weissleder et al., Nature Medicine, 2000

T. Ichikawa et al. Neoplasia, 2002

Visualisation de l'expression des gènes

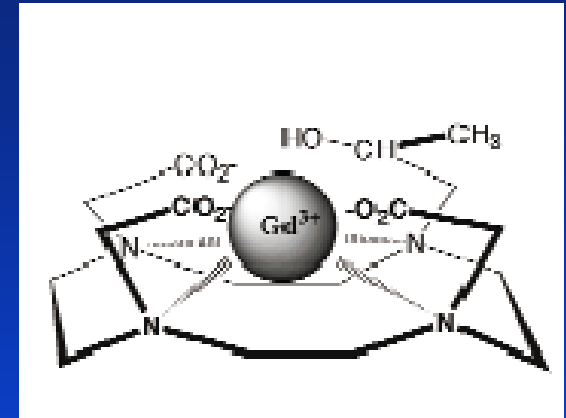
Exemple d'un agent de contraste intelligent (EgadMe)



coupure enzymatique

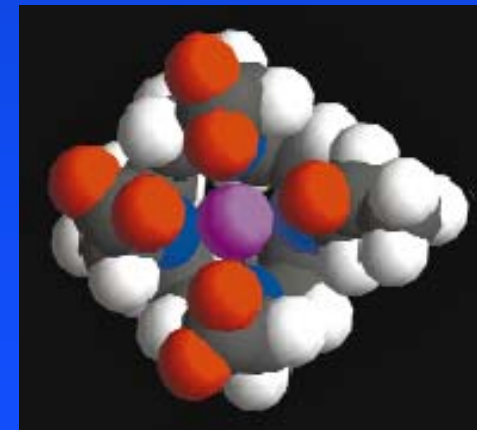
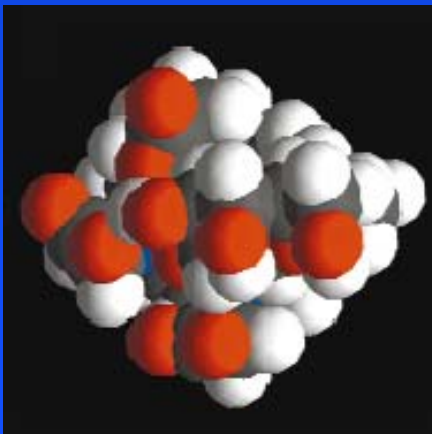


β -galactosidase
(gène = Lac Z)



Invisible en IRM

Forme clivée
Visible en IRM

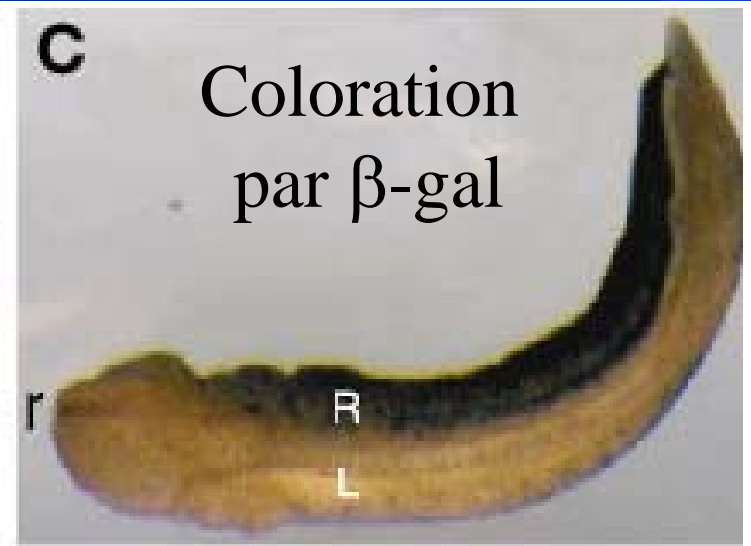
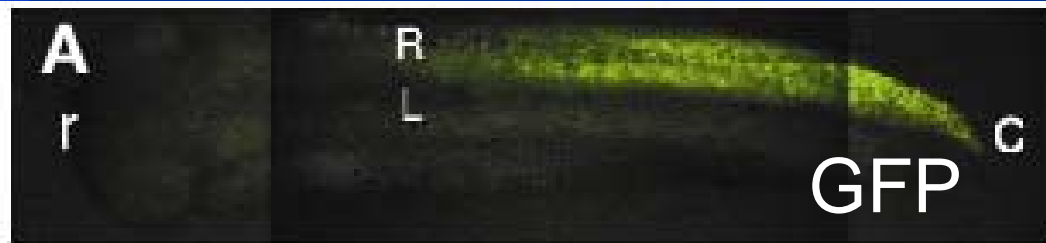


A. Y. Louie et al.
Nature Biotech, 2000

Embryon de xenopus

EgadMe

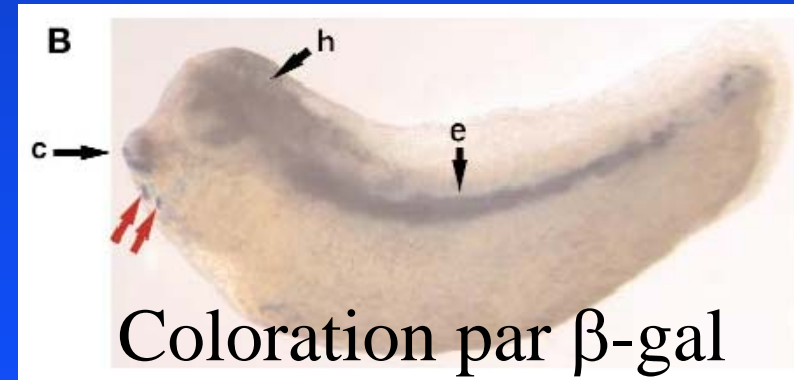
EgadMe
ARNm β -gal
GFP



Embryon de xenopus

EgadMe

EgadMe
ADN LacZ



Utilisation pour visualiser des gènes 'endogènes' ?

Ciblage de marqueurs endogènes spécifiques

Exemple de l'apoptose

Domaine C2 de la synaptotagmine I
= marqueur de l'apoptose

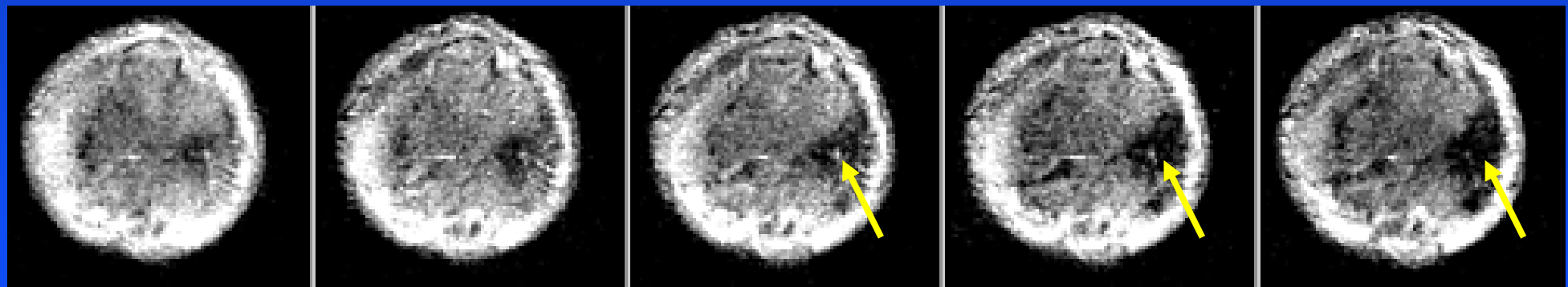
+ SPIO



C2-SPIO



Rat avec une
tumeur
apoptotique



Avant

11 min

47 min

77 min

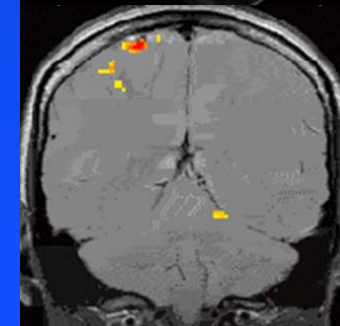
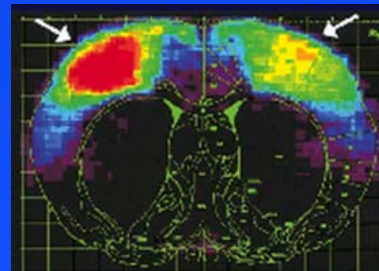
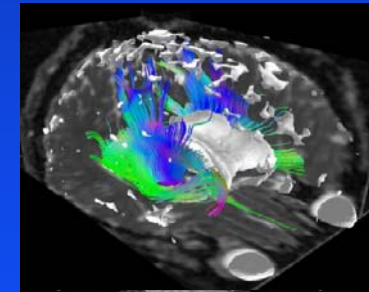
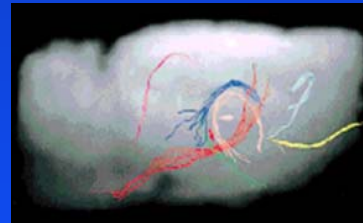
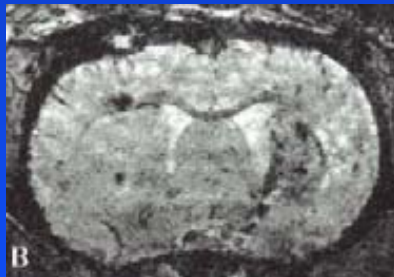
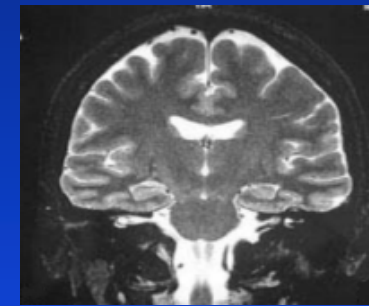
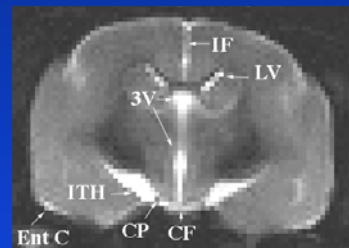
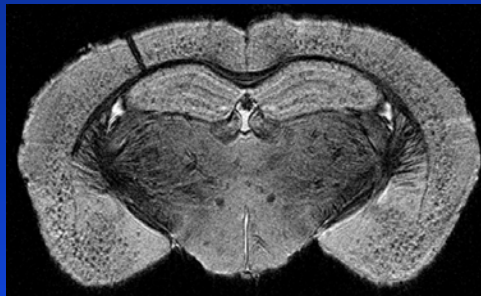
107 min

De la recherche fondamentale à la thérapie

Compréhension
de mécanisme

Médecine
Translationnelle
- *Modèles animaux*
- *Biomarqueurs*

Recherche
Clinique



Références (théories de l'IRM)

- The basics of MRI

- ◆ <http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/>

- Simply Physics

- ◆ <http://www.simplyphysics.com/MAIN.HTM>

- ◆ <http://www.simplyphysics.com/MRIntro.html>