



Imaging of Protein Aggregates by CEST-MRI for the Diagnosis and Monitoring of Alzheimer's Disease

Field of research

Medical Imaging / Life Sciences
Instrumentation / Engineering Sciences
Modeling / Programming
Biology

Title of the PhD project

Methodological Developments in Molecular Imaging by MRI-CEST for the Detection and Quantification of Pathological Proteins Involved in Alzheimer's Disease.

Summary of the PhD project - English

Proteinopathies, such as Alzheimer's, Huntington's, or Parkinson's diseases, are a class of neurodegenerative diseases caused by misfolded or improperly degraded proteins that aggregate in the brain. Besides their initial loss of function due to misfolding, these proteins acquire toxic functions, notably by recruiting and aggregating soluble proteins, which leads to the amplification of the phenomenon in a prion-like manner. Given the growing number of elderly people suffering from proteinopathies, especially Alzheimer's disease, the ability to distinguish soluble and aggregated tau and/or A β proteins, to quantify their aggregation early, and to monitor their propagation non-invasively would be of considerable interest, not only in a clinical context but also for basic and preclinical research.

A relatively recent MRI modality called CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) has been proposed to image metabolites and proteins with excellent spatial resolution. This method is based on the transfer of magnetization between the labile protons of the molecule of interest and the protons of free water. Thanks to chemical exchange, the detection sensitivity is amplified by several orders of magnitude compared to NMR spectroscopy, allowing high-resolution imaging. The lability of exchangeable protons and their accessibility are closely linked to protein conformation, leading to the hypothesis that soluble, oligomeric, and aggregated proteins will have different CEST properties.

Thus, the main objective of this project is to establish a monitoring and diagnostic tool for Alzheimer's disease based on non-invasive imaging of specific protein aggregates involved in AD pathology. Additionally, our second objective is to better understand the pathological pathways (aggregation, seeding, propagation through brain structures) of each protein strain and to elucidate how proteins characterized by distinct biochemical properties can cause different clinical and pathological outcomes.

This project will benefit from the laboratory's extensive expertise in CEST imaging. Indeed, most MRI sequences have already been developed and validated. A significant part of the project will involve developing advanced CEST signal analysis methods to make the imaging method specific and quantitative. The project will include methodological developments with machine learning/deep learning approaches to quantify concentrations of misfolded proteins.

The candidate will be able to quickly take over the tools as a quantification tool has already been developed for another application by a previous doctoral student. This project should provide a new non-invasive tool to the preclinical community to study the roles of protein aggregates in the establishment of Alzheimer's disease. Moreover, this project will significantly improve the CEST imaging method as well as the analysis tools. This will likely accelerate the transfer of the technique for clinical applications, allowing neurodegenerative diseases to be studied from a new perspective. This thesis will be carried out at the Molecular Imaging Research Center MIRCen-CEA located in Fontenay-aux-Roses, a multidisciplinary center situated at the interface between physics and biology. Consequently, the candidate must demonstrate skills and a strong interest in these two disciplines. Additionally, the candidate must show an aptitude for data processing and numerical simulation. Proficiency in programming tools (Matlab, Python, C++) is essential, and knowledge of NMR/MRI would be a valuable asset.

Expected results

This interdisciplinary work, which involves strong themes of the CEA (advanced NMR methodology, numerical simulations, modeling, neuroscience), should demonstrate the relevance of MRI-CEST for the study and characterization of proteinopathies in a non-invasive manner. It should pave the way for new clinical application approaches in the field of neurodegenerative disorders.

Background of the candidate

Engineering school or Master Degree (Informatics / Programming / Biological engineering / Medical imaging / Biophysics).

Practical information

CEA/DRF/Institut de Biologie François Jacob
Service MIRCen
Laboratoire des Maladies Neurodégénératives
Centre : Fontenay-aux-Roses
PhD starting: 01/10/2024

Contact

Julien Flament

CEA/DRF/Jacob/MIRCen
CEA Fontenay-aux-Roses
Bâtiment 61
18 route du panorama
92 265 Fontenay-aux-Roses cedex
Téléphone : 01 46 54 81 46
Email : julien.flament@cea.fr

Want to know more

<http://jacob.cea.fr/drf/ifrancoisjacob/Pages/Departements/MIRCen.aspx>

https://www.researchgate.net/profile/Julien_Flament

University / PhD school

Paris Saclay

Electrical, Optical, Bio: PHYSICS_AND_ENGINEERING (EOBE)

Imagerie des agrégats protéiques par IRM-CEST pour le diagnostic et le suivi de la maladie d'Alzheimer

Domaine de recherche

Imagerie médicale / Sciences du vivant
Instrumentation / Sciences pour l'ingénieur
Modélisation / Programmation
Biologie

Intitulé du sujet

Développements méthodologiques en imagerie moléculaire par IRM-CEST pour la détection et la quantification de protéines pathologiques impliquées dans la maladie d'Alzheimer.

Résumé du sujet - Français

Les protéinopathies, telles que les maladies d'Alzheimer, de Huntington ou de Parkinson, sont une classe de maladies neurodégénératives causées par des protéines mal repliées ou mal dégradées qui s'agrègent dans le cerveau. En plus de leur perte de fonction initiale due au mauvais repliement, ces protéines acquièrent des fonctions toxiques, notamment en recrutant et en agrégrant des protéines solubles, ce qui conduit à l'amplification du phénomène de manière similaire aux prions. Etant donné le nombre croissant de personnes âgées souffrant de protéinopathies, en particulier de la maladie d'Alzheimer, la capacité à distinguer les protéines tau et/ou A β solubles et agrégées, à quantifier leur agrégation précocement et à surveiller leur propagation de manière non invasive serait d'un intérêt considérable, non seulement dans un contexte clinique, mais aussi pour la recherche fondamentale et préclinique.

Une modalité d'IRM relativement récente appelée CEST (Chemical Exchange Saturation Transfer) a été proposée pour imager les métabolites et les protéines avec une excellente résolution spatiale. Cette méthode est basée sur le transfert de magnétisation entre les protons labiles de la molécule d'intérêt et les protons de l'eau libre. Grâce à l'échange chimique, la sensibilité de détection est amplifiée de plusieurs ordres de grandeur par rapport à la spectroscopie RMN, ce qui permet une imagerie de haute résolution. La labilité des protons échangeables et leur accessibilité sont étroitement liées à la conformation des protéines, ce qui conduit à l'hypothèse que les protéines solubles, oligomériques et agrégées auront des propriétés CEST différentes.

Ainsi, l'objectif principal de ce projet est d'établir un outil de surveillance et de diagnostic de la maladie d'Alzheimer reposant sur l'imagerie non invasive des agrégats protéiques spécifiques impliqués dans la pathologie de maladie d'Alzheimer. De plus, notre second objectif est de mieux comprendre les voies pathologiques (agrégation, ensemencement, propagation à travers les structures cérébrales) de chaque souche de protéines et d'élucider comment des protéines caractérisées par des propriétés biochimiques distinctes peuvent provoquer des signes cliniques et des pathologiques différents.

Ce projet bénéficiera de la grande expertise du laboratoire en imagerie CEST. En effet, la plupart des séquences IRM ont déjà été développées et validées. Une partie importante du projet consistera à mettre au point des méthodes avancées d'analyse du signal CEST pour rendre la méthode d'imagerie spécifique et quantitative. Le projet comportera notamment des développements méthodologiques avec des approches de machine learning / deep learning permettant de quantifier les concentrations en protéines mal repliées.

Le ou la candidate pourra très rapidement prendre les outils en main car un outil de quantification a déjà été développé pour une autre application par un doctorant précédant. Ce projet devrait permettre d'offrir un nouvel outil non-invasif à la communauté préclinique pour étudier le rôle des agrégats protéiques dans l'établissement de la maladie d'Alzheimer. De plus, ce projet améliorera considérablement la méthode d'imagerie CEST ainsi que les outils d'analyse. Cela permettra certainement d'accélérer le transfert de la technique pour des applications cliniques permettant ainsi d'étudier sous un nouvel aspect les maladies neurodégénératives. Cette thèse sera réalisée dans le Centre de Recherche en Imagerie Moléculaire MIRCen-CEA localisé à Fontenay-aux-Roses qui est un centre pluridisciplinaire situé à la frontière entre la physique et la biologie. Par conséquent, le ou la candidate devra montrer des compétences et un fort intérêt pour ces deux disciplines. De plus, le ou la candidate devra montrer un goût pour le traitement des données et la simulation numérique. La maîtrise d'outils de programmation (Matlab, Python, C++) est indispensable et des connaissances en RMN/IRM seraient un plus appréciable.

Résultats attendus

Ce travail à l'interface, qui fait appel à des thématiques fortes du CEA (méthodologie avancée en RMN, simulations numériques, modélisation, neurosciences) devrait démontrer la pertinence de l'IRM-CEST pour l'étude et la caractérisation des protéinopathies de manière non invasive. Il devrait ouvrir la voie à de nouvelles approches d'applications cliniques dans les domaines des troubles neurodégénératifs.

Formation niveau Master recommandé

Cursus Ingénieur ou Master 2 Recherche (Spécialités : Informatique / Programmation / Ingénierie Biomédicale / Imagerie Médicale / Biophysique).

Informations pratiques

CEA/DRF/Institut de Biologie François Jacob
Service MIRCen
Laboratoire des Maladies Neurodégénératives
Centre : Fontenay-aux-Roses
Date souhaitée pour le début de la thèse : 01/10/2024

Personnes à contacter par le candidat

Julien Flament

CEA/DRF/Jacob/MIRCen
CEA Fontenay-aux-Roses
Bâtiment 61
18 route du panorama
92 265 Fontenay-aux-Roses cedex
Téléphone : 01 46 54 81 46
Email : julien.flament@cea.fr

En savoir plus

[http://jacob.ccea.fr/drf/ifrancoisjacob/Pages/Departements/MIRCen.aspx](http://jacob cea.fr/drf/ifrancoisjacob/Pages/Departements/MIRCen.aspx)

https://www.researchgate.net/profile/Julien_Flament

Université / Ecole doctorale

Paris Saclay

Electrical, Optical, Bio: PHYSICS_AND_ENGINEERING (EOBE)