Traçage des connexions neuronales par IRM au moyen d'un agent de contraste superparamagnetique

Sébastien Boutry[1], Sophie Laurent[1], Marie-Pierre Dufief[2], Luce Vander Elst[1], Guy Cheron[2], Robert N. Muller[1]

[1]:Service Chimie Organique et Biomédicale, Laboratoire de RMN et d'Imagerie Moléculaire, Université de Mons-Hainaut, B-7000 Mons
[2]:Laboratoire d'Electrophysiologie, , Université de Mons-Hainaut, B-7000 Mons

Introduction:

Les nanoparticules d'oxydes de fer sont des agents de contraste négatifs pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Dans le but de réaliser un traçage des trajets de neurones par IRM, des USPIO (ultra small particles of iron oxide) ont été couplées à une lectine appelée agglutinine de germe de blé (wheat germ agglutinin: WGA), connue pour être internalisée par les neurones après une interaction avec les extrémités axonales, et pour subir un transport axonal (3, 4). Il a aussi été observé que des nanoparticules d'oxyde de fer couplées au WGA ont été transportées par des nerfs périphériques après injection intraneurale (3).

Méthode:

Les USPIO-g-WGA ont été obtenues par greffage de la lectine WGA à l'enrobage de dextran des particules et leur capacité d'interaction avec les neurones a été testée par IRM, *in vitro*, sur des cultures cellulaires primaires obtenues à partir de cerveaux d'embryons de rats à 18 jours de gestation. Les cellules ont, pour cela, été incubées durant 30 minutes avec différentes concentrations en fer (0,5 – 4 mM) d'USPIO-g-WGA ou d'USPIO seules, puis rincées. *In vivo*, la capture et le transport axonal des USPIO-g-WGA ont été étudiés en IRM et en histologie après l'injection stéréotaxique d'une solution des USPIO-g-WGA dans le striatum droit de souris NMRI mâles.

Résultats:

Des mesures de vitesses de relaxation transverses R_2 (Fig. 1a) ont été réalisées sur les images pondérées en T_2 de tubes contenant des neurones incubés avec les USPIO-g-WGA ou les USPIO. Ces mesures montrent une augmentation de R_2 plus grande pour les cellules incubées avec les USPIO-g-WGA que pour les cellules incubées avec les USPIO. *In vivo*, le site d'injection des USPIO-g-WGA peut être observé sur l'image pondérée en T_2 acquise immédiatement après l'administration des particules dans le striatum (Fig. 1b). 5 jours plus tard, la zone d'assombrissement du signal a presque disparu de sa position initiale et se trouve au niveau du cortex cérébral (Fig. 1c). L'histologie a confirmé la présence de fer au niveau de ces zones d'assombrissment du signal.

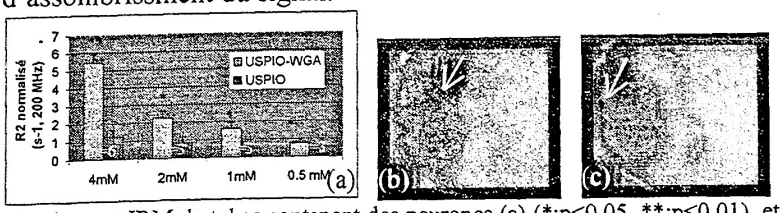

Fig. 1: Mesures de R_2 sur les images IRM de tubes contenant des neurones (a) (*:p<0.05, **:p<0.01), et images IRM pondérées en T_2 (écho: 60 ms) d'un cerveau de souris acquises immédiatement après (b) et 5 jours après l'administration des USPIO-g-WGA (les flèches indiquent le site d'injection (b) et le site de migration des USPIO-g-WGA (c)).

Conclusions:

Les USPIO-g-WGA permettent, in vitro, un marquage de neurones en culture primaire détectable en IRM. Les premiers résulats in vivo montrent que les USPIO-g-WGA peuvent être transportés le long d'un trajet cortico-striatal, confirmant un transport axonal lent (1-7 mm/day) (3).

Références:
1. Kobbert C. *et al.* Prog. Neurobiol., 62(4), 327, 2000, 2. Filler A.G., J. Magn. Reson. Imaging, 4(3), 259, 1994, 3. Van Everdingen K.J. *et al.*, Radiology, 193(2), 485,1994.