

Towards imaging of glioma, its microenvironment and neuroinflammation

**Habilitation à diriger des recherches
de l'Université Paris-Saclay**

**Présentation et soutenance prévue au
Service Hospitalier Frédéric Joliot, le 8 juin 2022, par**

Alexandra WINKELER

Composition du jury

Emmanuelle CANET-SOULAS

Professeure des Universités, Université Lyon 1

Rapporteuse

Maria Adele RUEGER

Professeure des Universités – Praticien
Hospitalier, Université de Cologne

Rapporteuse

Bernd NEUMAIER

Professeur des Universités, Université de
Cologne & Forschungszentrum Jülich GmbH

Rapporteur

Laurent GAUTHIER

Directeur de recherche du CEA, Commissariat à
l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives

Examineur

Philippe VERNIER

Directeur de recherche classe exceptionnelle
CNRS, Directeur de l'Institut Joliot, Commissariat
à l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives

Examineur

Titre : Vers l'imagerie du gliome, son microenvironnement et de la neuroinflammation

Mots clés : imagerie moléculaire, TEP, glioblastome, microglie, neuroinflammation

Résumé : L'imagerie moléculaire permet la visualisation, la localisation et un suivi d'événements biologiques dans un sujet vivant. Elle s'appuie sur différentes technologies d'imagerie telles que la tomographie par émission de positons (TEP), la résonance magnétique, les ultrasons et l'imagerie optique. Ces technologies permettent d'étudier l'expression des gènes, la fixation des récepteurs, les interactions protéique, l'activité métabolique ou le suivi de cellules ou de molécules marquées de manière non invasive. Le travail présenté dans ce manuscrit décrit l'utilisation de l'imagerie TEP pour la visualisation et la quantification d'événements neuropathologiques, notamment les tumeurs cérébrales et en particulier le glioblastome, et la neuro-inflammation.

Une caractéristique commune du glioblastome et de la neuroinflammation est la présence de microglies activées, les cellules immunitaires résidentes du système nerveux central. Jusqu'à présent, l'imagerie de la microglie activée a été principalement réalisée par TEP en ciblant la protéine translocatrice de 18kDa – TSPO. Ce mémoire résume mes contributions dans le domaine de l'imagerie TEP TSPO du gliome et de son microenvironnement ainsi que du suivi longitudinal de la neuroinflammation. En particulier l'activation de la microglie est abordée puis d'autres cibles pour imager spécifiquement les cellules de la microglie sont présentées.

Title : Towards imaging of glioma, its microenvironment and neuroinflammation

Keywords : molecular imaging, PET, glioblastoma, microglia, neuroinflammation

Abstract: Molecular imaging allows the visualisation, localisation and follow-up of biological events in the living subject. It takes advantage of different imaging technologies as positron emission tomography (PET), magnetic resonance, ultrasound and optical imaging to investigate gene expression, receptor binding, protein-protein interactions, metabolic activity or to follow the fate of labelled cells or molecules in a non-invasive matter. The work presented in this manuscript describes the use of PET imaging for the visualization and quantification of neuropathological events, such as brain tumours, in particular glioblastoma, and neuroinflammation.

A common feature of glioblastoma and neuroinflammation is the presence of activated microglia, the resident immune cells of the central nervous system. Up to know, imaging of activated microglia has been mainly performed via PET targeting the translocator protein of 18kDa - TSPO. This brief summarizes my contributions in the field of TSPO PET imaging of glioma and the glioma-microenvironment as well as monitoring neuroinflammation, in particular microglia activation, longitudinally and introduces other targets to specifically image microglia cells.