



Researcher offer

New algorithmic approaches for Fluorescence Diffuse Optical Tomography in the second biological window (SWIR)

Principal Investigator: Dr Anabela Da Silva, PhD (Senior researcher @ CNRS)

Email : anabela.dasilva@fresnel.fr

Research team: DiMABio, Institut Fresnel/CERIMED <https://www.fresnel.fr/spip/spip.php?article1085>

Address: Institut Fresnel, Av Escadrille Normandie-Niémen, 13397 Marseille Cedex 20, France

Work carried out in partnership with KAER LABS (Nantes) and Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, Grenoble)

Funding : Fondation AMIDEX, 12 months

Key words: Inverse problems, Diffuse Optical Tomography (DOT), Radiative Transfer Equation, Small Animal Imaging, Fluorescence in NIR I (Near InfraRed 600-900 nm), NIR II or SWIR (Short Wave InfraRed 900-1700 nm)

We are offering a 12-month post-doc position (AMIDEX funding) in the field of modeling and image processing for optical biomedical imaging. The work will take place at the Institut Fresnel in Marseille, within the DiMABio team (<https://www.fresnel.fr/spip/spip.php?article1085>), as part of a collaboration with the Optimal platform of the Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB) in Grenoble (<https://iab.univ-grenoble-alpes.fr/Plateformes/imagerie-optique-petit-animal-optimal>), and Kaer Labs in Nantes (<https://www.kaerlabs.com/>), for the development of a fluorescence tomography system in the second biological window NIR II or SWIR (Short Wave InfraRed 900-1700 nm). The candidate's mission will be to develop 3D reconstruction algorithms for the localization of fluorescence sources detectable in vivo in mouse models.

Scientific background and objective

Optical biomedical imaging is a fast-growing non-conventional imaging technique. Fluorescence Diffuse Optical Tomography (FDOT) is a non-invasive imaging technique capable of detecting and quantifying localized fluorescent sources in deep organs of living organisms (rodents). Conventional FDOT uses non-ionizing radiation in the visible to near infrared spectral range (<900 nm, NIR I), in which biological tissues are relatively unabsorbent but highly scattering. As part of this project, we intend to explore the second therapeutic window, known as NIR II or SWIR (shortwave infrared) (900 nm to 1700 nm), where biological tissues are highly absorbent, mainly due to their high water content, but have lower scattering coefficients than in the visible range or NIR I, giving rise to the hope of higher resolution images, while accessing penetration depths compatible with the dimensions of small rodents (1 to 2 cm).

More specifically, the project concerns the development of a reconstruction algorithm using fluorescence images from a small animal fluorescence imaging system similar to that described in publications [1-4], but in the "NIR-II" or "SWIR" spectral range (1000 to 1700 nm), co-developed by Kaer Labs, IAB and Institut Fresnel. This algorithm must: i) be based on the numerical resolution of a light propagation model capable of taking into account the high absorption and scattering levels of biological tissues at these wavelengths (Radiative Transfer Equation); ii) take into account the technical characteristics of the instruments (acquisition geometry, type of sensor and source, fluorescence filter, etc.). The candidate will be able to draw on preliminary work and numerical tools already implemented (work started two years ago), as well as on the expertise and infrastructures of the teams.

The algorithm developed will then be applied to the detection of new organic (cyanine derivatives) and inorganic (gold nanoclusters) SWIR contrast agents [5] with cancer-specific motif targeting functions. The in vivo biological behavior of these contrast agents will be evaluated after administration in mice. First, their in vivo biodistribution will be assessed in healthy mice, then their tumor-targeting capacity will be evaluated in mouse models of cancer [6].

The work will thus comprise the following 3 phases:

- Implementation of numerical tools, in particular the development of a Radiation Transfer Equation solver using Monte Carlo simulations or the Finite Element Method, optimized for coupling to a reconstruction algorithm.
- Experimental validation on phantoms
- Pre-clinical study

Candidate profile

As the models and methods for solving the equations are known, this project requires strong skills in numerical modeling (solving the Radiation Transfer Equation using numerical or stochastic methods), applied mathematics and information processing. The multi-disciplinary context, at the interface between physics and biomedical research, calls for an independent and open-minded candidate, capable of taking experimental and biological constraints into account. The main skills required for the project concern knowledge of physical models, scientific computing (numerical analysis for PDEs, optimization, algorithms, Deep Learning and HPC), signal and image processing.

No specific chemistry or biology skills are required, but candidates should be open to the prospect of contributing to these experiments.

Programming languages: C/C++, Python, MATLAB, VTK, CUDA.

Candidates are requested to submit:

- a cover letter explaining shortly the relevance and motivation of the application
- a detailed CV
- 2 major publications
- 2 academic references

The application should be addressed to anabela.dasilva@fresnel.fr.

References

- [1] L. Hervé, A. Koenig, A. Da Silva, M. Berger, J. Boutet, J.M. Dinten, P. Peltié, P. Rizo, *NonContact Fluorescence Diffuse Optical Tomography of Heterogeneous Media*, Applied Optics **46**(22), 4896- 4906, 2007.
- [2] L. Hervé, A. Da Silva, A. Koenig, J.-M. Dinten, J. Boutet, M. Berger, I. Texier, P. Peltié and P. Rizo, *Fluorescence tomography enhanced by taking into account the medium heterogeneity*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, **571** (1-2) 60–63, 2007.
- [3] Anne Koenig, Lionel Hervé, Véronique Josserand, Michel Berger, Jérôme Boutet, Anabela Da Silva, Jean-Marc Dinten, Philippe Peltié, Jean-Luc Coll, Philippe Rizo, *In vivo mice lungs tumors follow-up with fluorescence diffuse optical tomography*, Journal of Biomedical Optics 13(1), 011008 2008.
- [4] Koenig A, Hervé L, Gonon G, Josserand V, Berger M, Dinten JM, Boutet J, Peltié P, Coll JL, Rizo P. Fluorescence diffuse optical tomography for free-space and multi-fluorophore studies. J Biomed Opt. 2010 Jan-Feb;15(1):016016. doi: 10.1117/1.3309738. PMID: 20210462.
- [5] Z. Yu, B. Musnier, K. D. Wegner, M. Henry, B. Chovelon, A. Desroches-Castan, A. Fertin, U. Resch-Genger, S. Bailly, J.-L. Coll, Y. Usson, V. Josserand, X. Le Guével, ACS Nano 2020, 14, 4973-4981.
- [6] C. Bouclier, M. Simon, G. Laconde, M. Pellerano, S. Diot, S. Lantuejoul, B. Busser, L. Vanwonderghem, J. Vollaire, V. Josserand, B. Legrand, J. L. Coll, M. Amblard, A. Hurbin, M. C. Morris, Theranostics 2020, 10, 2008-2028.

Offre CDD Chercheur/Chercheuse

Nouvelles approches algorithmiques pour la Tomographie optique diffuse de fluorescence dans la seconde fenêtre biologique (SWIR)

Responsable : Anabela Da Silva (Directrice de Recherche au CNRS)

Email : anabela.dasilva@fresnel.fr

Equipe de recherche : DiMABio, Institut Fresnel/CERIMED

<https://www.fresnel.fr/spip/spip.php?article1085>

Adresse : Institut Fresnel, Av Escadrille Normandie-Niémen, 13397 Marseille Cedex 20

Travaux réalisés en partenariat avec KAER LABS (Nantes) et l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB, Grenoble)

Financement : Fondation AMIDEX, 12 mois

Mots-clés : Problèmes inverses, Tomographie Optique Diffuse (DOT), Equation de Transfert Radiatif, Imagerie du petit animal, fluorescence dans le NIR I (Near InfraRed 600-900 nm), NIR II ou SWIR (Short Wave InfraRed 900-1700 nm)

Nous proposons une offre de poste de chercheur/chercheuse (post-doc) sur une durée de 12 mois (financement AMIDEX) dans le domaine de la modélisation et du traitement d'image pour l'imagerie biomédicale optique. Les travaux se dérouleront à l'Institut Fresnel à Marseille, au sein de l'équipe DiMABio (<https://www.fresnel.fr/spip/spip.php?article1085>), dans le cadre d'une collaboration avec la plateforme Optimal de l'Institut pour l'Avancée des Biosciences (IAB) à Grenoble (<https://iab.univ-grenoble-alpes.fr/Plateformes/imagerie-optique-petit-animal-optimal>), et la société Kaer Labs à Nantes (<https://www.kaerlabs.com/>), pour le développement d'un système de tomographie de fluorescence dans la seconde fenêtre biologique NIR II ou SWIR (Short Wave InfraRed 900-1700 nm). La mission du candidat sera de développer des algorithmes de reconstruction 3D pour la localisation de sources de fluorescence détectables *in vivo* dans des modèles murins.

Contexte Scientifique et objectif

L'imagerie biomédicale optique est une technique d'imagerie non-conventionnelle, en plein essor. La tomographie optique diffuse de fluorescence (FDOT pour Fluorescence Diffuse Optical Tomography) est une technique d'imagerie non-invasive capable de détecter et de quantifier des sources fluorescentes localisées dans des organes profonds dans des organismes vivants (rongeurs). La technique conventionnelle FDOT utilise le rayonnement non ionisant dans la gamme spectrale allant du visible au proche infrarouge (<900 nm, NIR I), dans laquelle les tissus biologiques sont relativement peu absorbants mais fortement diffusants. Dans le cadre de ce projet, nous souhaitons explorer la deuxième fenêtre thérapeutique dite NIR II ou SWIR (shortwave infrared) (de 900 nm à 1700 nm), où les tissus biologiques sont fortement absorbants, principalement du fait de la forte teneur en eau, mais présentent des coefficients de diffusion plus faibles que dans le domaine visible ou le NIR I, ce qui laisse espérer des images de meilleures résolutions, tout en accédant à des profondeurs de pénétration compatibles avec les dimensions des petits rongeurs (1 à 2 cm).

Plus précisément, le projet porte sur le développement d'un algorithme de reconstruction exploitant les images de fluorescence issues d'un système d'imagerie de fluorescence pour le petit animal similaire à celui décrit dans les publications [1-4] mais dans la gamme spectrale dite "NIR-II" ou "SWIR" (1000 à 1700 nm), co-développé par la société Kaer Labs, l'IAB et l'Institut Fresnel. Cet algorithme doit : i) s'appuyer sur la résolution numérique d'un modèle de propagation de la lumière apte à prendre en compte les forts niveaux d'absorption et de diffusion des tissus biologiques à ces longueurs d'ondes (Equation de Transfert Radiatif); ii) prendre en compte les caractéristiques techniques instrumentales (géométrie d'acquisition, type de capteur et de source, filtre de fluorescence...). Le candidat pourra s'appuyer sur des travaux

préliminaires et des outils numériques déjà implémentés (travaux démarrés depuis deux ans), ainsi que sur l'expertise et les infrastructures des équipes.

L'algorithme développé sera ensuite mis en œuvre pour la détection de nouveaux agents de contraste SWIR organiques (dérivées de cyanine) et inorganiques (nanoclusters d'or) [5] possédant des fonctions de ciblage de motifs spécifiques du cancer. Le comportement biologique *in vivo* de ces agents de contraste sera évalué après administration chez la souris. Dans un premier temps leur biodistribution *in vivo* sera évaluée chez des souris saines puis leur capacité de ciblage tumoral sera évaluée dans des modèles murins de cancer [6].

Le déroulé des travaux comprendra ainsi les 3 phases suivantes :

- Mise en place des outils numériques, en particulier le développement d'un solveur de l'Equation de Transfert Radiatif par simulations Monte Carlo ou Méthode des Eléments Finis, optimisé pour un couplage à un algorithme de reconstruction.
- Validation expérimentale sur fantômes
- Etude préclinique

Profil du candidat

Les modèles et méthodes de résolution des équations étant connus, ce projet demande de fortes compétences en modélisation numérique (Résolution de l'Equation de Transfert Radiatif par méthodes numériques ou stochastiques), en mathématiques appliquées et traitement de l'information. Le contexte pluridisciplinaire, à l'interface entre la physique et le biomédical requiert un candidat faisant preuve d'autonomie et de grande ouverture d'esprit, capable de prendre en compte les contraintes expérimentales et biologiques. Les principales compétences requises pour le projet concernent la connaissance des modèles physiques, le calcul scientifique (analyse numérique pour les EDP, optimisation, algorithmie, Deep Learning et HPC), le traitement du signal et des images.

Il n'est pas demandé de compétences préalables spécifiques en chimie ni en biologie mais le candidat devra être ouvert à la perspective de contribuer à ces expérimentations.

Les langages de programmation : C/C++, Python, MATLAB, VTK, CUDA.

Les candidats doivent soumettre

- une lettre de motivation expliquant brièvement la pertinence et la motivation de la candidature
- un CV détaillé
- 2 publications majeures
- 2 référents académiques

La candidature doit être adressée à anabela.dasilva@fresnel.fr.

Références

- [1] L. Hervé, A. Koenig, A. Da Silva, M. Berger, J. Boutet, J.M. Dinten, P. Peltié, P. Rizo, *NonContact Fluorescence Diffuse Optical Tomography of Heterogeneous Media*, Applied Optics **46**(22), 4896- 4906, 2007.
- [2] L. Hervé, A. Da Silva, A. Koenig, J.-M. Dinten, J. Boutet, M. Berger, I. Texier, P. Peltié and P. Rizo, *Fluorescence tomography enhanced by taking into account the medium heterogeneity*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, **571** (1-2) 60–63, 2007.
- [3] Anne Koenig, Lionel Hervé, Véronique Josserand, Michel Berger, Jérôme Boutet, Anabela Da Silva, Jean-Marc Dinten, Philippe Peltié, Jean-Luc Coll, Philippe Rizo, *In vivo mice lungs tumors follow-up with fluorescence diffuse optical tomography*, Journal of Biomedical Optics 13(1), 011008 2008.
- [4] Koenig A, Hervé L, Gonon G, Josserand V, Berger M, Dinten JM, Boutet J, Peltié P, Coll JL, Rizo P. Fluorescence diffuse optical tomography for free-space and multi-fluorophore studies. J Biomed Opt. 2010 Jan-Feb;15(1):016016. doi: 10.1117/1.3309738. PMID: 20210462.
- [5] Z. Yu, B. Musnier, K. D. Wegner, M. Henry, B. Chovelon, A. Desroches-Castan, A. Fertin, U. Resch-Genger, S. Bailly, J.-L. Coll, Y. Usson, V. Josserand, X. Le Guével, ACS Nano 2020, 14, 4973-4981.
- [6] C. Bouclier, M. Simon, G. Laconde, M. Pellerano, S. Diot, S. Lantuejoul, B. Busser, L. Vanwonterghem, J. Vollaire, V. Josserand, B. Legrand, J. L. Coll, M. Amblard, A. Hurbin, M. C. Morris, Theranostics 2020, 10, 2008-2028.