



PROPOSITION DE STAGE 2017-2018

Titre : Importance de la barrière hémato-encéphalique sur les transferts entre sang et tissu dans la microcirculation cérébrale.

Responsable(s) : Sylvie Lorthois (sylvie.lorthois@imft.fr, 0534322874) et Yohan Davit (yohan.davit@imft.fr)

Laboratoire : Institut de Mécanique des Fluides de Toulouse, en collaboration avec le Department of Biomedical Engineering, University of Delaware, USA (Professor J. Slater, <https://sites.udel.edu/slatergroup>).

Sujet du stage

Contexte : Le présent sujet est proposé dans le cadre d'une collaboration entre l'IMFT, qui développe des modélisations multi-échelle performantes des écoulements et des transferts dans la microcirculation sanguine cérébrale, et l'Université du Delaware (USA) qui développe des systèmes biomimétiques de cette même microcirculation. Cette collaboration est financée par le programme « Technologie pour la recherche fondamentale et clinique sur le cancer » du National Institute of Health (NIH).

Motivations : Le cerveau humain ne disposant d'aucune réserve énergétique, la microcirculation cérébrale joue un rôle central dans son fonctionnement : elle alimente les neurones en oxygène et nutriments et régule le débit sanguin en fonction de l'activité neuronale, afin d'optimiser la distribution de ces ressources énergétiques.

Si des approches unidimensionnelles de type réseau ont permis depuis une dizaine d'année d'étudier l'écoulement sanguin cérébral à l'échelle du cortex et de progresser dans la compréhension des mécanismes de régulation du débit [1,2], les progrès ont été plus lents en ce qui concerne l'étude des transferts. En particulier, la condition à la limite à appliquer à la paroi des vaisseaux sanguins est un problème ouvert. Cette paroi est en effet tapissée d'une couche de cellules spécialisées, les cellules endothéliales cérébrales, qui forment la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière laisse passer sélectivement, par des mécanismes diffusifs passifs ou actifs, l'eau, l'oxygène, et le glucose, mais empêche le passage de molécules neurotoxiques et de la plupart des agents pathogènes.

Objectifs : L'objectif de ce stage est de proposer une condition à la limite permettant de représenter les transferts, à travers la barrière hémato-encéphalique, de molécules de propriétés et poids moléculaires variés.

Méthodologie : On s'appuiera pour cela sur les résultats expérimentaux obtenus à l'Université du Delaware, dans des systèmes biomimétiques, comprenant un microcanal rectiligne unique, de diamètre contrôlé de quelques dizaines de micromètre, recouvert ou non de cellules endothéliales humaines (phénotype cérébral), et intégré dans un hydrogel [3]. Un traceur passif (e.g. rhodamine) ou un nutriment (e.g. glucose fluorescent), est injecté (débit contrôlé) en entrée du microcanal, où il est transporté par convection et diffusion. Ce traceur peut soit traverser les cellules endothéliales, soit entrer directement dans l'hydrogel, où il est transporté par diffusion. Les champs $I(x,y,t)$ d'intensité de fluorescence résultants, moyennés dans la direction parallèle au trajet optique, sont obtenus par microscopie de fluorescence. Ces résultats seront analysés à l'aide d'un code de calcul éléments finis haute performance, développé à l'IMFT et basé sur la librairie Feel++ (www.feelpp.org) [4], dans lequel plusieurs conditions à la limite devront être implémentées au préalable (description explicite d'une fine couche de cellules endothéliales représentées par un coefficient de diffusion inférieur à celui de l'hydrogel, condition de membrane...). La condition permettant d'obtenir le comportement le plus proche des résultats expérimentaux sera retenue, et les coefficients correspondants obtenus par une approche inverse.

Programme de travail : Etude bibliographique ; Post-traitement des résultats expérimentaux obtenus à l'Université du Delaware, pour extraire, à partir des champs $I(x,y,t)$, les champs de concentration $C(x,y,z,t)$ sous l'hypothèse d'axisymétrie ; Implémentation des différentes conditions aux limites dans le code d'advection/diffusion (traceur non métabolisable dans un système composé du domaine vaisseau et du domaine tissu) développé à l'IMFT et implémenté sous Feel+ ; Analyse paramétrique et inversion de modèle.

Références : [1] Lorthois et al. NeuroImage 54, 1031–1042, 2011. [2] Lorthois et al. NeuroImage 54, 2840–2853, 2011. [3] Heintz et al. Advanced Healthcare Materials. 5, 2153-2160 (2016). [4] Prud'homme et al, ESAIM: Proc. 38: 429-455, 2012.

Compétences souhaitées : Analyse physique des écoulements et transferts ; Méthodes numériques ; Bonne connaissance du C++, en particulier des normes C++11 et de la méta-programmation (via l'utilisation des templates). Ces notions pourront être approfondies durant le stage et ne sont pas un pré-requis discriminant. Néanmoins, une bonne connaissance du C++ standard et une volonté de progresser

dans ce domaine sont indispensables. Gout pour la pluridisciplinarité, bonne maîtrise de l'Anglais (y compris oral) ; Rédaction.

Informations pratiques : La gratification prévue pour ce stage est la gratification légale (~550 €/mois). Une mission à l'Université du Delaware pourra être financée le cas échéant.

Title: Importance of blood-brain barrier on transfers between blood and tissue in cerebral microcirculation.

Supervisors: Sylvie Lorthois (sylvie.lorthois@imft.fr, 0534322874) and Yohan Davit (yohan.davit@imft.fr)

Laboratory: Institute of Fluid Mechanics of Toulouse, together with the Department of Biomedical Engineering, University of Delaware, USA (Professor J. Slater).

Project summary

Context: The present subject is part of a collaboration between the IMFT, which develops efficient multi-scale models of flows and transfers in cerebral blood microcirculation, and the University of Delaware (USA), which develops biomimetic systems of this same microcirculation. This collaboration is funded by the National Institute of Health (NIH) "Technology for Basic and Clinical Cancer Research" program.

Motivations: Since the human brain has no energy reserves, the brain microcirculation plays a central role in brain physiology: it supplies neurons with oxygen and nutrients and regulates blood flow as a function of neuronal activity, in order to optimize the distribution of these energy resources. While one-dimensional network approaches have made it possible to study the cerebral blood flow in the cortex and to better understand the mechanisms of flow regulation [1,2], progress has been slower in the study of molecular transfers. In particular, the boundary condition to be applied at the wall of blood vessels is still an open problem. This wall is indeed lined with a layer of specialized cells, the cerebral endothelial cells, which form the blood-brain barrier. This barrier selectively enables the exchange of water, oxygen, and glucose through passive or active diffusive mechanisms, but prevents the passage of neurotoxic molecules and most of pathogens.

Objective: The objective of this internship is to propose a boundary condition, which represents the transfers of molecules, with various properties and molecular weights across, the blood-brain barrier.

Methodology: We will rely on the experimental results obtained at the University of Delaware in biomimetic systems including a single rectilinear microchannel of controlled diameter (~25µm), covered or not with human endothelial cells (brain phenotype), and embedded into a hydrogel [3]. A passive tracer (e.g., rhodamine) or a nutrient (e.g., fluorescent glucose) is injected (at controlled flow rate) into the microchannel, where it is transported by convection and diffusion. This tracer can either pass through the endothelial cells or enter directly into the hydrogel, where it is transported by diffusion. The resultant fluorescence intensity field, $I(x,y,t)$, averaged in the direction parallel to the optical path, is obtained by fluorescence microscopy. These results will be analyzed using a high performance finite element code, developed at IMFT and based on the Feel ++ library (www.feelpp.org) [4], in which several boundary conditions will have to be implemented (explicit description of a thin layer of endothelial cells represented by a diffusion coefficient lower than the coefficient in the hydrogel, membrane condition ...). The condition leading to the behavior that better matches the experimental data will be selected, and the corresponding coefficients obtained by an inverse approach.

Work program: Bibliographic study; Post-treatment of the experimental results obtained at the University of Delaware : the concentration field $C(x, y, z, t)$ will be extracted from $I(x,y,t)$ under the assumption of axisymmetry; Implementation of the different boundary conditions in the advection / diffusion code (non-metabolizable tracer in a system composed of a vessel and a tissue domain) developed at IMFT and implemented under Feel ++; Parametric analysis and model inversion.

References: [1] Lorthois et al. *NeuroImage* 54, 1031-1042, 2011. [2] Lorthois et al. *NeuroImage* 54, 2840-2853, 2011. [3] Heintz et al. *Advanced Healthcare Materials*. 5, 2153-2160 (2016). [4] Prud'homme et al, *ESAIM: Proc.* 38: 429-455, 2012.

Desired skills: Physical analysis of flows and transfers; Numerical methods; Good knowledge of C ++, especially C ++ 11 standards and meta-programming (via the use of templates). Note that these notions are not an absolute prerequisite and can be acquired during the internship. Nevertheless, a good knowledge of standard C ++ and a willingness to progress in this area are essential; Demonstrated motivation for work at the interface between disciplines; English, including good oral and writing skills.

Practical information: the candidate will receive the French standard Master's stipend (~550 €/month) for the duration of the internship, up to a maximum of 6 months. A visit to the University of Delaware is expected.