

## Proposition de Thèse 2022

Responsable : Myriam Bonose

ED : 2MIB

Financement : *Concours ED*,

Groupe scientifique : CAPRI, ICP Paris-Saclay

### Version française

Recherche et validation de biomarqueurs de troubles neurologiques dans des fluides biologiques

La majorité des anomalies métaboliques du système nerveux central sont de révélation précoce, cependant, elles ne sont pas toutes diagnostiquées dans l'enfance. Ceci est lié à deux facteurs. Le premier, intrinsèque, est lié à la symptomatologie non spécifique et progressive. Le second, extrinsèque, est lié à l'indisponibilité, sur site, de méthodologies analytiques permettant l'étude systématique du métabolome dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les urines. Le récent développement d'outils efficaces, notamment en spectrométrie de masse (MS) et en techniques séparatives couplées, telles que la MS haute résolution (HRMS) et la SM en tandem couplée à la chromatographie liquide ultra-haute performance (UHPLC-MS/MS) permettent, de nos jours, l'analyse fine des variations du métabolome associées à différentes conditions physiopathologiques. Il est donc devenu possible de découvrir de nouveaux biomarqueurs, qui sont les outils indispensables au diagnostic et au suivi thérapeutique de ces troubles. Les biomarqueurs sont aussi nécessaires à la compréhension des mécanismes physiopathologiques et donc à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Pour atteindre ces objectifs, il est nécessaire d'associer aux cliniciens et aux biologistes spécialistes du domaine, les physicochimistes spécialistes des techniques analytiques citées, mais aussi de biostatisticiens spécialistes du traitement des données.

Dans ce cadre, les membres de l'Equipe Chimie Analytique Photon Réactivités Interactions de l'Institut de Chimie-Physique d'Orsay (UMR 8000 du CNRS), qui sont des spécialistes des techniques analytiques couplées, apportent les compétences nécessaires à ce type d'approche. Ainsi, un réseau informel, réunissant déjà des Chimistes Analystes, des Médecins, des Biologistes et des Biostatisticiens, a été mise en place dans le but d'explorer le métabolome du LCR, chez les enfants atteints de troubles neurologiques d'origine inconnue.

Ainsi, cette proposition de thèse a pour principal objectif la poursuite de l'étude du métabolome du liquide céphalo-rachidien (LCR). Il s'agit de contribuer, par le développement de nouveaux outils analytiques, au diagnostic et à la compréhension des mécanismes physiopathologiques des maladies neurologiques d'origine inexpliquée. Les développements analytiques réalisés lors des thèses précédentes consacrées à cette thématique ont porté essentiellement sur la résolution de problèmes liés aux méthodologies existantes de dosage des acides organiques urinaires et des neuromédiateurs dans le LCR. De nouveaux candidats biomarqueurs tels que le 5MTHF, impliqué dans certaines formes de neurodégénérescence sont en cours de validation. De plus, ses travaux contribuent au développement et à l'évaluation d'une nouvelle puce à code-barres nanofluidique associée à un banc d'analyse portable pour le diagnostic des déficits innés en dopamine et sérotonine, en dosant leurs métabolites ainsi que les cofacteurs enzymatiques, les ptérines impliqués dans leur biosynthèse, dans le LCR (ANR « Nanocode » en cours). Par ailleurs, les développements récents en LC-MS/MS, notamment du point de vue sensibilité, devraient ouvrir la voie vers une exploration plus large du métabolome du LCR et la découverte de nouveaux candidats biomarqueurs.

Profil souhaité :

Titulaire d'un Bac+5 avec des compétences en techniques d'analyses séparatives et de spectrométrie de masse. Des connaissances dans le domaine des sciences du vivant seront un atout supplémentaire. Dans tous les cas de figure, au cours de cette thèse, le doctorant sélectionné recevra une formation théorique et pratique de haut niveau dans les domaines des techniques d'analyses séparatives et de spectrométrie de masse, ainsi qu'une formation spécialisée dans le domaine des maladies métaboliques associées à des troubles neurologiques.

### **Version anglaise**

Search and validation for neurological diseases'biomarkers in biologic fluids.

Most metabolic troubles of Central Nervous System (CNS) are not diagnosed in childhood. This is related to two factors. The first, intrinsic, is related to non-specific and progressive symptomatology. The second, extrinsic, is linked to the unavailability, on site, of analytical methodologies allowing the systematic study of the metabolome in cerebrospinal fluid (CSF) and urine. The recent development of efficient tools such in mass spectrometry (MS) and in coupled separation techniques allows the fine analysis of the metabolome variations associated with different pathophysiological conditions. Thus, it is possible, now, to discover new biomarkers, which are indispensable tools for the diagnosis and the therapeutic follow-up of these disorders. Biomarkers are also necessary for the understanding of pathophysiological mechanisms and therefore for the identification of new therapeutic targets. To achieve these objectives, it is necessary to associate the clinicians and the biologists, specializing in the field, with the physicochemists specializing in the analytical techniques cited, but also biostatisticians specialists in data processing.

In this case, researchers from the Institut de Chimie Physique of Paris-Saclay university, which are specialists in coupled separation techniques, bring the necessary skills to this type of approach. Thus, a network composed of Analytical Chemists, Physicians, Biologists and Biostatisticians has been set up to explore the metabolism in children with neurological disorders of unknown origin.

Then, the aim of this work is to contribute, through the development of new analytical tools, to the diagnosis and understanding of the physiopathological mechanisms of neurological diseases of unexplained origin. The analytical developments carried out in previous thesis devoted to this topic focused mainly on quantification of urinary organic acids and quantification of neuromediators in the CSF. New biomarker candidates such as 5MTHF, involved in some forms of neurodegeneration are validated by the current PhD student. In addition, this work contributes to the development and evaluation of a new nanofluidic barcode chip associated with a portable analysis bench for the diagnosis of innate dopamine and serotonin deficits, by quantifying their metabolites as well as cofactors enzymatic and the pterins involved in their biosynthesis, in the CSF (ANR "Nanocode"). Moreover, recent developments in LC-MS/MS, particularly from the point of view of sensitivity, should open the way towards the simultaneous measurement of all known biomarkers as well as the detection of new biomarker candidates. The futur PhD student will mainly explore the entire CSF metabolome, with particular attention to known biomarker candidates and their oxidation products.

Profile :

Student with a Master's degree with skills in separative analytical techniques and mass spectrometry. Knowledge in the field of life sciences will be a great asset. In all cases, during this thesis, the selected doctoral student will receive a theoretical and practical training of high level in the fields of separative

techniques and mass spectrometry techniques as well as specialized training in the field of metabolic diseases associated with neurological disorders.