

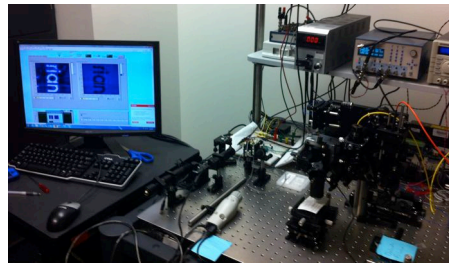
Interface Gráfica para la Visualización y Cuantificación de Bases de Datos de Fluorescencia

Proyecto de Tesis de Maestría
Posgrado en Ingeniería Electrónica

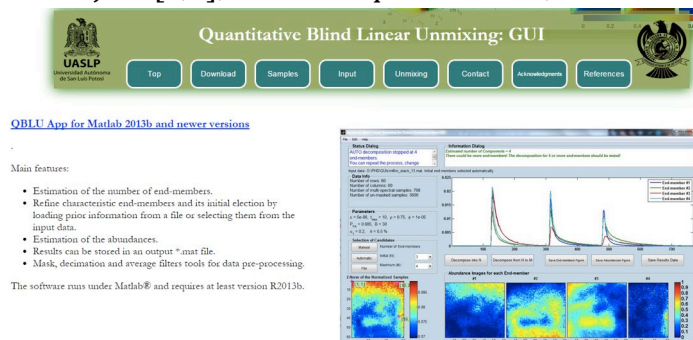
Asesores: Dr. Daniel Campos / Dr. Omar Gutiérrez Navarro (Univ. Autónoma de Aguascalientes)

Motivación

En el diagnóstico de enfermedades es importante una evaluación pronta, y si es posible de manera no invasiva para el paciente, o en caso de necesitarse una muestra de tejido o biopsia, que la misma no sea destruida en el proceso de análisis. Este fin puede lograrse por medio de técnicas que explotan las propiedades ópticas del tejido a estudiar. Una de estas técnicas que ha atraído la atención de los especialistas es la fluorescencia de moléculas endógenas en el tejido [1], sobre todo al evaluarla en diferentes longitudes de onda, dando lugar a la técnica m-FLIM (multispectral *fluorescence lifetime imaging microscopy*). Éste fenómeno se ha utilizado para diagnosticar cáncer oral y de piel, identificar displasia de colón, caracterizar placas de arteriosclerosis, o evaluar el efecto de medicamentos anticancerígenos, entre otras aplicaciones [1,2].



El presente proyecto de tesis se enmarca en el trabajo de investigación conjunto Texas A&M University (TAMU) – UASLP que se ha venido dando desde el 2011. En el departamento de Ingeniería Biomédica de TAMU, dentro del grupo de trabajo del Dr. Javier A. Jo se ha desarrollado la instrumentación biomédica/óptica para medir a través de fluorescencia la composición química de una muestra de tejido [1,2]; mientras que la UASLP, se ha enfocado en el desarrollo de algoritmos para procesar esta información y generar análisis cuantitativos de la composición química del tejido [3-5,8], así como para clasificar y visualizar los datos m-FLIM [6,7]. En este contexto, el proyecto se enfoca a desarrollar una nueva versión de la interface gráfica generada en Matlab, en formato de aplicación, para implementar de forma interactiva nuestros algoritmos para la descomposición lineal ciega [7], la cual se nombró “Quantitative Blind Linear Unmixing” (QBLU). En la siguiente página web <http://galia.fc.uaslp.mx/~omagn/mflim.html> se describen brevemente los algoritmos implementados así como el formato de las bases de datos a analizar, y además se puede descargar libremente la aplicación original. La nueva versión integraría la visualización por medio de fasores de los datos m-FLIM [6], así como de los perfiles de fluorescencia calculados por la descomposición lineal ciega. Además permitiría calcular los tiempos de vida de los perfiles de fluorescencia obtenidos en cada



banda espectral, y en general de la muestra fluorescente, también de forma ciega o cargando una medición de la respuesta del instrumento [8].

El proyecto plantea la realización de un estancia corta de una semana o de un semestre en TAMU para interactuar de forma más cercana con el grupo de investigación internacional. Por lo que al concluir el proyecto se busca que el estudiante obtenga una formación completa tanto en el entendimiento y manejo de los algoritmos de descomposición lineal, visualización por fasores y deconvolución, como en su implementación numérica y en el proceso de validación con bases de datos de placas de arteriosclerosis o tejido bucal en estado de pre-cancer o cancer. Además el aporte práctico del proyecto permite visualizar al completar su desarrollo, el someter un publicación a evaluación en un revista indexada o a un congreso internacional.

Objetivo

Desarrollar una nueva versión de la interface gráfica QBLU como aplicación en Matlab que permita la visualización de los datos m-FLIM por medio de fasores y la cuantificación del tiempo de vida de la muestra.

Metodología

Para una muestra de tejido, sus decaimientos hiper-espectrales de fluorescencia se pueden representar por un modelo lineal de mezcla, donde se combinan de forma convexa los perfiles de fluorescencia en cada punto espacial [3-5]. Nuestros algoritmos permiten atacar la estimación de forma “ciega”, es decir calculando solamente a través de las mediciones de fluorescencia tanto los perfiles comunes a toda la base de datos [4,5], como sus abundancias en cada punto de la muestra. Con base a los perfiles estimados se puede realizar una identificación de los fluoróforos del tejido, a través de los tiempos de vida promedio y la intensidades normalizadas por cada banda espectral [2,8]. Además la representación de cada medición m-FLIM por un fasor en el plano complejo, permite visualizar en un espacio 2D cada medición y compararla con sus perfiles base [6]. Al momento todos los algoritmos de procesamiento y visualización ya se encuentran desarrollados y validados por nuestro grupo de trabajo, y ya existe además una primera versión de la interface QBLU. Por lo que este proyecto partirá de una base concreta y se centrará en mejorar la visualización y cuantificación de los resultados que hasta ahora genera QBLU, así como en paralelizar en lo posible el código para hacerlo más eficiente computacionalmente. La nueva interface se validará con datos experimentales provenientes (placas de arteriosclerosis o tejido bucal en estado de pre-cáncer o cáncer) de la colaboración con el Dr. Javier A. Jo de TAMU. En los primeros 6 meses del proyecto se desarrollaría la base teórica de la propuesta, para en los siguientes 6 meses validar experimentalmente la propuesta.

Calendario de Actividades

- i. *Junio-Agosto/2015*: revisar el estado del arte, y estudiar los planteamientos teóricos de los problemas de descomposición lineal, deconvolución y visualización por medio de fasores en tiempo discreto.
- ii. *Septiembre-Diciembre/2015*: revisar el estado del arte, y estudiar los problemas de descomposición lineal y deconvolución ciegos, es decir sin la información de los

perfiles híper-espectrales de fluorescencia ni la respuesta del instrumento. Cursar las 2 materias optativas y la materia de proyecto de tesis.

- iii. *Enero-Mayo/2016*: continuar con la revisión del estado del arte, y realizar una estancia en el departamento de ingeniería biomédica de TAMU por medio de una beca mixta del CONACYT o una estancia corta de una semana por un proyecto CONACYT-TAMU. Desarrollar las implementaciones de la visualización por medio de fasores y de la deconvolución en señales m-FLIM, considerando en lo posible la paralelización del código. Incorporar estas nuevas rutinas en QBLU y rediseñar la interface de usuario para agregar estas nuevas funciones, así como actualizar la pagina web de la interface.
- iv. *Junio-Julio/2016*: redacción del documento de tesis .
- v. *Agosto/2016*: presentación de los exámenes previo y final de grado.

Materias por Cursar

En el semestre Agosto-Diciembre/2015 se deben cursar 2 de las siguientes 3 materias, según sea la disponibilidad de cursos.

1. Detección y Estimación
2. Optimización
3. Reconocimiento de Patrones

Bibliografía

- [1] L. Marcu, P.M.W. French and D.S. Elson, Fluorescence Lifetime Spectroscopy and Imaging: Principles and Applications in Biomedical Diagnostics, CRC Press, 2014.
- [2] J.Park, P. Pande, S. Shrestha, F. Clubb, B.E. Applegate, and J.A. Jo, "Biochemical characterization of atherosclerotic plaques by endogenous multispectral fluorescence lifetime imaging microscopy," *Atherosclerosis*, 220(2), 394–401, 2012.
- [3] O. Gutierrez-Navarro, D.U. Campos-Delgado, E. R. Arce-Santana et al. "A Fully Constrained Optimization Method for Time---Resolved Multi-Spectral Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy Data Unmixing", *IEEE Trans Biomed. Eng.* 60(6), 1711-1720, 2013.
- [4] O. Gutierrez-Navarro, D.U. Campos-Delgado, E. R. Arce-Santana, M. O. Mendez and J. A. Jo, "Blind End-member and Abundance Extraction for Multi---spectral Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy Data", *IEEE J. Biomed Health Inform.* 18(2), 606-617, 2014.
- [5] O. Gutierrez-Navarro, D. U. Campos-Delgado, E.R. Arce-Santana et al., "Estimation of the Number of Fluorescent End-members for Quantitative Analysis of Multispectral FLIM Data", *Optics Express* 22(10), 12255---12272, 2014.
- [6] Daniel U. Campos-Delgado, O. Gutiérrez Navarro, E. R. Arce-Santana, and Javier A. Jo, "Extended output phasor representation of multi-spectral fluorescence lifetime imaging microscopy," *Biomed. Opt. Express* 6, 2088-2105 (2015)
- [7] O. Gutierrez-Navarro, Daniel U. Campos-Delgado, E. R. Arce-Santana, and Javier A. Jo, "Quadratic Blind Linear Unmixing: A Graphical User Interface for Tissue Characterization", Submitted to *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, Manuscript ID: CMPB-D-15-00258, May/2015.

- [8] D.U. Campos-Delgado, O. Gutierrez-Navarro, E.R. Arce-Santana, M.C. Skala, A.J. Walsh, and J.A. Jo, "Blind Deconvolution Estimation of Fluorescence Measurements Through Quadratic Programming", Submitted to J. Biomed. Optics, ID: JBO 150106, Feb/2015.