

Evaluation *in vivo* de l'effet anti-tumoral d'un ligand d'AAC-11 par imagerie TEP/TDM au 18F-FDG et bioluminescence dans un modèle de mélanome murin

F. Hontonnou¹, E. Kotula², N. Vignal¹, B. Hosten¹, V. Tsoupko-Sitnikov¹, N. Rizzo¹, J.L. Poyet², L. Sarda-Mantel¹

1 UCK/IUH/Université Paris Diderot, Hôpital St-Louis

2 Inserm UMR-S1144

AAC-11

- AAC-11 est une protéine membranaire dont l'activation entraîne l'inhibition de la mort cellulaire E2F1-dépendante. La surexpression de cette protéine dans plusieurs types de cellules cancéreuses est associée à un mauvais pronostic.
- Des peptides dérivés du domaine leucine-zipper d'AAC-11, qui fonctionne comme un module d'interaction protéine-protéine, inhibent ses effets anti-apoptotiques.
- En particulier dans le mélanome murin B16F10.

AAC-11

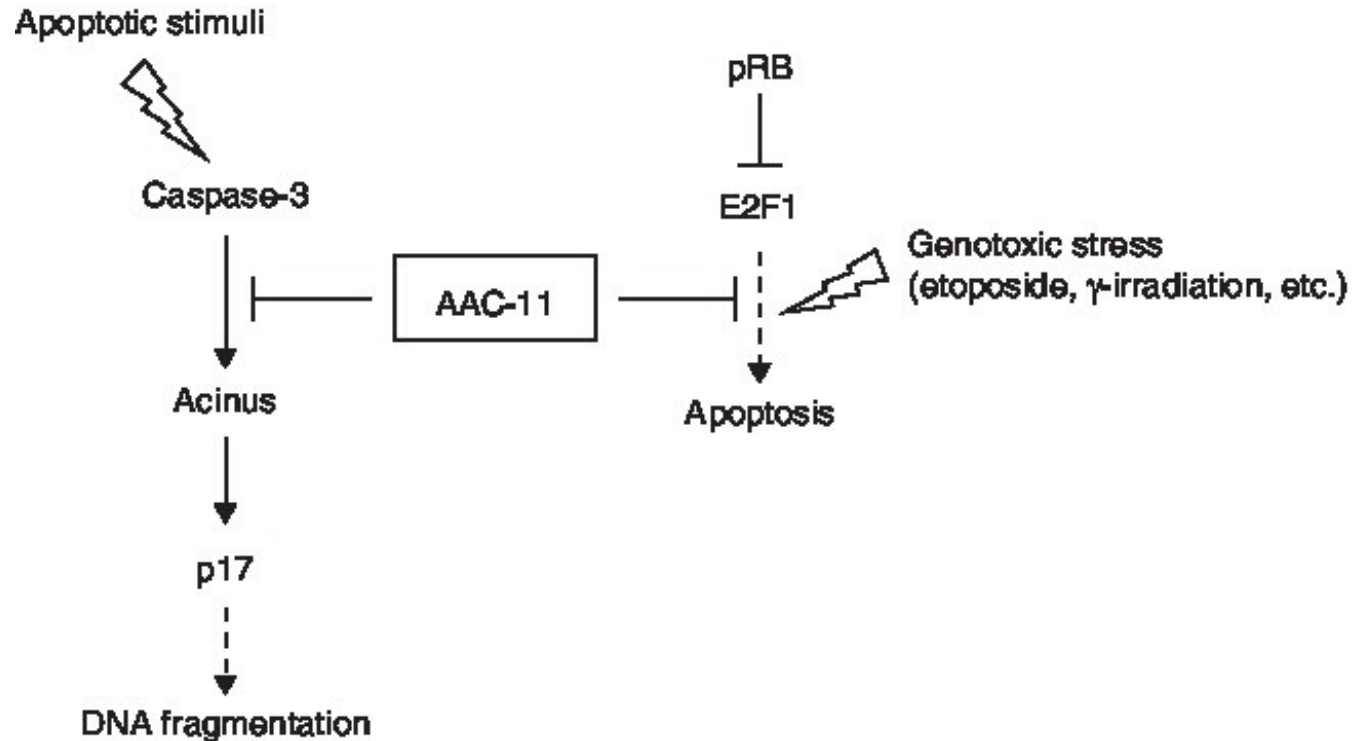
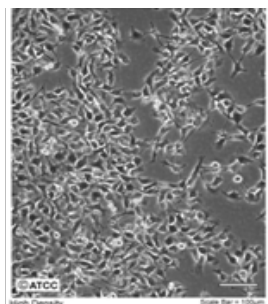


Figure 3. **Model illustrating the role of AAC-11.** AAC-11 regulation of apoptosis takes place at two levels. Right: AAC-11 inhibits E2F1-dependent apoptosis by acting downstream of E2F1, without affecting E2F1-dependent transcription. Left: AAC-11 can prevent caspase-3-mediated activation of Acinus, preventing the generation of the p17 active fragment and interfering with Acinus-mediated DNA fragmentation.

Objectif

- Mesurer au cours du temps l'effet anti-tumoral d'un inhibiteur spécifique d'AAC-11 par la TEP/TDM au 18F-FDG dans des xénogreffes de mélanome pigmenté chez la souris.

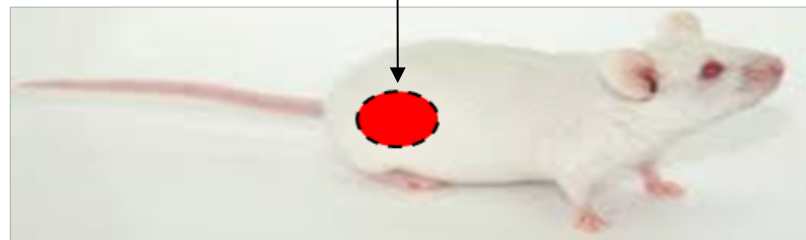
Modèle murin



Cellules B16-F10Luc2



Injection SC de cellules tumorales (500 000)



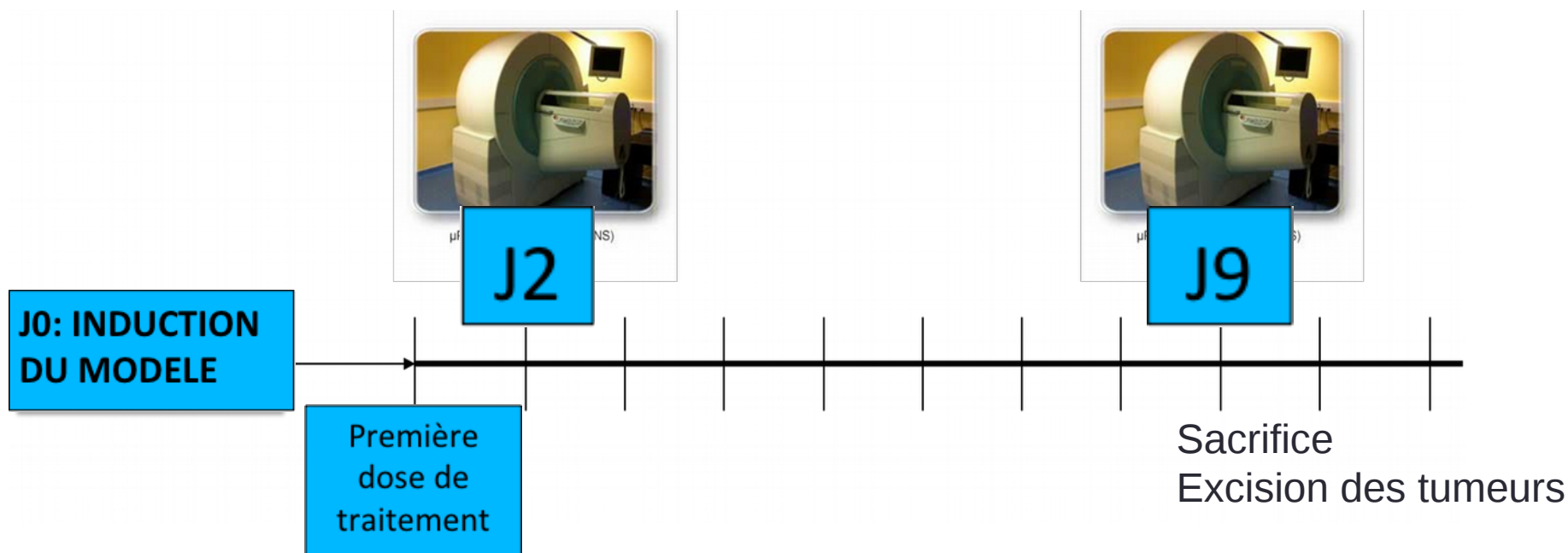
Souris B6 albinos
(n=6 par groupe)

G1: Traité avec un peptide inhibiteur d'AAC-11 (RL-37)

G2: Traité avec un peptide de même structure mais non actif (RK-16)

Protocole thérapeutique

Traitement : injection ip 5mg/kg par jour pendant 15 jours de peptide actif ou non-actif



1^{ère} dose de traitement: 5 jours après l'induction du modèle

Protocoles d'imagerie *in vivo*

A J2 et J9 après le début des traitements

Imagerie en Bioluminescence *in vivo* (IVIS Spectrum, Perkin-Elmer):

Images statiques de 300s en face antérieure 5mns après administration ip de luciférine

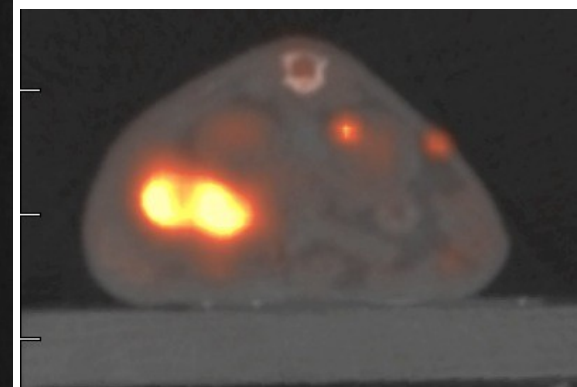
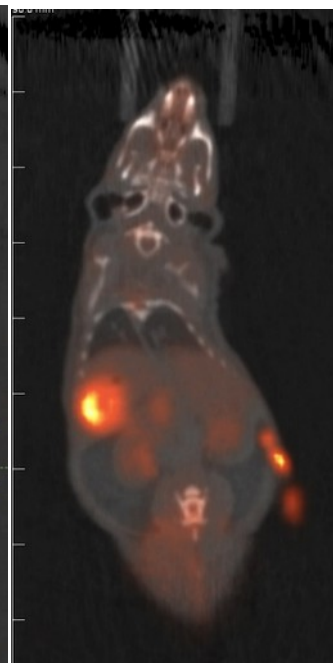
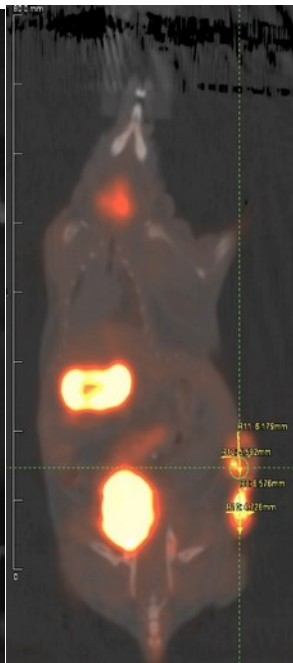
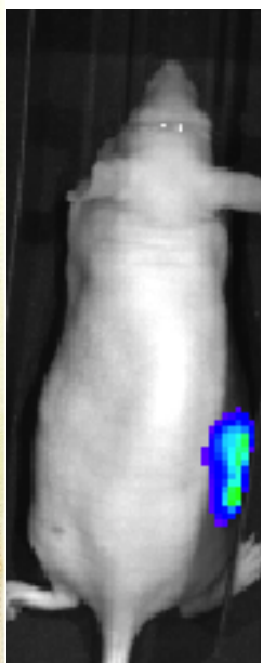
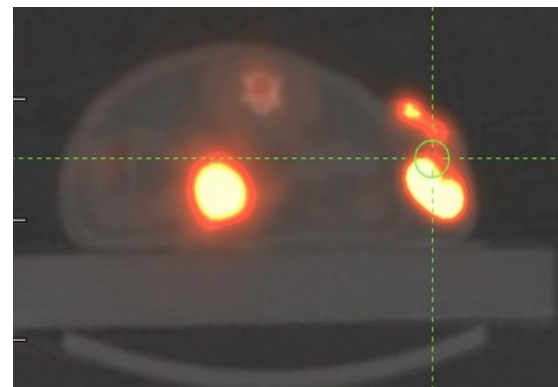
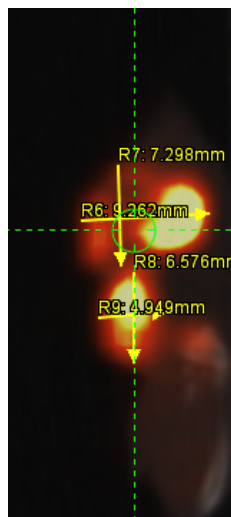
TEP/TDM au ^{18}F -FDG (Inveon Siemens):

Acquisition statique de 10mn 1h après administration iv du ^{18}F -FDG (7,6 \pm 0,8 MBq)

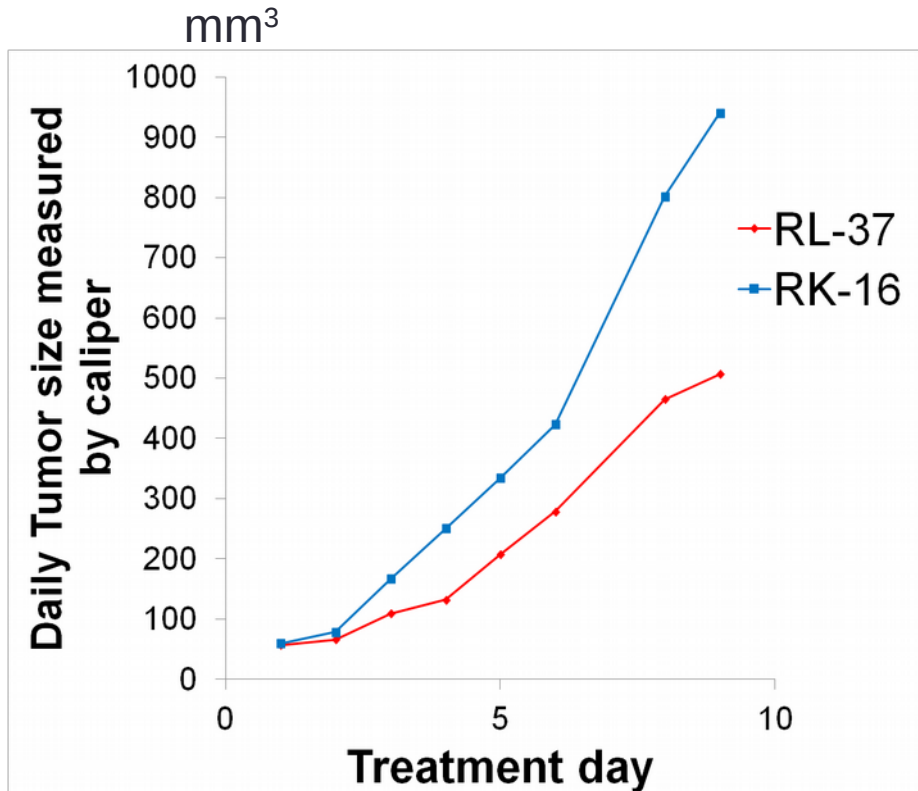
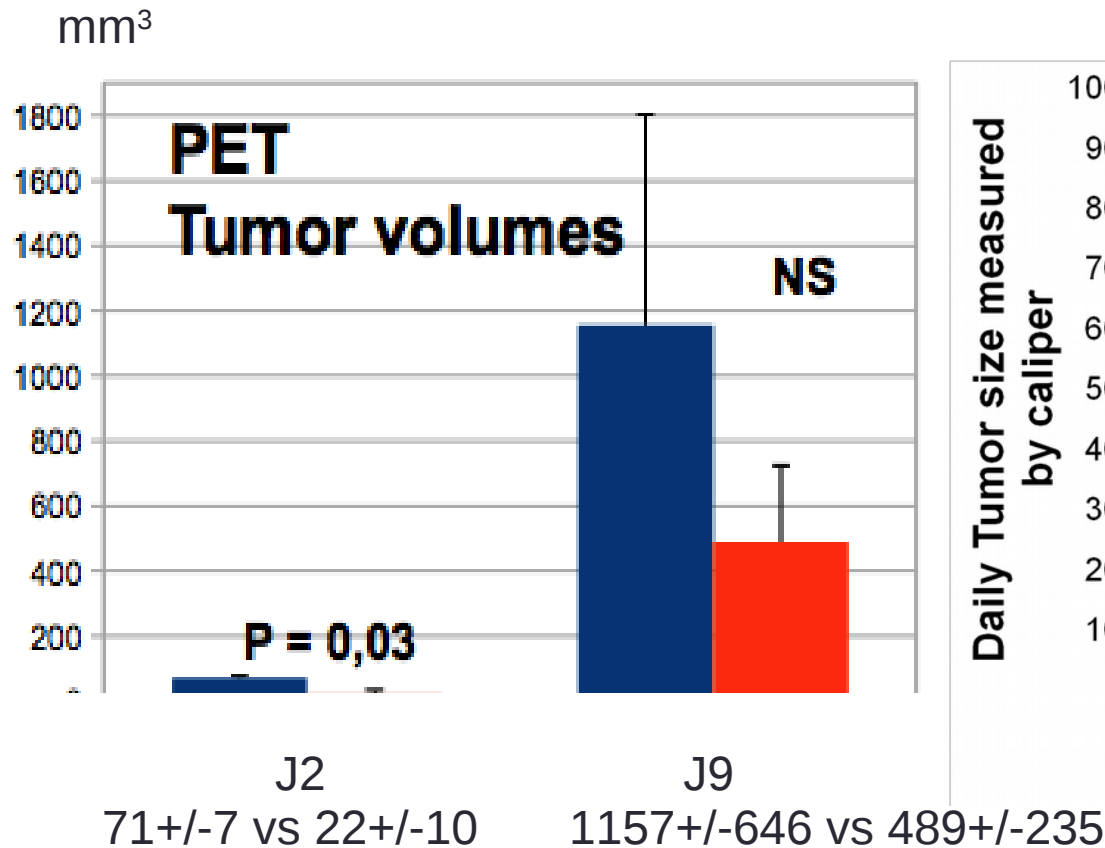
Volume tumoral: mesures quotidiennes au Caliper, TDM à J2 et J9, *ex-vivo* après sacrifice à J9

Captation tumorale du ^{18}F -FDG (% de dose injectée par g de poumon): ROIs volumétriques à J2 et J9

Résolution de la Bioluminescence < celle de la TEP

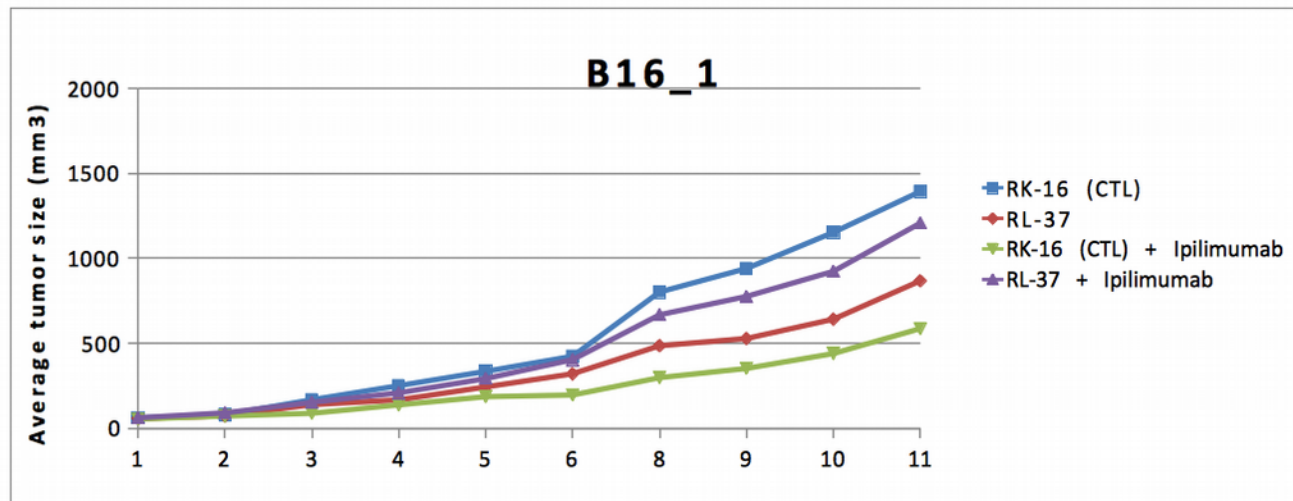
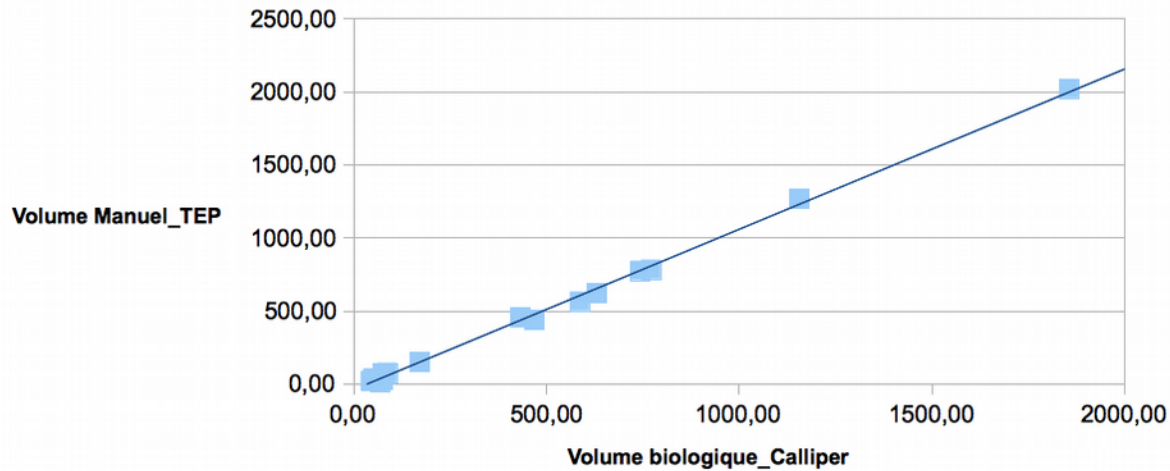


Volumes tumoraux mesurés en TEP/TDM et au Caliper



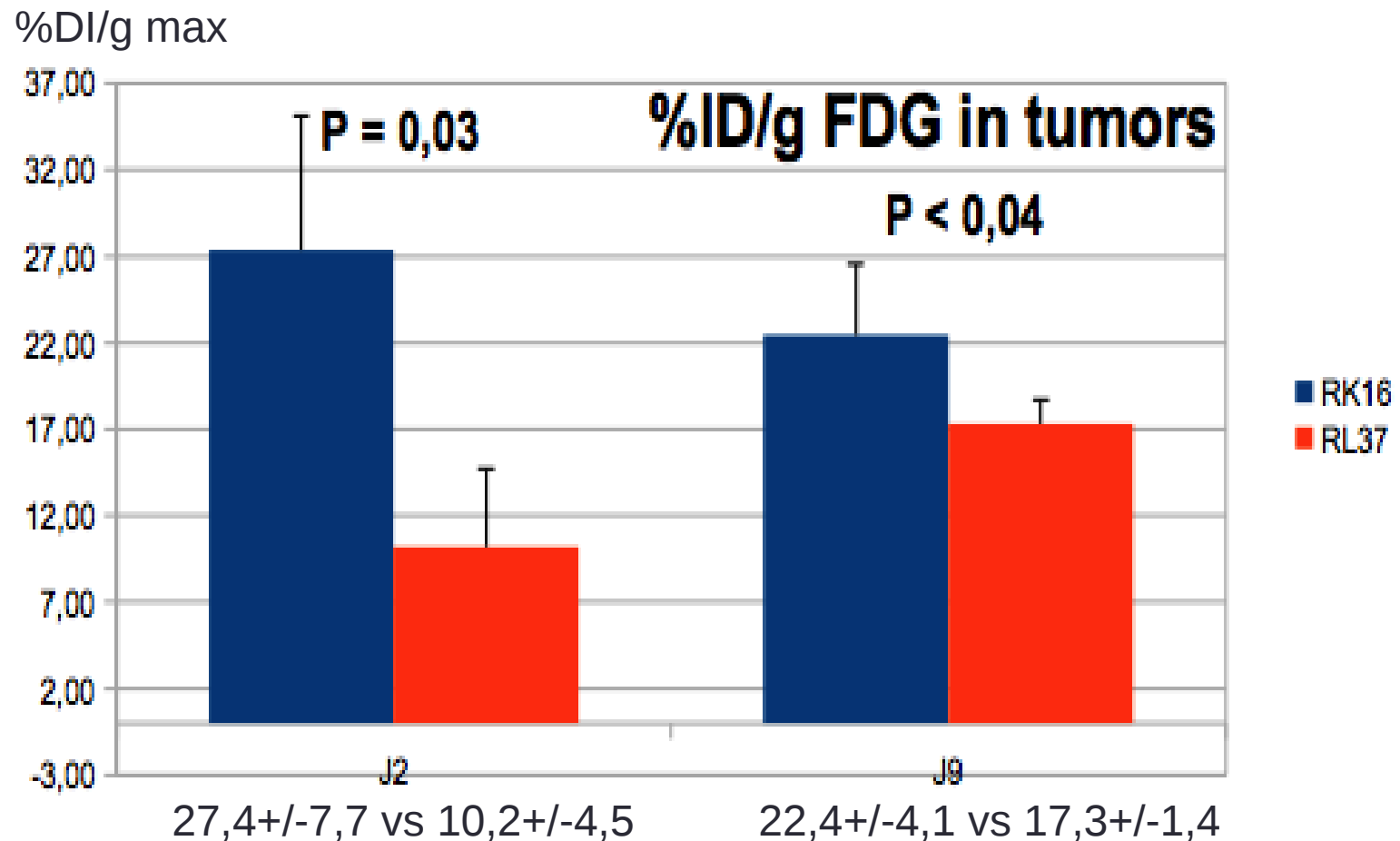
Les mesures au Caliper sont corrélées à celles obtenues en TEP/TDM ($r=0.99$), mais non statistiquement différentes entre G1 et G2 à J2 et J9

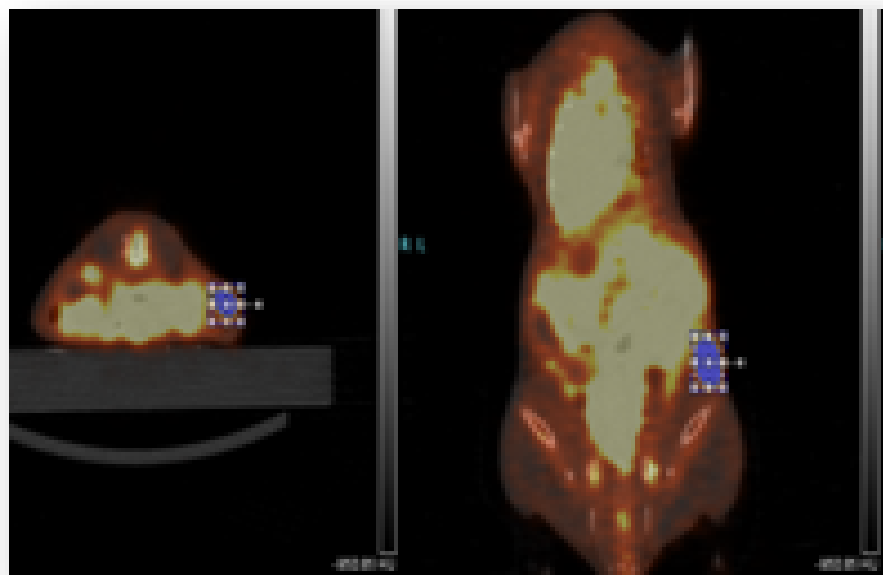
Volumes tumoraux mesurés en TEP/TDM et au Caliper



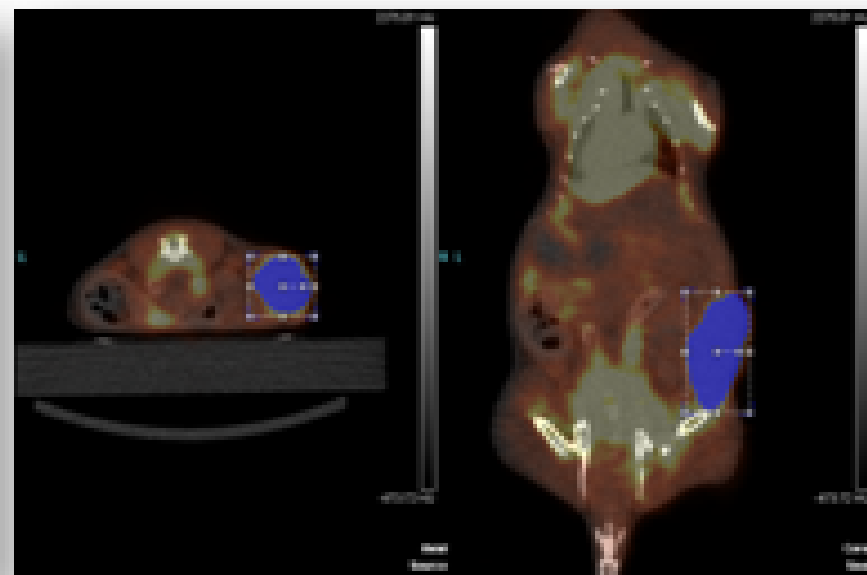
Captation tumorale du ^{18}F -FDG

Toutes les tumeurs sont visualisées en ^{18}F -FDG à J2 et J9

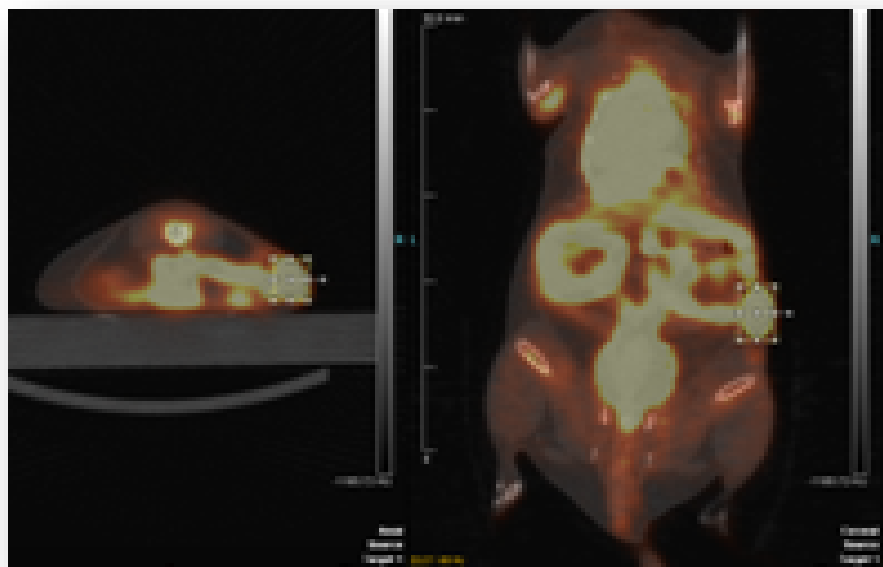




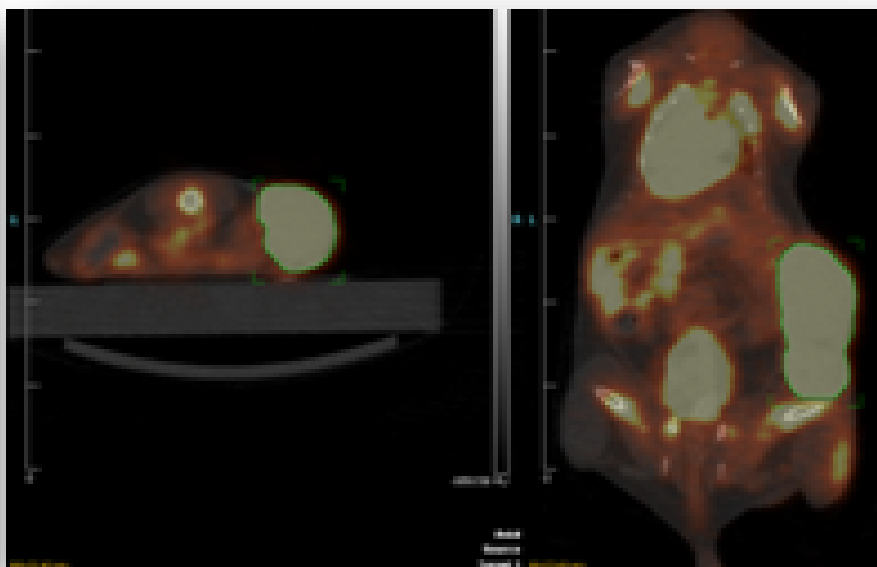
Mouse 7 (G1 = RL37) D2



Mouse 7 (G1 = RL37) D9



Mouse 14 (G2 = RK16) D2



Mouse 14 (G2 = RK16) D9

Conclusion

- Dans cette étude effectuée sur un petit nombre d'animaux,
- la TEP/TDM au ^{18}F -FDG a permis de mettre en évidence précocement un effet anti-tumoral du peptide inhibiteur d'AAC-11 après 2 doses, en termes à la fois de volume et de métabolisme.
- La quantification TEP est plus robuste que la bioluminescence et le Caliper.