

Quantification des blastes médullaires par la TEP à la 18F-fluoro-thymidine (FLT) dans un modèle murin de syndrome myélodysplasique

B Hosten, L Goursaud, N Vignal, N Hernio, V Tsoupko-Sitnikov, ME Noguera, M Pla, P Fenaux, P Krief, N Rizzo, C Chomienne, RA Padua, L Sarda-Mantel

Unité Claude Kellershohn and Inserm U1131, IUH Paris Diderot University, St-Louis Hospital, Paris, France

Syndrome myélosdysplasique de haut-risque et LAM

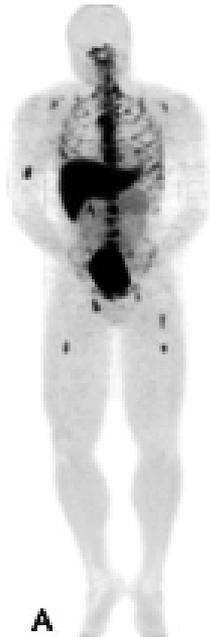
- Syndrome myélosdysplasique: hématopoïèse inefficace conduisant à des cytopénies sévères et un risque variable de progression vers la leucémie aiguë myéloïde (LAM)
- Pronostic péjoratif (médiane survie 15 mois, 24 mois sous azacitidine) sauf pour 15% des pts qui peuvent bénéficier d'une greffe de cellules souches allogénique
- Nécessité de nouveaux traitements, évalués et comparés dans des modèles murins
- BM impossible chez la souris, intérêt d'un outil de suivi non invasif de l'efficacité thérapeutique
- Intérêt aussi chez les patients

TEP à la 18F-FLT chez les patients avec SMD



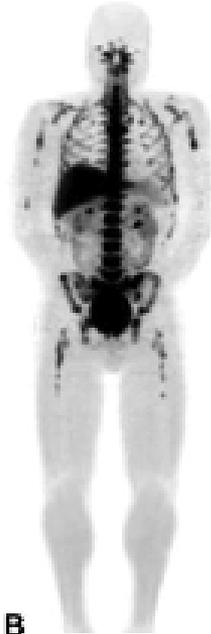
A

Normal



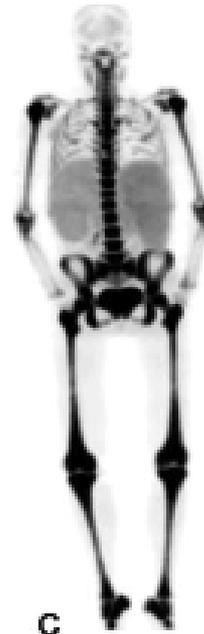
A

Anémie
Aplastique



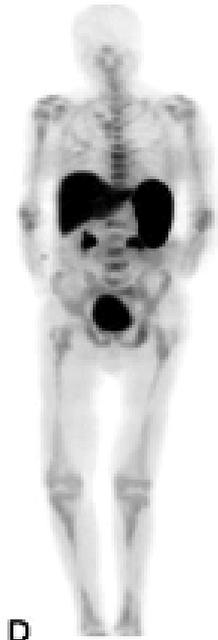
B

SMD-HR



C

LAM



D

Myélofibrose

Early assessment of treatment response in patients with AML using [18F]FLT PET imaging

Matt Vanderhoeka, Mark B. Juckettb, Scott B. Perlmanc, Robert J. Nicklesa, and Robert Jeraja
University of Wisconsin, Madison, WI, USA

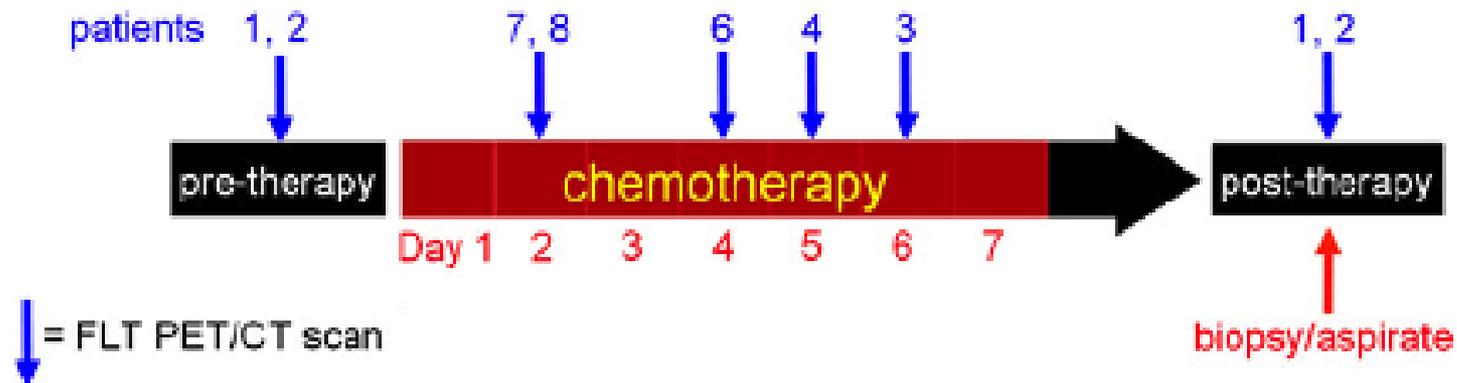
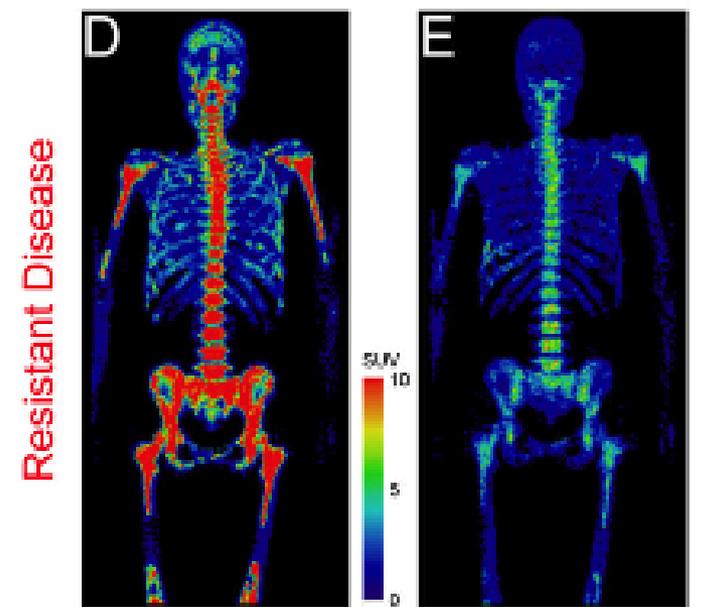
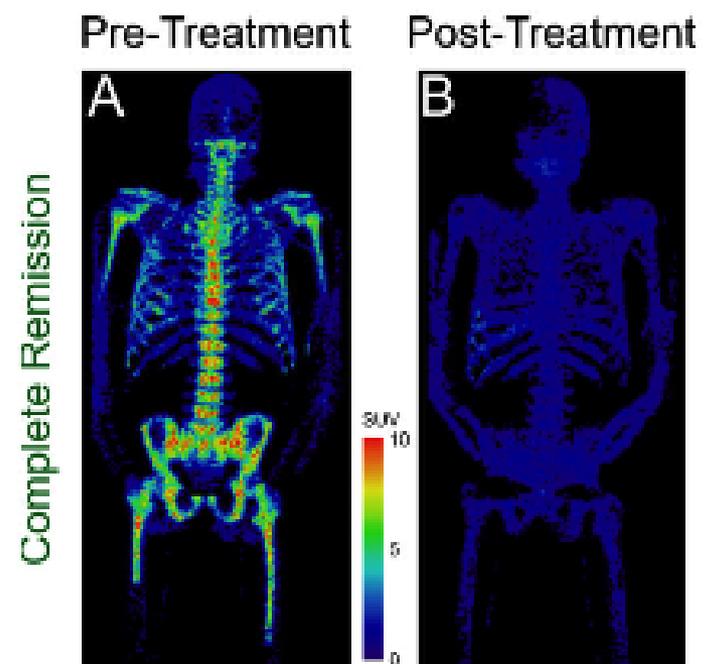
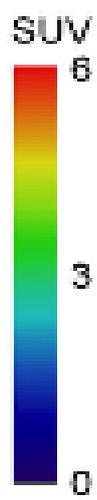
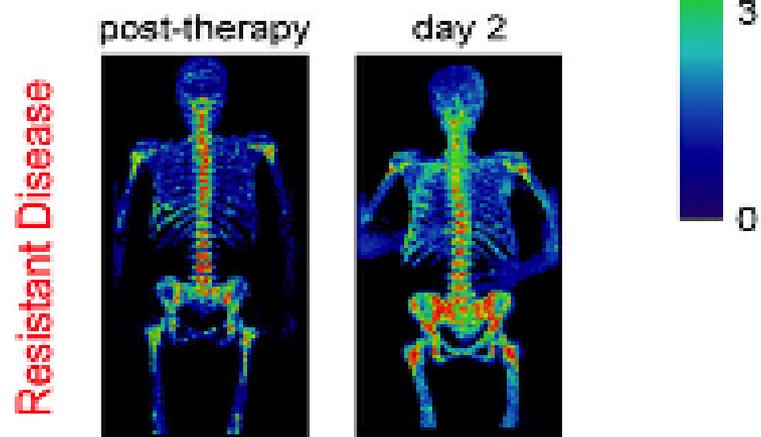
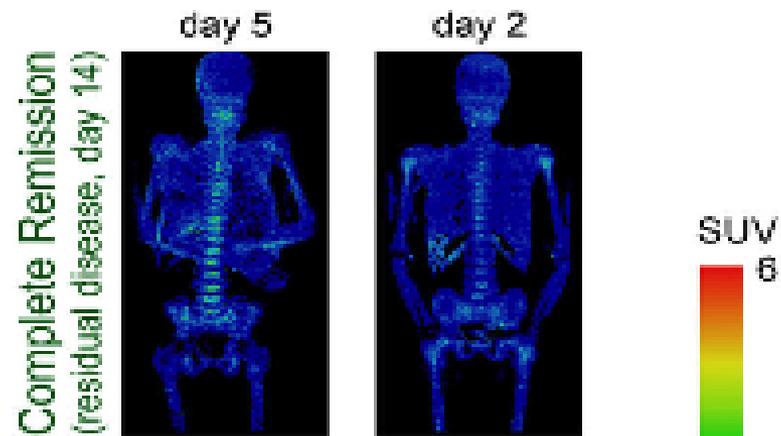
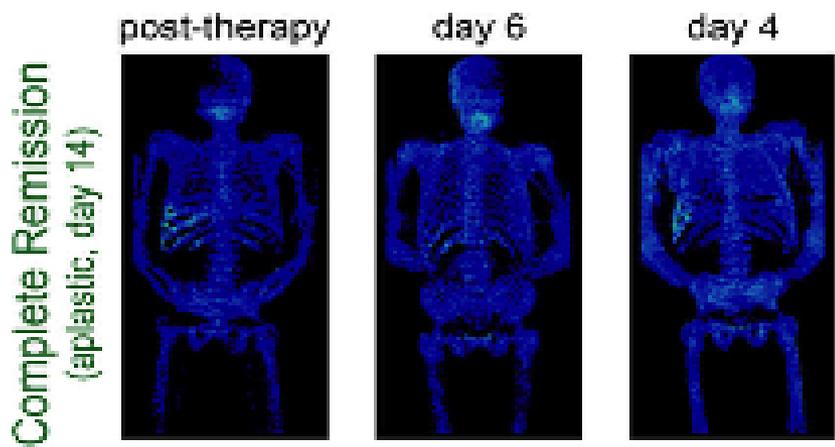


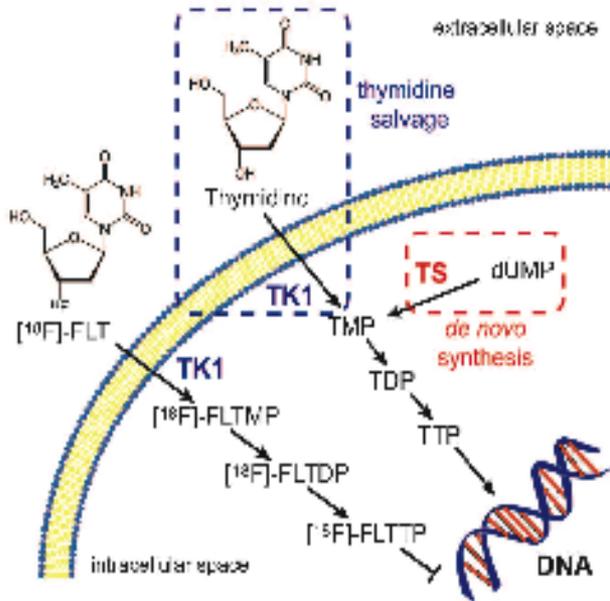
Fig. 1.

FLT PET imaging schedule. Blue arrows indicate when each patient was scanned. PET scans were acquired at progressively earlier time points of therapy. Bone marrow aspirate and biopsy were performed after therapy on day 14 (early) and between four and six weeks (follow-up). Patient 5 was not imaged due to development of epistaxis, unrelated to the PET scan.



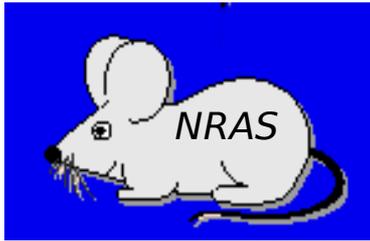
Evaluation thérapeutique *in vivo* dans les modèles murins de SMD-HR et LAM

- Taux de Plaquettes sanguines (PB), génotypage, survie
- TEP à la 18F-Fluoro-Thymidine (FLT)?

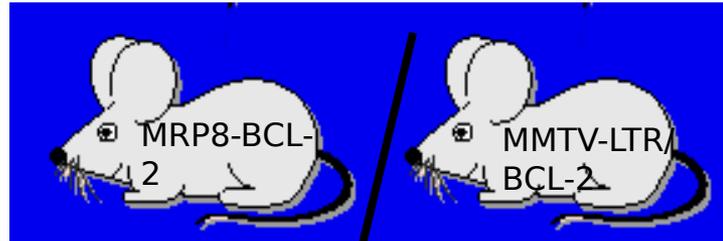


La captation cellulaire de la FLT uptake, comme celle de la thymidine est corrélée à l'expression de la Thymidine Kinase 1 et au PCNA (élevés dans les cellules en phase S du cycle cellulaire)

Modèles murins de SMD-HR et LAM

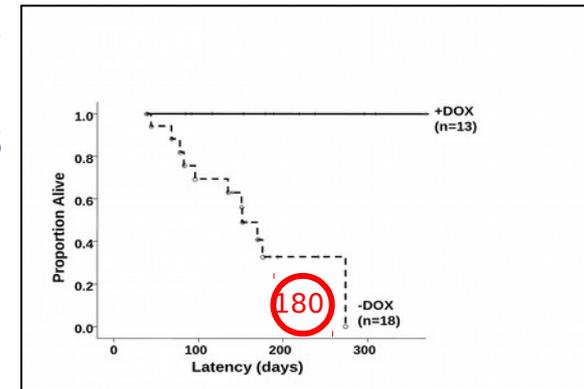


X

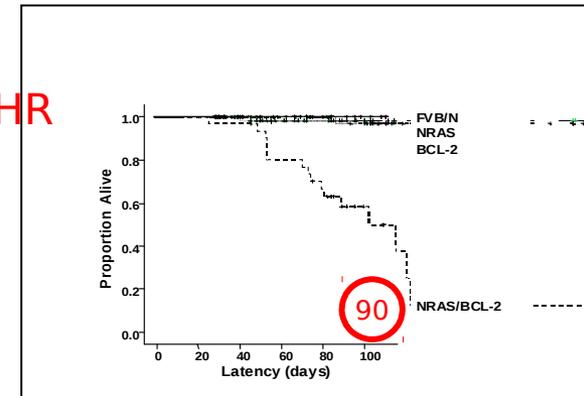


	Bone Marrow (LP)	Bone Marrow (HP)	Liver	Spleen	%blast
MRP8NRAS TK1 surexprimée					8±0.3
MMTV(tTA/TBCL-2)					12±2
MRP8BCL-2					18±5
MMTV(tTA/TBCL-2)NRAS Aurora Kinase B surexprimée					15±3
MRP8(BCL-2)NRAS					89±4

SMD-HR



LAM



Objectifs

Du projet:

Evaluer la TEP à la 18F-fluoro-thymidine pour le monitoring *in vivo* de l'efficacité thérapeutique de nouveaux traitements dans le modèle murin de MDS

De l'étude:

Corréler les données TEP-FLT quantifiées *in vivo* aux données cyto/histologiques dans le modèle SMD-HR

3 groupes de souris (souche FVB/N):

- Témoins normales FVB/N (n=4)
- Souris mutées pour le gène NRASD12 dans les cellules de la lignée myéloïde (promoteur MRP8) (n=6)
- Souris triple transgéniques *MMTVtTA/TetoBCL-2/MRP8NRASD12* = modèle de SMD-HR (n=7)



TEP/TDM à la 18F-FLT à l'âge de 10-19 semaines

- Radiosynthèse de la 18F-FLT
- Activités injectées: 0.36+/-0.10 Mbq/g
- Acquisition statique (10 min) 1h après *iv*

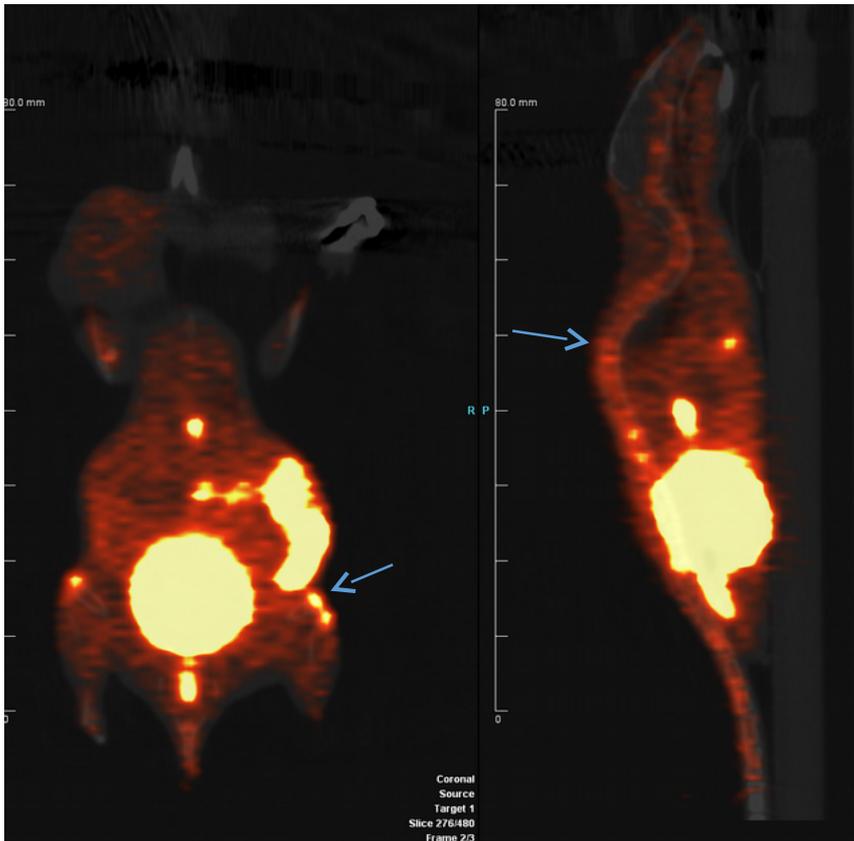
Quantification des images:

%DI/g de moelle osseuse dans les vertèbres dorsales, les épiphyses fémorales proximales et distales, le foie, la rate, le sang

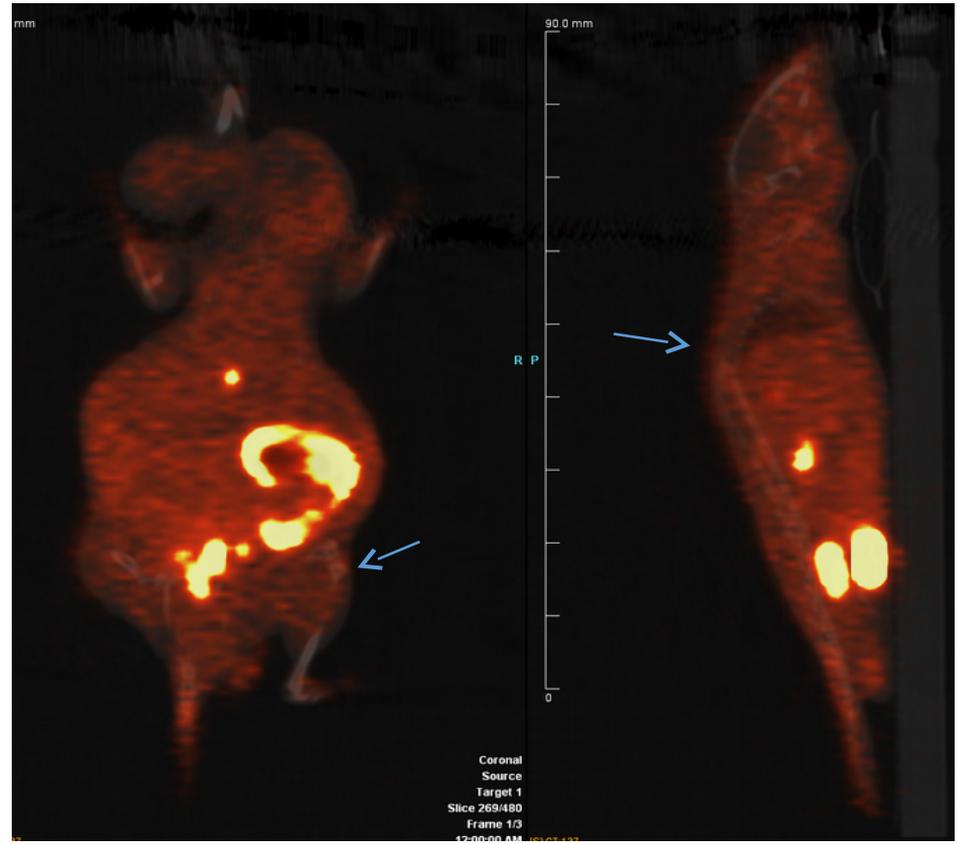
Ponction veineuse pour comptage des plaquettes Sg et mesure de l'expression de BCL-2

Sacrifice, prélèvement de la moelle osseuse fémorale pour comptage des blastes

TEP à la 18F-FLT



Triple Mutant HR-MDS



Contrôle FVB/N

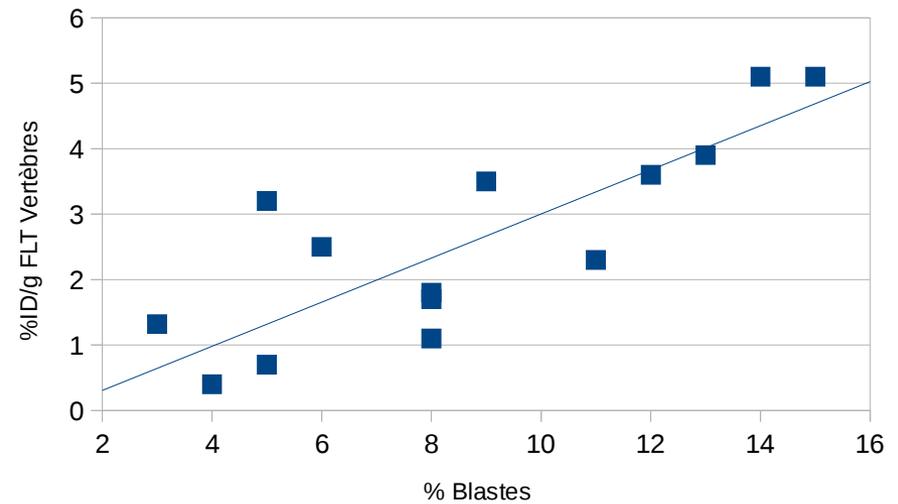
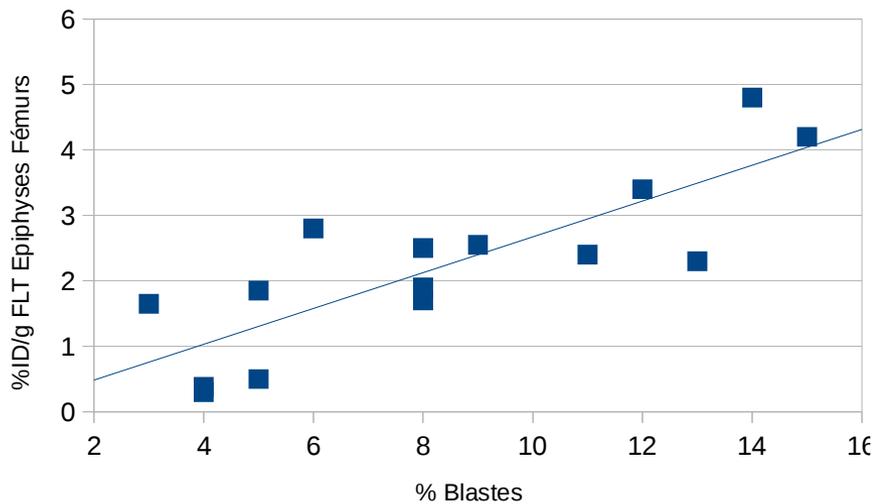
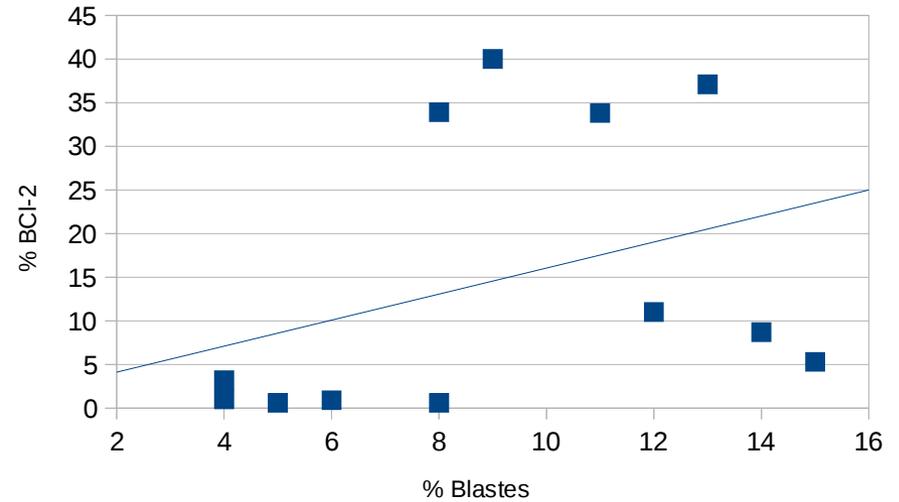
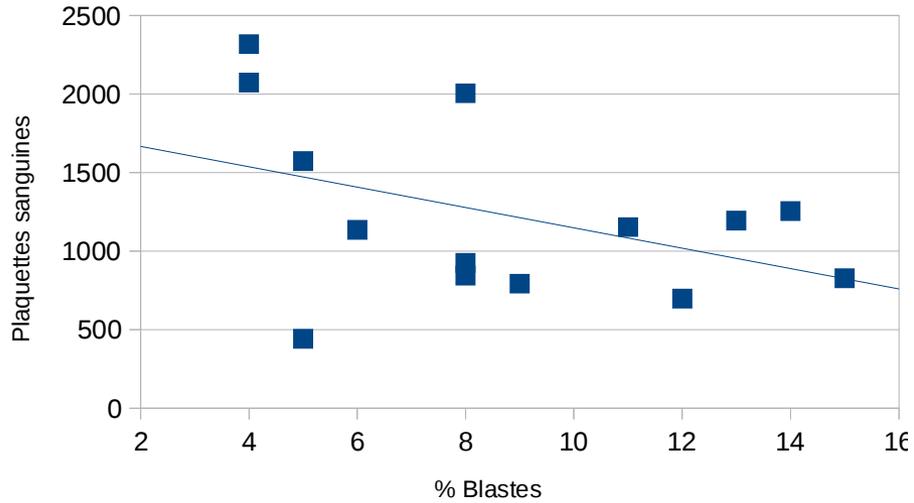
Résultats

type	%Blastes MO Fémurs (cytologie)	plaquettes sanguines	%Bcl-2	TEP-FLT: %dD/g Sang	TEP-FLT: %dD/g MO Vertebres	TEP-FLT: %dD/g MO Fémurs	TEP-FLT: %dD/g rate	TEP-FLT: %dD/g foie*	%Blastes foie (histologie)
Triple	14	1255	8,7	4,9	5,1	4,8	4,8	5,9	
Triple	13	1195	37,1	3,6	3,9	2,3	3,3	3,9	
FVB/N	4	2073	1	0,4	0,4	0,38	0,82	0,5	
FVB/N	4	2318	3,2	0,4	0,4	0,3	0,75	0,5	
Triple	12	697	11	4,2	3,6	3,4	4,1	4,8	
Triple	9	793	40	3,2	3,5	2,55	3	3,5	
Triple	15	827	5,3	5,2	5,1	4,2	4,4	5,2	
Triple	8	844	33,9	1,1	1,1	2,5	1,2	1,2	
Ras	8	2005		2,2	1,8	1,9	1,5	2,7	
Ras	6	1136	0,9	3,3	2,5	2,8	3,4	3,6	
Ras	5	442		3,3	3,2	1,85	2,75	4	
Triple	11	1153	33,8	2,3	2,3	2,4	2,1	3,1	
Ras	5	1573	0,6	0,5	0,7	0,5	0,7	0,6	
Ras	8	925	0,6	1,6	1,7	1,7	1,6	1,6	
Ras	3			0,9	1,32	1,65	0,9	1,15	

Résultats

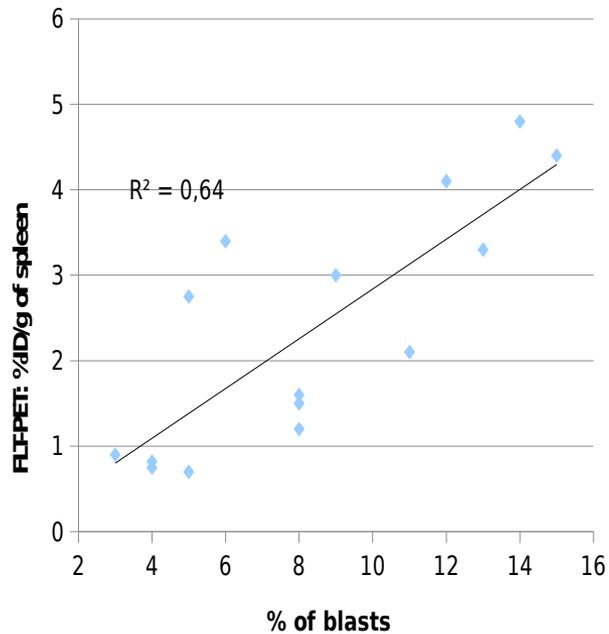
- Plaquettes Sg: 966+/-226/ml chez les souris SMD-HR vs 1496+/-688/ml chez les témoins FBV/N et NRAS (NS)
- Expression de BCL-2: 24.3+/-15.1% vs 1.2+/-1.1% ($p < 0.01$)
- Comptage des blastes dans la moelle osseuse fémorale: 12+/-2% vs 5+/-1% ($p < 0.003$)
- TEP-FLT: %/DI/g de moelle osseuse plus élevé chez les souris SMD-HR
2.7+/-1.2% vs 1.3+/-0.9% ($p < 0.02$) au niveau des épiphyses fémorales

Plaquettes Sg, expression de BCl2, et captation médullaire de la 18F-FLT en TEP vs le taux de blastes médullaires

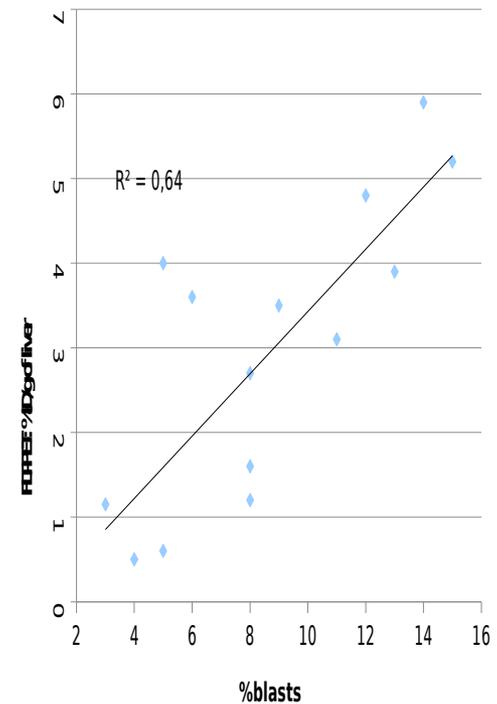


Captation hépatique et splénique de la 18F-FLT en TEP versus le taux de blastes médullaires

Relation between FLT uptake in the spleen (PET imaging) and bone marrow blasts infiltration (cytology)



Relation between FLT uptake in the liver (PET imaging) and bone marrow blasts infiltration (cytology)



Histologie hépatique

Pas de blastes chez les souris FBV/N

Infiltration blastique +/+ chez les souris NRAS mutées
et +++ chez les SMD-HR

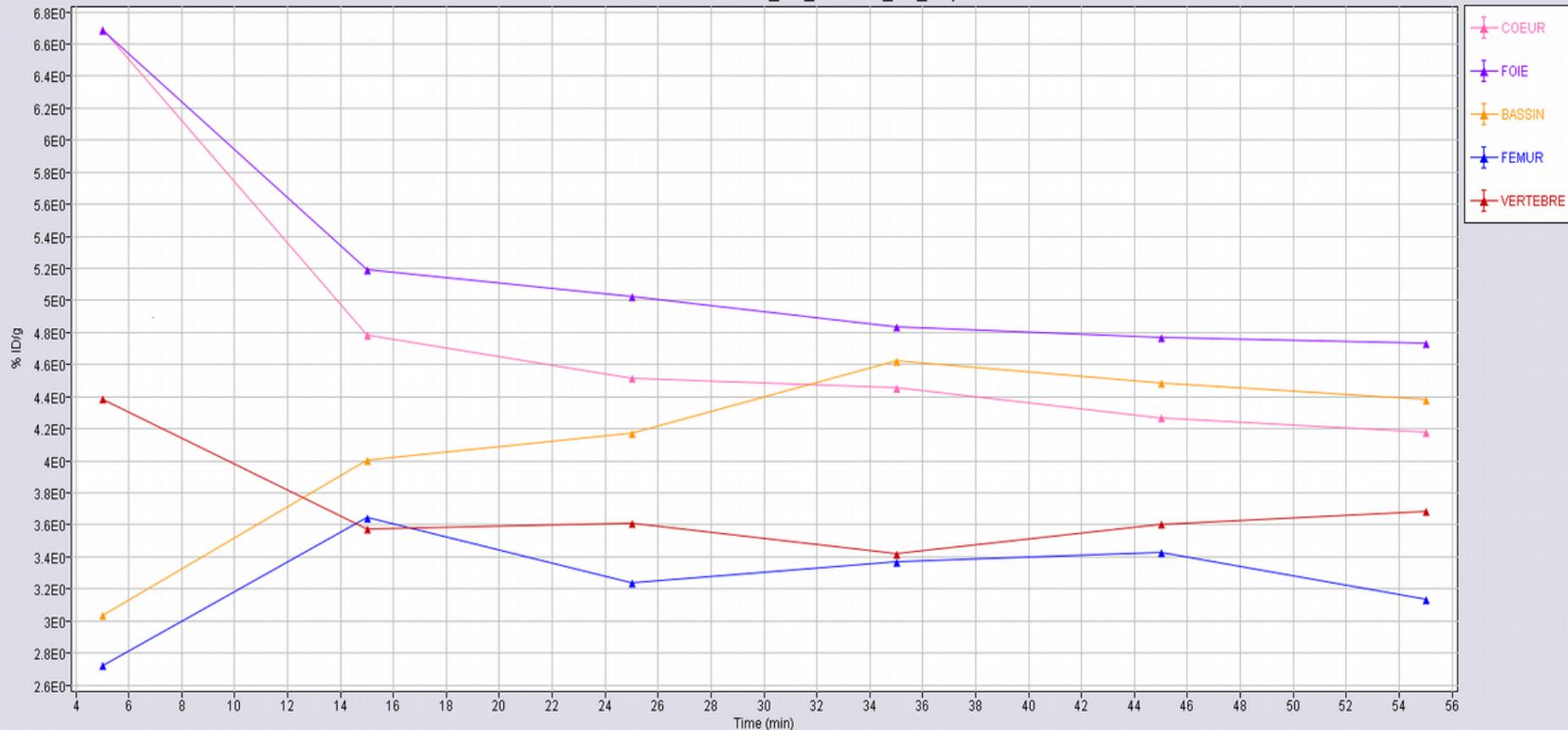
Quantification:

Conclusion

- La TEP-FLT corrèle avec le taux d'infiltration blastique dans la moelle osseuse dans notre modèle, contrairement aux taux de plaquettes Sg et d'expression de BCl2.
- L'étude de corrélation entre la TEP-FLT et le taux d'infiltration blastique ainsi que l'expression de TK1 (IHC) dans le foie et la rate sont en cours.
- Un essai de monitoring d'agents anti-BCl2 par la FLT-PET dans le modèle SMD-HR est prévu.

Quantification TEP-FLT

20150211Padua3377_f18_3600sec_em_v1.pet



Quantification du % de dose injectée (Mbj) par g de tissu sur les images
À l'aide de régions d'intérêt volumiques tracées sur les tissus d'intérêt :
Sang, foie, rate, vertebres, fémurs, base du crâne

Results

