

## **Caractérisation d'un marqueur endothélial vasculaire compatible avec l'imagerie moléculaire de l'inflammation pulmonaire.**

Laurent D'ARCO

Travail réalisé sous la direction du Dr Docagne.

Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, U1237, PhIND "Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders", Institut Blood and Brain @ Caen-Normandie, Cyceron, 14000 Caen, France

*Introduction.* L'imagerie moléculaire est une modalité d'imagerie qui permet de caractériser un processus biologique actif au niveau de la molécule dans un organisme. Des travaux récents de l'équipe montrent qu'un agent de contraste "super-paramagnétique" appelé MPIO couplé à un anticorps spécifique d'une molécule d'adhésion vasculaire révèle de manière précoce et quantitative l'inflammation dans plusieurs modèles de neuro-inflammation. Notre objectif était de caractériser une cible moléculaire pertinente sur l'endothélium vasculaire pulmonaire. Pour des raisons pratiques il a été choisi d'utiliser un modèle d'inflammation spécifique induit par du Lipopolysaccharide (LPS).

*Matériels.* Des souris mâles C57BL6 âgées de 8 à 14 semaines ont été utilisées. Elles recevaient une dose-poids de  $1.5\text{mg/kg}^{-1}$ , ou  $3\text{ mg/kg}^{-1}$  de LPS O111:B4 en solution tampon phosphate PBS. 2 contrôles ont été étudiés : procédure blanche ou tampon phosphate stérile.

*Méthodes.* Des colorations histologiques hématoxyline et éosine associées à des marquages cellulaires LY6G et CD3 en immunohistochimie ont été utilisées pour vérifier le modèle. L'expression des molécules d'adhésion vasculaire de VCAM-1, P-Selectin, ICAM-1 et PECAM a été comparée en immunohistochimie. Des MPIO couplés à VCAM-1 ont été injectés par voie intra-fémorale et recherchés en microscopie et en IRM *ex vivo* en utilisant une séquence T2\*.

*Résultats.* Une dose de  $1.5\text{mg/kg}^{-1}$  était suffisante avec une tolérance acceptable. Les contrôles doivent recevoir une procédure blanche. VCAM-1 est exprimée précocement et de façon la plus discriminante en comparaison avec les autres molécules d'adhésions vasculaires. Les MPIO couplés à VCAM-1 adhèrent à l'endothélium vasculaire pulmonaire activé et révèlent l'inflammation. Ces MPIO peuvent être détectés par une méthode d'imagerie utilisant la résonance magnétique dans l'appareil respiratoire.

*Discussions.* L'utilisation de l'IRM pour de l'imagerie moléculaire de la vascularisation pulmonaire du parenchyme est aujourd'hui limitée à l'expérimentation animale. La mise au point de MPIO biodégradables utilisables en clinique est à l'étude.

*Conclusions et perspectives.* Ces travaux ont pu déterminer que VCAM-1 est un marqueur précoce et sensible de l'inflammation pulmonaire compatible avec de l'imagerie moléculaire utilisant des agents de contraste super-paramagnétiques. Il s'agit de la première utilisation de MPIO couplé à VCAM-1 sur un modèle d'inflammation pulmonaire. Cette modalité d'imagerie fonctionnelle utilisant les propriétés de la résonance magnétique est novatrice et l'objet d'une recherche particulière car il s'agit d'une méthode qui n'est pas irradiante, qui est précise et très spécifique. A ce jour son développement est au stade préclinique, ces travaux avec ceux qui précèdent permettent de valider son potentiel et de poursuivre la recherche.

Les perspectives envisagées par l'équipe du laboratoire sont d'utiliser ce concept novateur d'imagerie par résonance magnétique pour :

- étudier l'influence des pathologies inflammatoires pulmonaires induites par des agressions environnementales sur les pathologies neuro-inflammatoires.
- l'appliquer à d'autres modèles de maladies vasculaires inflammatoires difficiles à diagnostiquer précocement à l'instar de l'HTAP conjointement avec l'équipe INSERM UMR\_S 999 à Paris.