

DOSIMETRIE MULTI-CELLULAIRE DES RADIONUCLEIDES EMETTEURS B+ A L'AIDE DE SIMULATIONS MONTE-CARLO POUR L'OPTIMISATION DES METHODES DE SUIVI CELLULAIRE *IN-VIVO* PAR IMAGERIE TEP

Manon Jacquemin¹, Aurélie Desbrée¹ et Didier Franck¹

¹Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses

²INSERM / IUH / Paris Diderot University / APHP, France

Manon.jacquemin@irsn.fr

L'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) suscite un intérêt croissant pour le suivi *in-vivo* de cellules sanguines radiomarquées [1,2,3]. En effet, par exemple, l'injection dans l'organisme de leucocytes radiomarquées peut être utilisée pour détecter des foyers infectieux ou inflammatoires. Sur le plan de la recherche clinique, la résolution TEP permet également d'espérer une analyse quantitative fine de la greffe de cellules souches hématopoïétiques dans la moelle osseuse dans le contexte d'une thérapie cellulaire ciblée [1,3]. Toutefois, il a été observé que le radiomarquage cellulaire, en plus de son caractère instable, pouvait entraîner un risque de perte de fonctionnalités des cellules voire une mort cellulaire [4,5] et contribuer ainsi à une dégradation de la qualité d'image.

Afin d'offrir une meilleure compréhension des mécanismes de la toxicité induite par les radionucléides émetteurs β^+ utilisés comme marqueurs et orienter le choix des cliniciens vers le radionucléide le moins irradiant, une évaluation dosimétrique précise à l'échelon cellulaire constitue un enjeu majeur.

Ce travail repose sur la réalisation, à l'aide de simulations Monte-Carlo (code MCNP6), d'une étude dosimétrique à partir d'un modèle géométrique multicellulaire pour 3 radionucléides utilisés en imagerie TEP : F-18, Cu-64, Ga-68.

Dans notre étude, les cellules sont représentées par un modèle géométrique sphérique à 3 compartiments (noyau, cytoplasme et surface cellulaire) comme défini dans le MIRD [6]. Des calculs de facteurs S (dose absorbée à une cellule cible par unité d'activité cumulée) sont réalisés en considérant deux contributions à la dose distinctes: la contribution de l'activité localisée dans la cellule-cible elle-même (self) et celle de l'activité localisée dans les autres cellules (cross).

Les facteurs S-cross, dont la valeur dépend des distances entre les cellules, sont calculés à partir de deux types de distribution cellulaire.

Dans un premier temps, un modèle d'amas cellulaire à géométrie compact, généralement utilisé dans la littérature [7, 8], est considéré. Cependant, ce modèle simple ne permet pas toujours de refléter la spécificité d'une configuration géométrique dans des conditions expérimentales données. Plus particulièrement, dans notre contexte de marquage *in-vitro*, les cellules de sang sont mises en suspension et considérées comme étant réparties de manière homogène dans tout le volume de marquage.

Ainsi, afin d'affiner les calculs dosimétriques, un modèle plus réaliste a été développé dans un second temps. Ce modèle, implémenté en Python, repose sur la génération de distributions aléatoires de cellules non-chevauchantes selon différentes caractéristiques géométriques, *e.g.*, taille des cellules, densité cellulaire (cellules/cm³).

Deux approches sont également étudiées pour le calcul du facteur S-cross :

- Calcul d'un facteur S-cross global prenant en compte la contribution de toutes les cellules sources [8].
- Calcul de multiples facteurs S-cross pour chaque distance entre une cellule source et la cellule cible. L'avantage significatif de cette approche, décrite dans Marcatili et al. [10] est de permettre le calcul de dose D (Gy) en considérant une répartition hétérogène de l'activité entre les cellules.

Ce travail consiste, dans un premier temps, à valider les calculs des facteurs S pour les différents modèles géométriques par comparaison avec les données de la littérature et/ou celles calculées par le logiciel MIRDCell [11], puis à comparer les facteurs S pour les 3 radionucléides étudiés afin de déterminer lequel est le moins irradiant pour les cellules.

Références :

- [1] Faivre, L., Chaussard, M., Vercellino, L., Vanneaux, V., Hosten, B., Teixeira, K., Larghero, J. (2016). 18F-FDG labelling of hematopoietic stem cells: Dynamic study of bone marrow homing by PET-CT imaging and impact on cell functionality. *Current Research in Translational Medicine*, 64(3), 141–148.
- [2] Griessinger, C. M., Kehlbach, R., Bukala, D., Wiehr, S., Bantleon, R., Cay, F., Kneilling, M. (2014). In Vivo Tracking of Th1 Cells by PET Reveals Quantitative and Temporal Distribution and Specific Homing in Lymphatic Tissue. *Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 1–7.
- [3] Tarantal, A. F., Lee, C. C. I., Kukis, D. L., & Cherry, S. R. (2013). Radiolabeling Human Peripheral Blood Stem Cells for Positron Emission Tomography (PET) Imaging in Young Rhesus Monkeys. *PLoS ONE*, 8(10).
- [4] Miñana, E., Roldán, M., Chivato, T., Martínez, T., & Fuente, T. (2015). Quantification of the chromosomal radiation damage induced by labelling of leukocytes with [18F]FDG. *Nuclear Medicine and Biology*, 42(9), 720–723.
- [5] Adonai, N. N., Nguyen, K. N., Walsh, J., Iyer, M., Toyokuni, T., Phelps, M. E., Gambhir, S. S. (2002). Ex vivo cell labeling with ^{64}Cu -pyruvaldehyde-bis(N4-methylthiosemicarbazone) for imaging cell trafficking in mice with positron-emission tomography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(5), 3030–5.
- [6] Howell, R. W. (1994). The MIRD Schema: From Organ to Cellular Dimensions. *Journal of Nuclear Medicine*, 35(3), 531–533.
- [7] Cai, Z., Pignol, J.-P., Chan, C., & Reilly, R. M. (2010). Cellular Dosimetry of ^{111}In Using Monte Carlo N-Particle Computer Code: Comparison with Analytic Methods and Correlation with In Vitro Cytotoxicity. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(3), 462–470.
- [8] Cai, Z., Kwon, Y. L., & Reilly, R. M. (2017). Monte Carlo N-Particle (MCNP) Modeling of the Cellular Dosimetry of ^{64}Cu : Comparison with MIRDcell S Values and Implications for Studies of Its Cytotoxic Effects. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(2).
- [9] Marcatili, S., Pichard, A., Courteau, A., Ladjohounlou, R., Navarro-Teulon, I., Repetto-Llamazares, A., Bardiès, M. (2016). Realistic multi-cellular dosimetry for ^{177}Lu -labelled antibodies: model and application. *Physics in Medicine and Biology*, 61(19), 6935–6952.
- [10] Behrooz Vaziri, HanWu, Atam P. Dhawan, Peicheng Du, and Roger W. Howell (2014). MIRD pamphlet No. 25: MIRDcell V2.0 software tool for dosimetric analysis of biologic response of multicellular populations. *Journal of Nuclear Medicine*. 5557-1564.