



HAL
open science

Évaluation de la performance du [18F]-FES en imagerie TEP dans la détection des mutations du récepteur des oestrogènes dans les cancers du sein ER+

Chloé Jean, Alicia Chateau, Lucille Cartier, Stéphane Potteaux, Hélène Dumond, Yacine Merrouche, Sophie Pinel, Émilie Roeder, Gilles Karcher, Fatiha Maskali, et al.

► To cite this version:

Chloé Jean, Alicia Chateau, Lucille Cartier, Stéphane Potteaux, Hélène Dumond, et al.. Évaluation de la performance du [18F]-FES en imagerie TEP dans la détection des mutations du récepteur des oestrogènes dans les cancers du sein ER+. OncoTrans 2024, 2024, Dijon, France. hal-04752702

HAL Id: hal-04752702

<https://hal.science/hal-04752702v1>

Submitted on 24 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

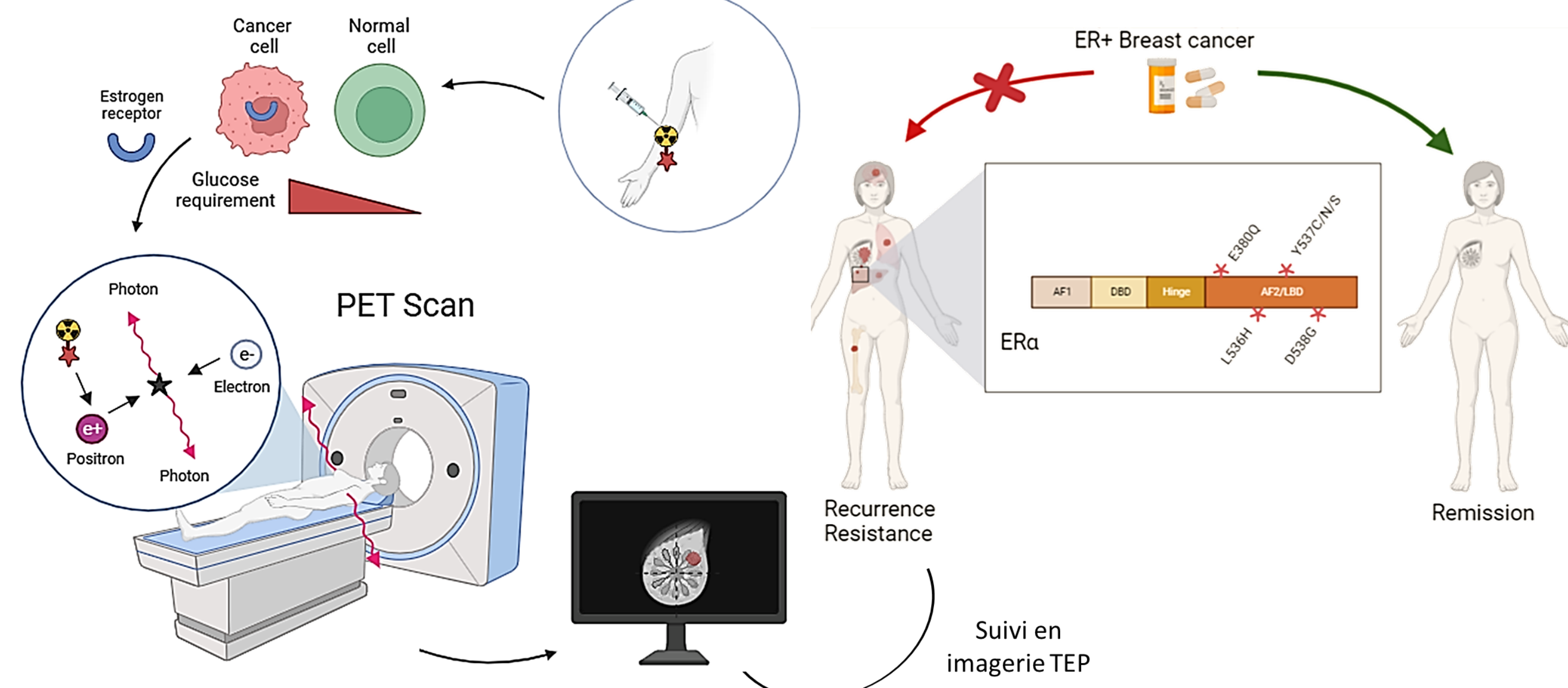
Évaluation de la performance du [¹⁸F]-FES en imagerie TEP dans la détection des mutations du récepteur des œstrogènes dans les cancers du sein ER+

Chloé Jean^{1,3}, Alicia Chateau⁴, Lucille Cartier², Stéphane Potteaux², Hélène Dumond⁴, Yacine Merrouche², Sophie Pinel⁴, Emilie Roeder⁵, Gilles Karcher⁵, Fatiha Maskali⁵, Nicole Bouland^{1,6}, Nicolas Etique¹, Dimitri Papathanassiou³, Jérôme Devy¹

1 MEDYC CNRS 7369, Reims, France 2 EA 7509 IRMAIC, Institut Godinot, Reims, France 3 EA 3804 CRESTIC, Reims, France 4 UMR 7039 CRAN, Nancy, France 5 Nancyclotep Plateforme d'imagerie moléculaire, Nancy, France 6 Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Faculté de médecine, Reims, France

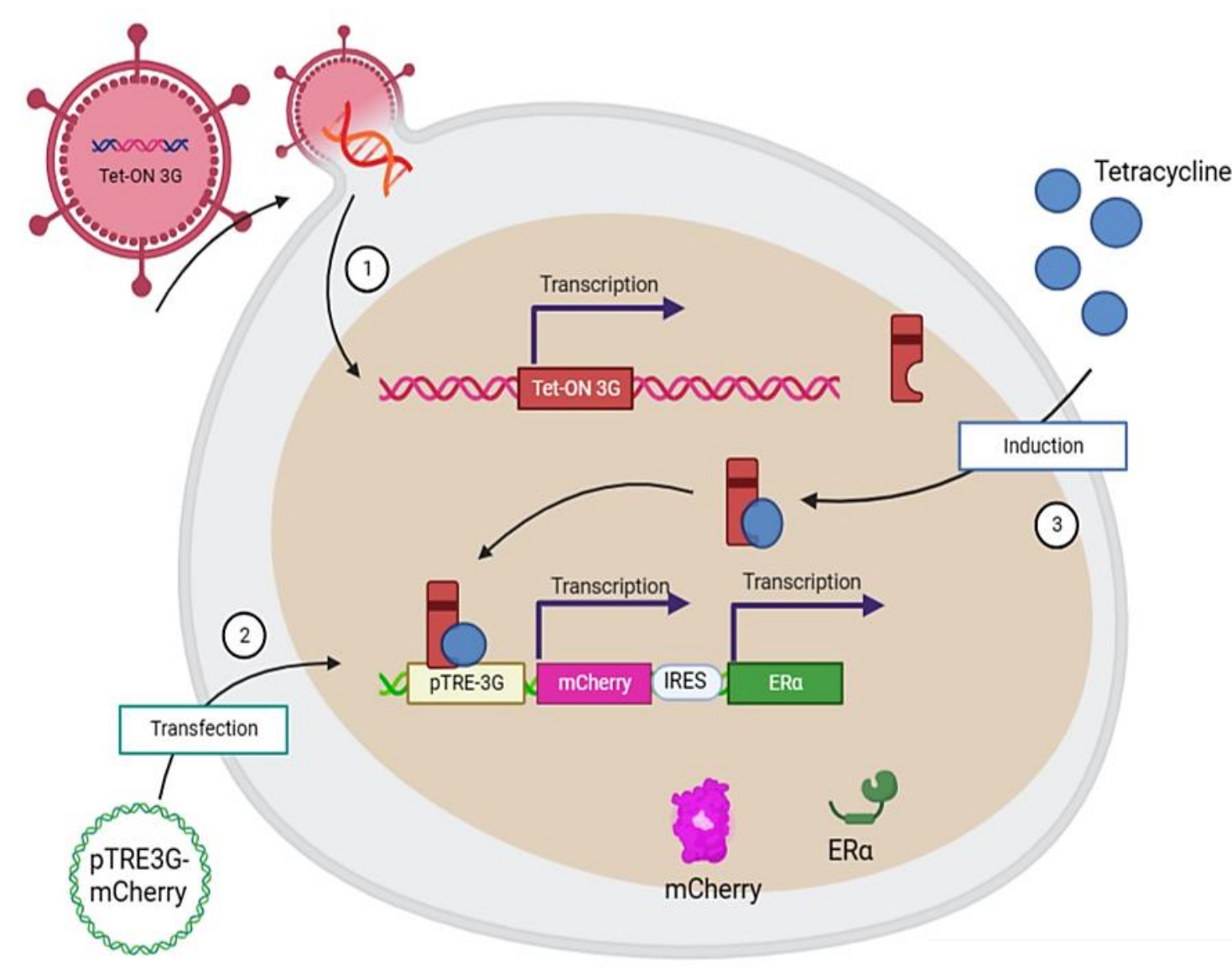
CONTEXTE

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent dans le monde et le plus mortel chez les femmes en France. Le sous-type ER+ (récepteur aux œstrogènes +) représente 70 % des cancers du sein et est associé à la meilleure survie globale à 5 ans. Cependant, en cas de récurrence, cette durée diminue (de 9 mois à 3 ans), et les cellules tumorales développent des mutations qui entraînent l'activation constitutive du récepteur alpha aux œstrogènes dans 10 à 50 % des cas (Govinda R Hancock et al. 2024). La tomographie par émission de positons (TEP) est largement utilisée pour le diagnostic et pour évaluer la réponse au traitement thérapeutique. Le radioisotope 18Fluorodésoxyglucose ([¹⁸F]-FDG) est un traceur analogue au glucose couramment utilisé pour la détection des tumeurs, mais incapable de fournir des informations sur le statut des récepteurs aux œstrogènes. L'utilisation de 18Fluoroœstrogène ([¹⁸F]-FES), un composé semblable à l'œstrogène, devrait résoudre ce problème et viser à développer un traitement thérapeutique personnalisé. Cependant, sa capacité à se lier aux mutants des récepteurs aux œstrogènes n'est pas encore élucidée (Salem et al. 2019).



MODELE

- Transduction** d'un vecteur (Tet-ON 3G) permettant l'expression stable de la protéine transactivateur Tet-ON 3G.
- Transfection stable** d'un vecteur (pTRE3G-mCherry) permettant l'expression du REα sauvage (WT) ou muté et codant pour une protéine rapporteuse fluorescente (mCherry).
- Induction** du système par ajout de tétracycline (ou doxycycline), qui en se liant sur la protéine Tet-ON 3G va activer la transcription des gènes codant pour les protéines d'intérêt (REα et mCherry).



Évaluer les bénéfices du [¹⁸F]-FES (diagnostic et suivi thérapeutique) en imagerie TEP

Le [¹⁸F]-FES permet-il de discriminer les différentes mutations de l'ERα?

RESULTATS

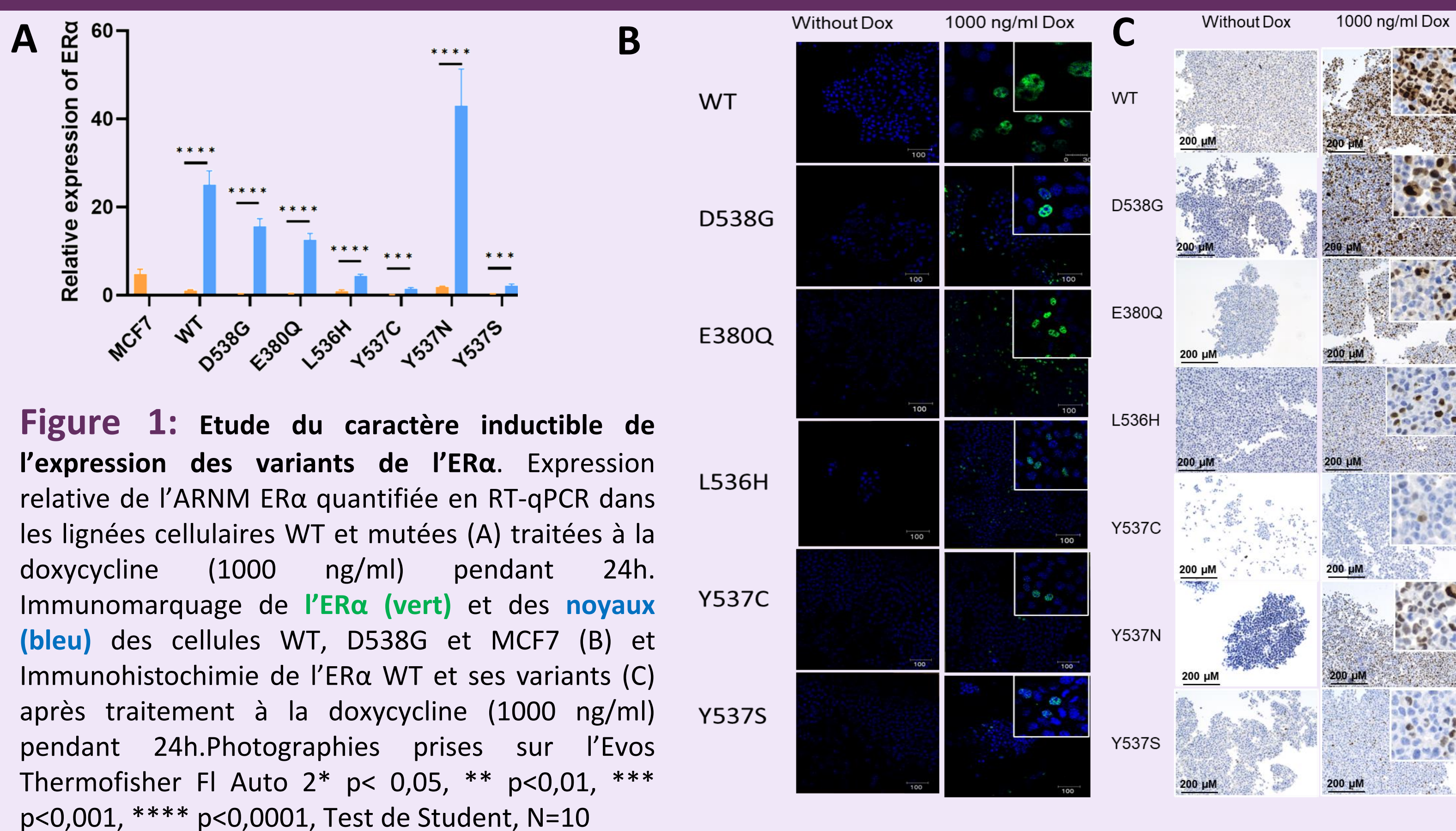


Figure 1 : Etude du caractère inducible de l'expression des variants de l'ERα. Expression relative de l'ARNM ERα quantifiée en RT-qPCR dans les lignées cellulaires WT et mutées (A) traitées à la doxycycline (1000 ng/ml) pendant 24h. Immunomarquage de l'ERα (vert) et des noyaux (bleu) des cellules WT, D538G et MCF7 (B) et Immunohistochimie de l'ERα WT et ses variants (C) après traitement à la doxycycline (1000 ng/ml) pendant 24h. Photographies prises sur l'Evos ThermoFisher FI Auto 2* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001, Test de Student, N=10

CONCLUSION

Nous avons démontré la nature inducible de notre système Tet-ON avec 1000 ng/ml de doxycycline. Les premiers tests ont validé l'expression inducible des variants ERα en utilisant la qPCR et l'immunohistochimie. La fonctionnalité de notre protéine d'intérêt a été confirmée en utilisant une technique de gène rapporteur, de même que la nature indépendante du ligand des mutants Y537. Nous avons ensuite testé notre modèle in vivo avec différents variants en utilisant 2 mg/ml de doxycycline pendant 72 heures. La captation du [¹⁸F]-FES est spécifique des tumeurs exprimant l'ER, et l'acquisition dynamique montre clairement le wash-in et le wash-out du radiotracer dans la tumeur, confirmant ainsi la faisabilité de l'imagerie dynamique dans cette étude. Toutes ces données valident notre modèle, nous permettant de manipuler le [¹⁸F]-FES et d'étudier sa capacité de liaison in vivo aux variants d'ER.

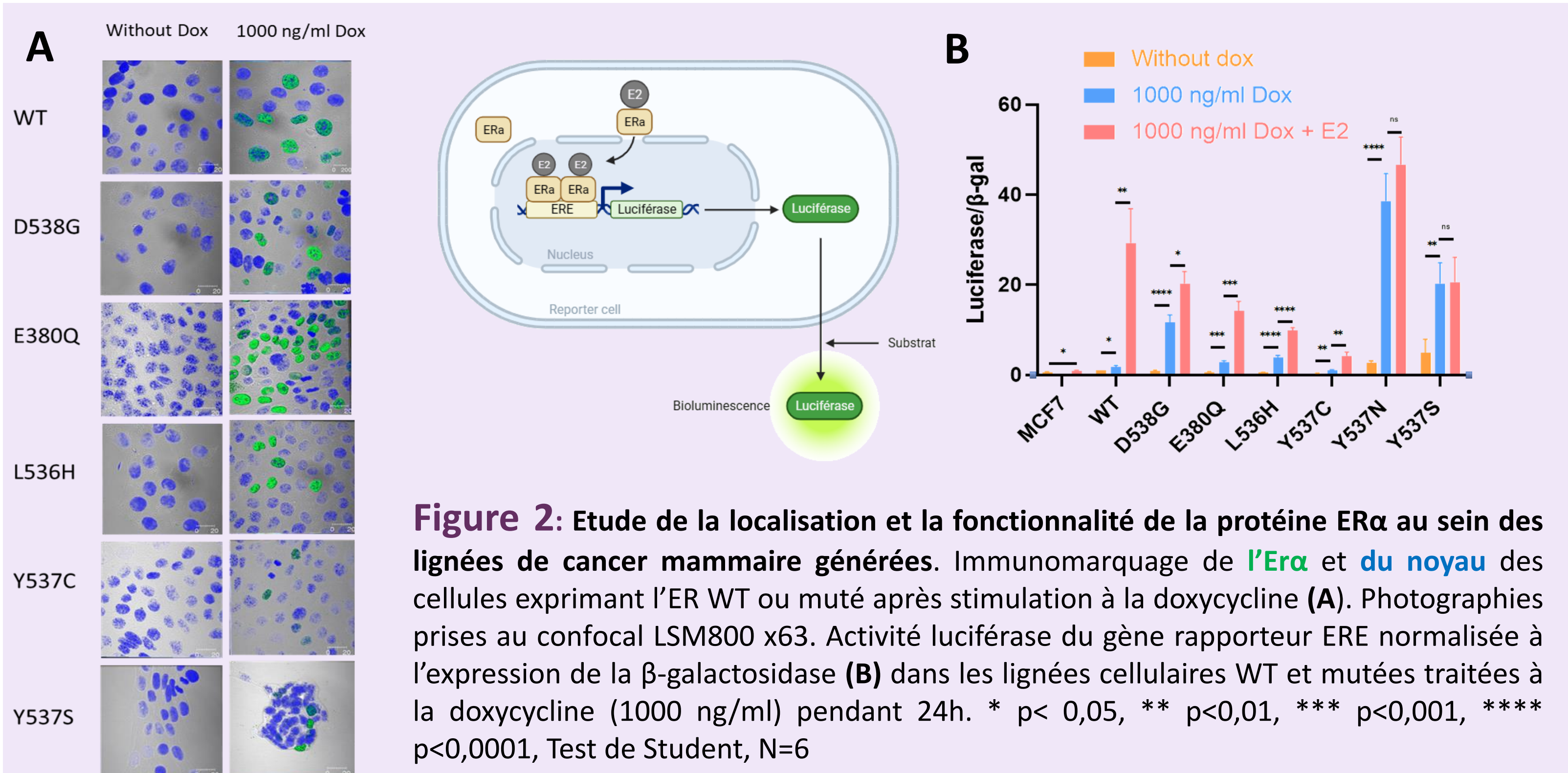


Figure 2 : Etude de la localisation et de la fonctionnalité de la protéine ERα au sein des lignées de cancer mammaire générées. Immunomarquage de l'ERα et du noyau des cellules exprimant l'ER WT ou muté après stimulation à la doxycycline (A). Photographies prises au confocal LSM800 x63. Activité luciférase du gène rapporteur ERE normalisée à l'expression de la β-galactosidase (B) dans les lignées cellulaires WT et mutées traitées à la doxycycline (1000 ng/ml) pendant 24h. * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001, Test de Student, N=6

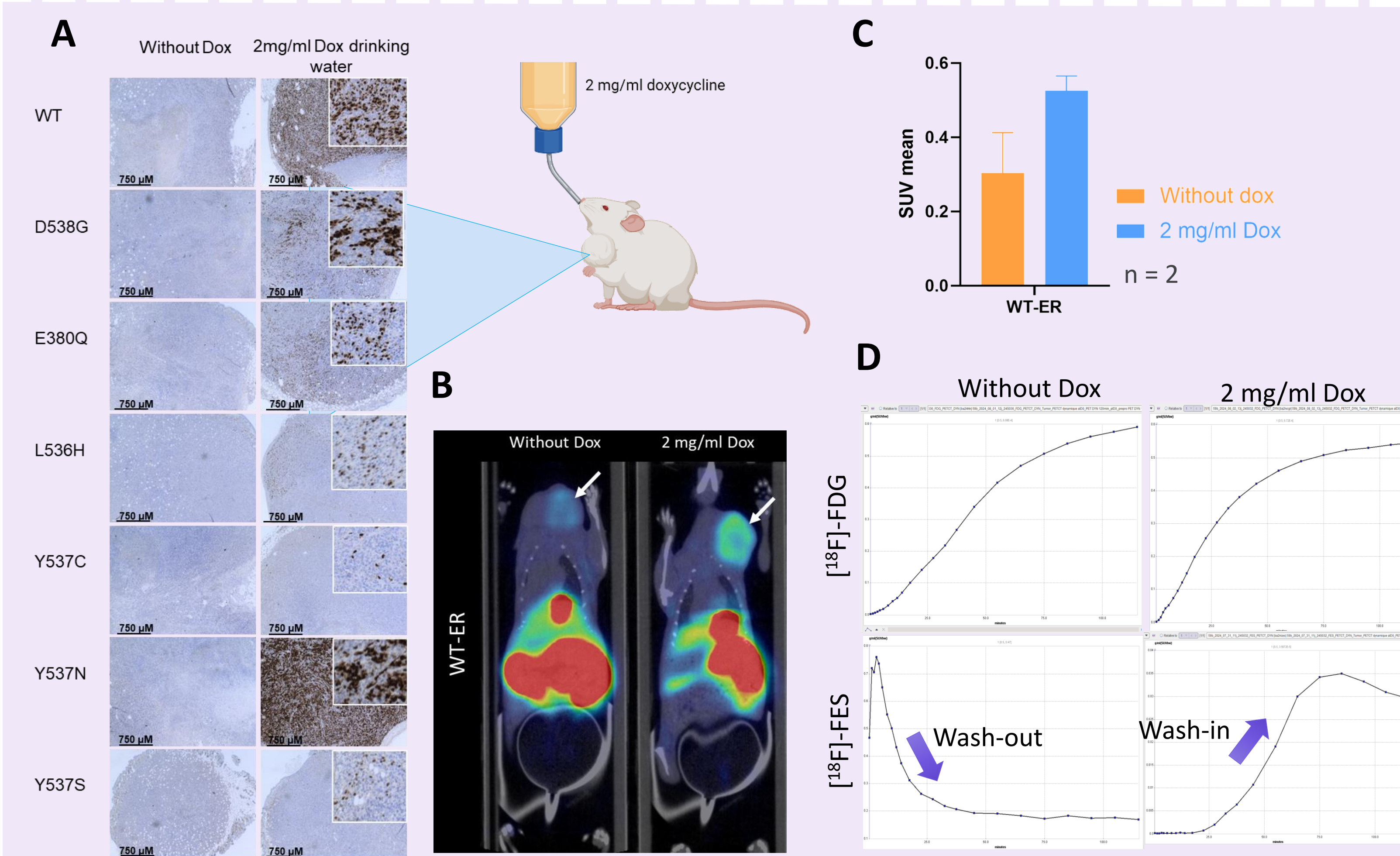


Figure 3 : Étude de l'expression de l'ER WT et muté et de la captation de [¹⁸F]-FES par imagerie TEP/CT des xénogreffes de tumeurs WT-ER. Immunohistochimie des tumeurs exprimant l'ERα WT ou muté (A). Images TEP/CT coronales représentatives de souris portant des tumeurs WT-ER inducibles, imagées 1 heure après injection intraveineuse de 5,5 MBq de [¹⁸F]-FES (B). Les souris ont été imagées 11 jours après injection des cellules tumorales et ont reçu de l'eau contenant 2 mg/ml de doxycycline + 5 % de saccharose ou seulement 5 % de saccharose sans doxycycline pendant 3 jours (n = 2 et 2 respectivement). Les tumeurs sont indiquées par des flèches. Captation de [¹⁸F]-FES dans les xénogreffes tumorales quantifiée en tant que SUV moyen (C). Captation dynamique de [¹⁸F]-FDG et [¹⁸F]-FES dans des tumeurs WT-ER inducibles. Les acquisitions ont été réalisées durant 2h post injection, et représentent les SUVmean (D). Les valeurs représentent la moyenne ± SEM. Photographies prises sur l'Evos ThermoFisher FI Auto 2

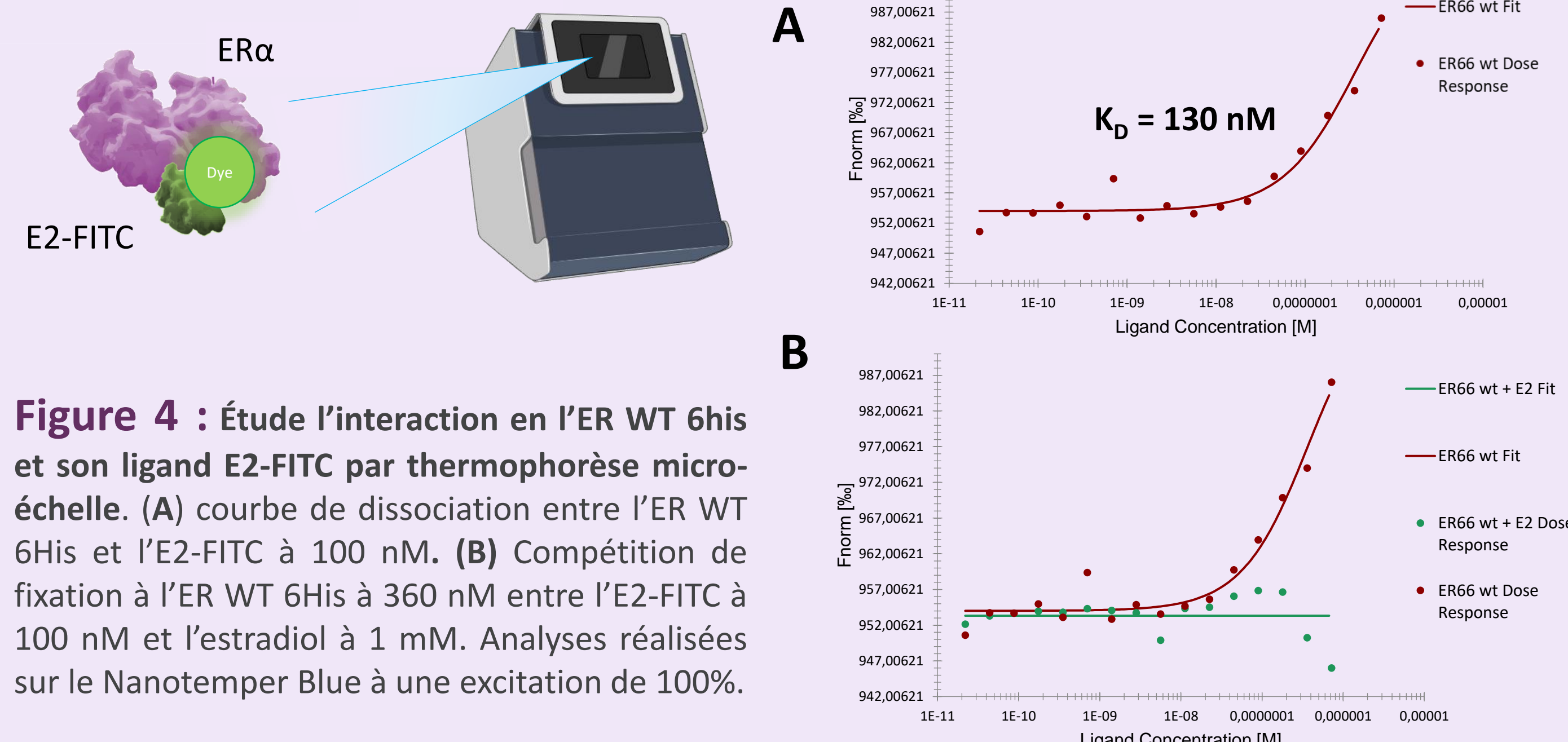


Figure 4 : Étude de l'interaction en l'ER WT 6His et son ligand E2-FITC par thermophorèse micro-échelle. (A) courbe de dissociation entre l'ER WT 6His et l'E2-FITC à 100 nM. (B) Compétition de fixation à l'ER WT 6His à 360 nM entre l'E2-FITC à 100 nM et l'œstrogène à 1 mM. Analyses réalisées sur le Nanotemper Blue à une excitation de 100%.

