

**Discipline :** Pharmacie - pharmacologie

**Sujet :** Radiothérapie interne vectorisée dans les cancers de l'ovaire par ciblage du récepteur au folate et de TROP2

**Acronyme :** OVARIVAT

**Mots clés :** pharmacologie / oncologie / médecine nucléaire / radiothérapie interne vectorisée / cancers de l'ovaire

**Direction de thèse :** Pr Élie BESSERER-OFFROY

**Unité de recherche :** Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers – UMR-S 1086 INSERM/UNICAEN

**Etablissement :** Université de Caen Normandie (UNICAEN)

**Type de financement :** Contrat doctoral financé par l'agence nationale de la recherche (ANR)

**Contact :** elie.besserer-offroy@unicaen.fr

### Résumé du projet de thèse :

Le cancer de l'ovaire séreux de haut grade (HGSO) est la forme la plus létale des cancers épithéliaux ovariens, caractérisé par un diagnostic tardif, une chimiorésistance rapide et l'absence totale d'agent théranostique approuvé. Ce projet de thèse vise à développer et évaluer pré-cliniquement deux stratégies théranostiques complémentaires exploitant deux cibles surexprimées dans le HGSO : le récepteur au folate alpha (FR $\alpha$ , présent dans ~80 % des cas) et l'antigène TROP2 (présent dans ~70-90 % des cas et couvrant une large proportion des cas FR $\alpha$ -négatifs).

Le premier axe porte sur la conception de radioligands de type petites molécules ciblant FR $\alpha$ , synthétisés en collaboration avec le CERMN (UR 4258, Université de Caen-Normandie) par et radiomarqués aux isotopes de l'iode (iode-124, iode-125 et iode-131). Ces sondes seront évaluées in vitro (liaison, internalisation, stabilité plasmatisque) sur des lignées HGSO exprimant FR $\alpha$ , puis in vivo dans des modèles murins de xénogreffe et de carcinose péritonéale. La validation de ces sondes posera les bases de la paire théranostique iode-124 (diagnostic) / iode-131 (thérapie  $\beta$ ).

Le second axe, porte sur le radiomarquage à l'iode du sacituzumab, anticorps humanisé anti-TROP2 cliniquement approuvé. Le sacituzumab radiomarqué sera caractérisé in vitro puis évalué in vivo pour sa biodistribution et sa captation tumorale spécifique. Cette approche exploite la sélectivité tumorale de l'anticorps pour TROP2. Elle ouvre également la voie à une radioimmunothérapie par [<sup>131</sup>I]-sacituzumab.

Un objectif intégratif comparera les deux approches en termes de biodistribution, d'index thérapeutique et de complémentarité sur des modèles à expression tumorale hétérogène FR $\alpha$ /TROP2, afin d'envisager une stratégie personnalisée selon le profil moléculaire de chaque patiente. Ce projet est ancré dans le cadre du laboratoire international RECITAL et s'inscrit dans la dynamique des nouvelles thérapies par radioligand qui ont révolutionné la prise en charge des cancers de la prostate et des tumeurs neuroendocrines.

Financements :

Collaboration internationale :