

THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie-Santé

Spécialité : « *Cancérologie* »

Par

« Charlotte JACQUET »

« Etude de l'immunogénicité de la Radiothérapie Interne Vectorisée alpha dans des modèles murins de cancer du sein triple négatif »

Thèse présentée et soutenue à « Nantes », le « 14 Novembre 2025 »

Unité de recherche : CRCI²NA – Inserm U1307 – CNRS URM 6075 – Nantes Université

Rapporteurs avant soutenance :

Nadège Bercovici Directrice de Recherche, INSERM U1804, Institut Cochin
Jean-Pierre Pouget Directeur de Recherche, INSERM U1194, Institut de Recherche en Cancérologie Montpellier

Composition du Jury :

Président : Prénom Nom Fonction et établissement d'exercice (8) (*à préciser après la soutenance*)

Examinatrices : Sophie Tartare-Deckert Directrice de Recherche, INSERM U1065- Centre Méditerranéen de Médecine Moléculaire

Fanny Lafouresse Chargée de Recherche, INSERM U1037- Centre de Recherche en Cancérologie de Toulouse

Dir. de thèse : Yannick Guilloux Professeur des Universités, Nantes Université – INSERM U1307- UMR CNRS 6075 - CRCI2NA

Co-dir. de thèse : Joëlle Gaschet Professeure des Universités, Nantes Université – INSERM U1307- UMR CNRS 6075 - CRCI2NA)

Co-enc. de thèse : Mathilde Allard Maitre de Conférence Universitaire, Nantes Université – INSERM U1307 – UMR CNRS 6075-CRCRI2NA

Titre : Etude de l'immunogénicité de la Radiothérapie Interne Vectorisée alpha dans des modèles murins de cancer du sein triple négatif

Mots clés : Radiothérapie interne vectorisée, rayonnements alpha, cancer du sein triple négatif, immunogénicité

Résumé : La radiothérapie interne vectorisée *In vitro*, nous avons étudié la capacité de la alpha (RIV α) utilise des radiopharmaceutiques RIV α à moduler l'immunogénicité de cellules associant un vecteur tumoral à un radionucléide tumorales dans quatre modèles cellulaires émetteur de particules alpha, capables de cibler d'origines histologiques variées. Dans les sélectivement les cellules cancéreuses et modèles d'adénocarcinome, nous avons montré d'éradiquer des tumeurs disséminées ou que l'irradiation pouvait induire une mort métastatiques tout en préservant les tissus cellulaires immunogène et que la vaccination de sains grâce à leur forte ionisation et leur faible souris avec des cellules préalablement irradiées portée. Par ailleurs, plusieurs études suggèrent conférait une protection contre un rechallenge que la RIV α pourrait également influencer tumoral. *In vivo*, nous avons caractérisé les l'immunogénicité des cellules tumorales et, en effets de la RIV α dans deux modèles de TNBC. conséquence, moduler la réponse immunitaire Nos résultats suggèrent un remodelage du microenvironnement immunitaire tumoral,

Le cancer du sein triple négatif (TNBC), qui associant des effets à la fois pro- et anti-représente environ 15 % des cas, est un sous-tumoraux, dont la caractérisation reste à type agressif et métastasique, échappant à la approfondir.

plupart des traitements conventionnels. Dans l'ensemble, ce travail de thèse met en L'objectif de ce projet était d'évaluer les effets évidence, dans le TNBC, le potentiel de la RIV α immunomodulateurs de la RIV α utilisant comme modulateur de l'immunogénicité l'astate-211, couplé à un anticorps ciblant le tumorale et du microenvironnement syndécan-1, dans des modèles murins de immunitaire, ouvrant des perspectives pour son TNBC.

Title : Study of the immunogenicity of Targeted-Alpha Therapy in murine models of triple-negative breast cancer

Keywords : targeted-alpha-therapy, alpha radiation, triple-negative breast cancer, immunogenicity

Abstract : Alpha-targeted internal radiotherapy (RIV α) uses radiopharmaceuticals that combine a tumor-targeting vector with an alpha-emitting radionuclide, enabling the selective destruction of cancer cells and the eradication of disseminated or metastatic tumors, while sparing healthy tissues due to their high ionization density and short path length. Several studies further suggest that RIV α may influence tumor cell immunogenicity and, consequently, modulate the anti-tumor immune response.

Triple-negative breast cancer (TNBC), which accounts for approximately 15% of cases, is an aggressive and metastatic subtype that escapes most conventional treatments.

The aim of this project was to evaluate the immunomodulatory effects of RIV α using astatine-211 coupled to a syndecan-1-targeting antibody in murine models of TNBC.

In vitro, we investigated the ability of RIV α to modulate tumor cell immunogenicity across four cell models of different histological origins. In adenocarcinoma models, irradiation was shown to induce immunogenic cell death, and vaccination of mice with previously irradiated cells provided protection against tumor rechallenge. *In vivo*, we characterized the effects of RIV α in two TNBC models. Our results suggest a remodeling of the tumor immune microenvironment, involving both pro- and anti-tumor effects, which require further characterization.

Overall, this thesis highlights, in the context of TNBC, the potential of RIV α as a modulator of tumor immunogenicity and the immune microenvironment, opening perspectives for its association with immunotherapies.