

# THESE DE DOCTORAT

NANTES UNIVERSITE

ECOLE DOCTORALE N° 605  
*Biologie-Santé*  
Spécialité : *Cancérologie*

Par

**Nina Laurent**

**Développement de la radiothérapie interne vectorisée alpha dans le cancer du sein triple négatif métastaté**

Thèse présentée et soutenue à Nantes, le 19/06/2025

Unité de recherche : CRCI<sup>2</sup>NA – Inserm U1307 – CNRS URM 6075 – Nantes Université

## Rapporteurs avant soutenance :

Julie Constanzo      Chargée de recherche, UMR Inserm 1194  
Pierre-Yves Salaün      Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Université de Brest – CHU de Brest

## Composition du Jury :

*Attention, en cas d'absence d'un des membres du Jury le jour de la soutenance, la composition du jury doit être revue pour s'assurer qu'elle est conforme et devra être répercutée sur la couverture de thèse*

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (8)(à préciser après la soutenance)
Examineurs :	Catherine Guezzi Eloïse Grasset	Professeure des universités, Université Grenoble Alpes – UMR Inserm 1039 Chargée de recherche, UMR Inserm 1307 – UMR CNRS 6075 – CRCI2NA
Directeur de thèse :	Michel Chérel	Professeur des universités – Praticien Hospitalier, Nantes Université – Institut de Cancérologie de l'Ouest – UMR Inserm 1307 – UMR CNRS 6075 – CRCI2NA

## Invité(s) :

Yannick Guilloux      Professeur des universités, Nantes Université – UMR Inserm 1307 – UMR CNRS 6075 – CRCI2NA (co-encadrant)  
Lepareur Nicolas      Chargé de recherche, Centre Eugène Marquis, Rennes (co-encadrant)

**Titre :** Développement de la radiothérapie interne vectorisée alpha dans le cancer du sein triple négatif métastaté

**Mots clés :** Radiothérapie interne vectorisée, rayonnement alpha, cancer du sein triple négatif, métastases, cellules tumorales circulantes.

**Résumé :** Le cancer du sein triple négatif (CSTN) représente environ 10 à 20 % des cas de cancer du sein et constitue l'un des sous-types les plus difficiles à traiter. Reconnu pour son agressivité et son fort potentiel métastatique, le CSTN n'est pas sensible aux thérapies hormonales et à la plupart des traitements ciblés. La radiothérapie interne vectorisée alpha (RIV $\alpha$ ) est une thérapie ciblée utilisant des émetteurs de particules alpha délivrés aux tumeurs par l'intermédiaire d'un vecteur spécifique. Ces particules ont des effets cytotoxiques puissants sur des petits groupes de cellules tumorales, épargnant les tissus sains environnants. La RIV $\alpha$  est également un traitement systémique, ce qui le rend bien adapté au ciblage des métastases et lui confère un fort potentiel contre le CSTN métastaté. L'objectif de ce projet était d'évaluer l'efficacité et la toxicité de la RIV $\alpha$  dans un

modèle murin syngénique de CSTN métastatique, en utilisant l'astate-211, un émetteur alpha, couplé à un anticorps monoclonal ciblant le syndécan-1 murin. Dans la première partie de ce travail de thèse, nous avons développé et évalué une approche de RIV $\alpha$  dans un modèle de CSTN dans lequel la tumeur primaire est retirée par chirurgie. La RIV $\alpha$  a permis de retarder la repousse tumorale dans ce modèle. Nous avons également évalué la toxicité et l'efficacité de la RIV $\alpha$  dans un modèle de cancer du sein disséminé dans lequel le traitement a montré une efficacité thérapeutique associée à une augmentation de la survie. De la toxicité a cependant été observée sur les activités les plus élevées. Enfin, nous avons évalué l'expression de marqueurs d'intérêt dans les cellules tumorales circulantes.

**Title :** Development of targeted alpha therapy in metastatic triple-negative breast cancer

**Keywords :** Targeted alpha therapy, alpha ray, triple negative breast cancer, metastasis, circulating tumour cells

**Abstract :** Triple-negative breast cancer (TNBC) accounts for around 10-20% of breast cancer cases and is one of the most challenging subtypes to treat. Characterized by its aggressiveness and high metastatic potential, TNBC is resistant to hormonal therapies and most targeted treatments. Targeted alpha therapy (TAT) is a targeted therapy using alpha particle emitters delivered to tumours via a specific vector. These particles exert potent cytotoxic effects on small clusters of tumour cells while sparing the surrounding healthy tissues. As a systemic treatment, TAT is particularly well suited to target metastases, offering strong potential against metastatic TNBC. The aim of this project was to evaluate the efficacy and

toxicity of TAT in a syngeneic mouse model of metastatic TNBC, using astatine-211, an alpha emitter, conjugated to a monoclonal antibody targeting murine syndecan-1. In the first part of this study, we developed and evaluated a TAT approach in a TNBC model in which the primary tumour is surgically removed. In this model, TAT successfully delayed tumor regrowth. We also investigated the toxicity and efficacy of TAT in a disseminated breast cancer model in which the treatment demonstrated therapeutic efficacy and led to an extended survival rate. However, toxicity was observed at the highest administered doses. Finally, we analysed the expression of markers of interest in circulating tumour cells.