Illuminer et détruire

Une approche ciblée pour le traitement des métastases du cancer de l'ovaire

Morgane MOINARD

Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP), UMR 7274 CNRS-Université de Lorraine, Nancy.
✉ morgane.moinard@univ-lorraine.fr

Résumé Le cancer de l'ovaire, souvent diagnostiqué à un stade avancé, demeure associé à un taux élevé de récidive en raison de la persistance de résidus tumoraux microscopiques, appelés carcinoses péritonéales, à l'issue du traitement conventionnel. La thérapie photodynamique constitue une approche prometteuse pour cibler ces résidus grâce à l'activation lumineuse de molécules photoactivables (photosensibilisateurs) vectorisées générant des espèces réactives de l'oxygène capables d'induire la mort cellulaire tumorale. Le ciblage utilisant l'acide folique du récepteur au folate alpha, surexprimé dans plus de 70 % des cancers ovariens, permet un traitement sélectif. Afin de pallier l'instabilité de l'acide folique, un nouvel analogue (AAF) a été conçu et couplé à un photosensibilisateur, la pyrophéophorbide a, donnant naissance à un conjugué (PS^{AAF}) doté de propriétés photophysiques optimisées, d'une stabilité accrue et d'une efficacité antitumorale sous illumination. Cette stratégie ouvre la voie à des traitements plus spécifiques visant l'élimination des carcinoses péritonéales ovariennes et à une amélioration du taux de survie des patientes.

Mots-clés **Cancer de l'ovaire, thérapie photodynamique, photosensibilisateur, récepteur au folate alpha, acide folique.**

Abstract **Illuminate and destroy: a targeted approach to treat metastases of ovarian cancer**
Ovarian cancer, often diagnosed at an advanced stage, remains associated with a high recurrence rate due to the persistence of microscopic tumor residues, known as peritoneal carcinomatosis, following conventional treatment. Photodynamic therapy represents a promising approach to target these residues through light activation of targeted photoactivable molecules called photosensitizers that generate reactive oxygen species capable of inducing tumor cell death. Targeting the folate receptor alpha, overexpressed in more than 70% of ovarian cancers, with folic acid enables selective treatment. To overcome the instability of folic acid, a novel analogue (AAF) was designed and conjugated to a photosensitizer, pyropheophorbide a, yielding a compound (PS^{AAF}) with optimized photophysical properties, enhanced stability, and effective antitumor activity under illumination. This strategy paves the way for more specific treatments aimed at eliminating ovarian peritoneal carcinomatosis and improving patient survival.

Keywords **Ovarian cancer, photodynamic therapy, photosensitizer, folate receptor alpha, folic acid.**

https://doi.org/10.63133/scf.act-chim.2026.520.04

Le cancer de l'ovaire : un défi thérapeutique appelant de nouvelles stratégies ciblées

Le cancer de l'ovaire représente un défi thérapeutique majeur, étant le cancer gynécologique le plus meurtrier et le huitième cancer le plus fréquent chez la femme [1]. En effet, il est diagnostiqué dans près de 80 % des cas à un stade avancé, souvent après l'apparition de métastases, aussi appelées carcinoses péritonéales, ce qui compromet le pronostic [2]. De plus, malgré un traitement conventionnel combinant une chirurgie visant à retirer le maximum de tumeur et une chimiothérapie à base de platine, 60 % des patientes récidivent en raison de la persistance de cellules cancéreuses invisibles à l'œil nu, non éliminées [3]. Face à ce constat, il est impératif de développer une approche thérapeutique ciblée permettant d'éradiquer toutes les cellules cancéreuses, y compris microscopiques, tout en limitant les effets indésirables. Parmi les thérapies émergentes, la thérapie photodynamique est une approche très prometteuse, notamment grâce à l'accumulation sélective des molécules photoactivables dans les cellules tumorales.

Qu'est-ce que la thérapie photodynamique ?

Principe

La thérapie photodynamique (PDT) est une technique qui repose sur la combinaison de trois éléments indispensables : une molécule activable par la lumière aussi appelée photosensibilisateur (PS), de la lumière et l'oxygène au niveau de la zone tumorale.

La PDT consiste premièrement en l'administration du PS au patient, par voie cutanée, intraveineuse ou par voie orale, en fonction de la pathologie à traiter. Ce PS, après un temps d'incubation dépendant du type de cancer à traiter, a la particularité de s'accumuler préférentiellement au niveau des tissus malades. Une lumière d'une longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption du PS est ensuite appliquée au niveau de la zone tumorale, ce qui va déclencher l'activation du PS.

Cette activation passe tout d'abord par l'excitation du PS depuis son état fondamental (PS_0) à un état excité singulet (^1PS_n*). Par relaxation vibrationnelle, le PS revient à son état excité singulet de plus basse énergie $^1PS_1$*. Cet état excité

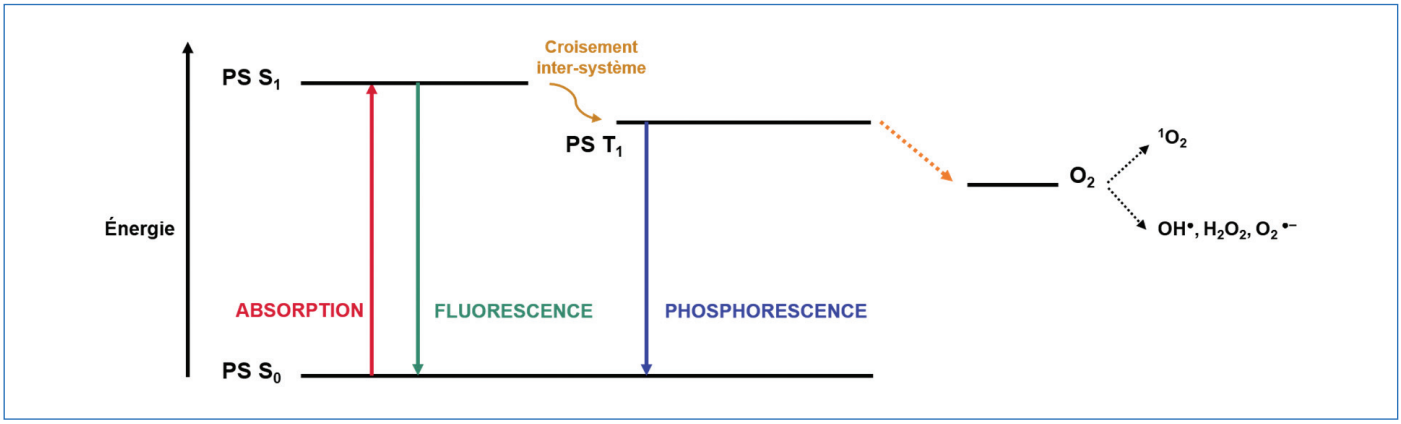


Figure 1 - Diagramme de Perrin-Jablonski simplifié. PS S_0 : état fondamental du photosensibilisateur (PS) ; PS S_1 : état singulet excité du PS ; PS T_1 : état triplet excité du PS ; $^1O_2$: oxygène singulet.

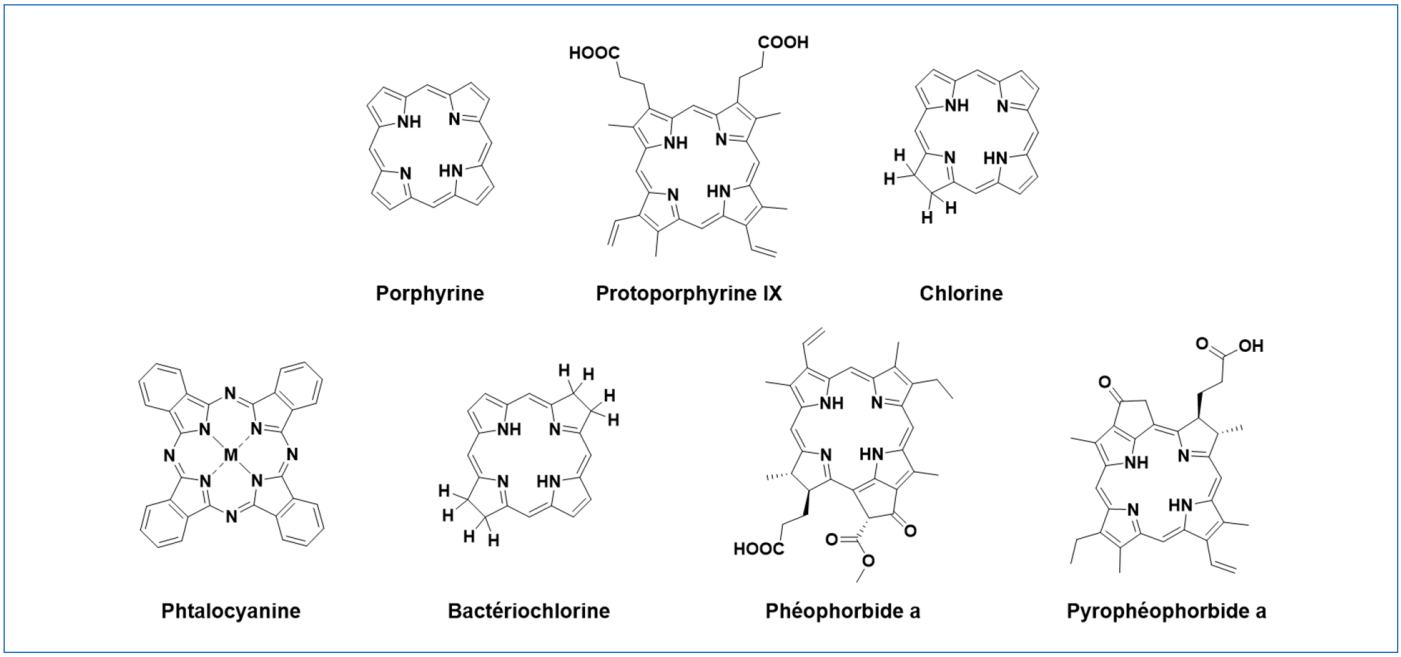


Figure 2 - Structures chimiques de différentes familles de photosensibilisateurs.

étant instable, le PS peut, d'une part, revenir à son état fondamental par relaxation vibrationnelle ou par émission de fluorescence, ou d'autre part, atteindre son état excité triplet ($^3PS_1$*), de durée de vie plus longue que l'état singulet, par croisement inter-système. $^3PS_1$* peut ainsi revenir à son état fondamental par émission de phosphorescence ou par relaxation vibrationnelle, ou bien réagir avec des substrats intracellulaires par transfert d'électrons ou de protons (réaction de type I) ou avec l'oxygène molécule, $^3O_2$, par transfert d'énergie. Ceci conduit à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS, « *reactive oxygen species* »), telles que l'oxygène singulet ($^1O_2$), toxiques pour les tissus environnants et qui vont ainsi induire la mort des cellules cancéreuses. Le diagramme de Perrin-Jablonski simplifié de la *figure 1* représente les états électroniques du PS et les transitions entre ces états.

Comment choisir un photosensibilisateur adapté ?

Il est commun de définir un bon PS comme une molécule qui doit présenter des propriétés photophysiques adéquates telles qu'un coefficient d'extinction molaire élevé à la longueur d'onde d'excitation, un rendement quantique de fluorescence modéré permettant une chirurgie guidée par fluorescence et des rendements quantiques élevés en état triplet et en formation de ROS. De plus, il est important que le PS soit stable sous illumination pendant le traitement. Sa synthèse doit être la plus simple possible et extrapolable dans un environnement industriel. Le PS ne doit pas s'agréger dans un milieu physiologique ; il doit être non cytotoxique à l'obscurité aux concentrations utilisées, stable vis-à-vis des enzymes circulantes, sélectif des cellules cancéreuses et être rapidement éliminé de l'organisme.

Trois générations de PS ont été développées au cours des dernières décennies. La première génération consiste en un mélange de porphyrines, dérivées de l'hématoporphyrine. Le Photofrin®, qui est un mélange de dimères et d'oligomères de porphyrines, a été le premier PS utilisé cliniquement en 1992. Bien que ces PS démontrent une cytotoxicité élevée envers les cellules cancéreuses, ils présentent un manque de sélectivité pour les tissus tumoraux ainsi qu'une lente élimination de l'organisme, ne répondant pas aux exigences requises.

La deuxième génération de PS consiste en des dérivés de macrocycles tétrapyrroliques synthétiques chimiquement purs, tels que les porphyrines, les chlorines, les phtalocyanines, les texaphyrines, les purpurines, les bactériochlorines et les pyrophéophorbides (*figure 2*). Des colorants tels que le bleu de méthylène ou le rose bengal, peuvent également être utilisés.

Ces PS présentent de meilleures propriétés photophysiques et une meilleure élimination de l'organisme ; en revanche, le manque de sélectivité vis-à-vis des tissus tumoraux reste toujours à optimiser.
Dans ce but, une troisième génération a été développée, qui consiste à coupler un PS, synthétique ou naturel, à un agent de ciblage ou une nanoparticule (NP), ou à l'encapsuler dans une NP en vue d'améliorer la spécificité et l'efficacité du traitement en ciblant plus précisément les cellules cancéreuses tout en minimisant les effets sur les tissus sains.

Quels types de cancers peuvent être traités par thérapie photodynamique ?

Le premier PS approuvé fut le Photofrin®, utilisé dès les années 1990 contre différents cancers (vessie, poumon, œsophage). Dans le domaine de la dermatologie, la PDT est aujourd'hui largement utilisée notamment contre les kératoses actiniques et les carcinomes basocellulaires et épidermoïdes *in situ*, avec des médicaments tels que l'acide aminolévulinique et l'aminolévulinate de méthyle.
Des PS de troisième génération ont été développés par la suite, telle la vertéporfine (2000) qui fut le premier pour le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge.
Le cetuximab sarotalocan, un anticorps monoclonal anti-EGFR conjugué à un PS proche infrarouge de troisième génération, est le dernier PS ayant été approuvé cliniquement pour le traitement du cancer de la tête et du cou par la PDT (2020, Japon).

Comment appliquer la thérapie photodynamique au ciblage et au traitement des métastases du cancer de l'ovaire ?

Le récepteur au folate alpha (FRα) représente une cible particulièrement prometteuse en PDT. Bien que son expression soit relativement faible, FRα est présent dans les cellules saines de divers tissus tels que les trompes de Fallope, les reins, les poumons et le placenta [4] (*figure 3*). Toutefois, sa localisation est limitée à la membrane apicale des cellules épithéliales, c'est-à-dire orientée vers l'intérieur des organes, ce qui empêche son exposition aux folates circulants dans le sang [5]. En revanche, plus de 70 % des cancers de l'ovaire surexpriment FRα sur toute la surface cellulaire, permettant un ciblage spécifique et efficace [6]. Cette caractéristique favorise l'accumulation sélective de conjugués dirigés contre FRα dans les cellules tumorales.

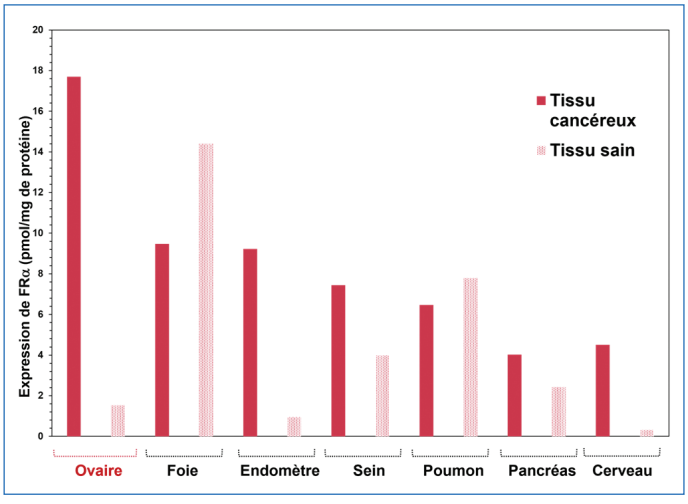


Figure 3 - Niveaux d'expression de FRα dans divers tissus sains et cancéreux.

Actuellement, la seule thérapie approuvée exploitant FRα est le mirvetuximab soravtansine (MIRV), un anticorps conjugué-médicament validé par la FDA (« *Food and Drug Administration* ») en 2022 pour le traitement du cancer de l'ovaire. Toutefois, l'absence d'autres stratégies thérapeutiques ciblant ce récepteur met en évidence la nécessité de développer de nouvelles approches, notamment en PDT.

L'utilisation de l'acide folique comme agent de ciblage

L'acide folique (AF), ou vitamine B9, est indispensable au bon fonctionnement du corps humain. Alors qu'il est présent dans de nombreux aliments, tels que les légumes verts ou les agrumes par exemple, un déficit en AF peut avoir un impact sur la santé et induire différentes maladies tels que la maladie d'Alzheimer [7] ou le développement de cancer [8].

Évolution des photosensibilisateurs conjugués à l'acide folique pour le ciblage de FRα en photothérapie dynamique

Le développement par notre équipe de PS conjugués à l'AF pour une PDT ciblée et sélective a débuté en 2005.
La porphyrine 4-carboxyphényl (TPP-COOH) a été conjuguée à l'AF *via* des bras espaceurs (hexylène ou PEG, polyéthylène glycol), permettant d'aboutir à deux composés : TPP-hex-AF et TPP-PEG-AF [9]. Ce ciblage par l'AF a conduit à une accumulation cellulaire sept fois supérieure à celle de la TPP seule dans les cellules ciblées (cellules KB, lignée cellulaire de carcinome de la tête et du cou). En revanche, les propriétés photophysiques des conjugués sont limitées, la faible fluorescence ne permet pas une détection *in vivo* et les composés présentent une faible stabilité sous illumination.
Pour cela, la *méta*-tétra(hydroxyphényl)chlorine (*m*THPC) a été utilisée comme PS puis couplée à l'AF *via* un bras espaceur de type PEG pour donner *m*-THPC-PEG-AF [10]. Les propriétés photophysiques ont été améliorées, tout en gardant une meilleure sélectivité et une élimination plus rapide du conjugué par rapport à *m*THPC seule *in vivo*.
Par la suite, différentes familles de PS ont été testées pour montrer l'influence que pouvait avoir la structure de ce dernier sur les propriétés photophysiques et biologiques du composé final [11]. L'ensemble de ces travaux a permis de démontrer l'intérêt du couplage de PS à l'AF afin d'améliorer la spécificité tumorale en PDT.

Le choix de la pyrophéophorbide a en tant que photosensibilisateur

L'équipe de Céline Frochot a récemment développé un nouveau PS de troisième génération en couplant la pyrophéophorbide a (Pyro-a) à l'AF *via* un espaceur PEG, nommé Pyro-PEG-AF. Pyro-a se démarque par sa capacité d'absorber la lumière à des longueurs d'onde élevées (690 nm), un rendement quantique de fluorescence $\Phi_F = 0{,}30$ modéré et un rendement quantique de formation de $^1O_2$ $\Phi_\Delta = 0{,}54$ dans l'éthanol convenable. Pyro-PEG-AF a fait l'objet d'un brevet en 2019 [12].

Synthèse d'un analogue de l'acide folique pour le ciblage de FRα

Problématique de la stabilité de l'acide folique

Malgré son importance biologique et thérapeutique, l'AF est connu pour être instable dans diverses conditions

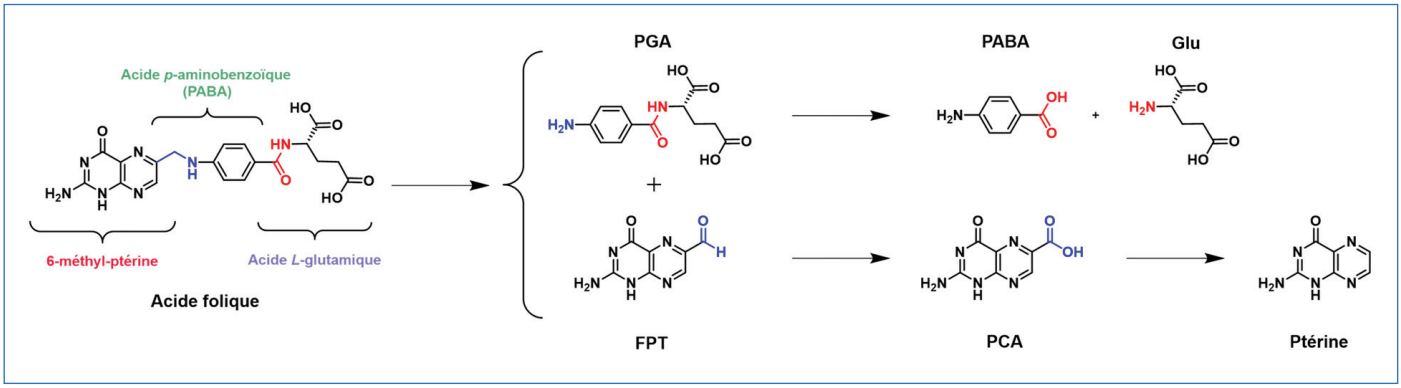


Figure 4 - Les produits de dégradation de l'AF. **PABA** : acide *p*-aminobenzoïque, **Glu** : acide glutamique, **FPT** : 6-formylptérine, **PCA** : acide ptérine-6-carboxylique, **PGA** : acide *p*-aminobenzoyl-L-glutamique.

environnementales, telles qu'une exposition à la lumière ultraviolette (UV), à une température élevée, à un pH acide et à la présence d'oxygène [13]. Cette instabilité peut ainsi poser des problèmes pour sa formulation, son stockage et son efficacité thérapeutique.

La dégradation de l'AF, largement décrite dans la littérature, résulte de la rupture de deux liaisons labiles au sein de sa structure chimique : la liaison amine entre la 6-méthyl-ptérine et l'acide *para*-aminobenzoïque (PABA), et la liaison amide reliant l'acide *p*-aminobenzoïque à l'acide L-glutamique. Ces ruptures conduisent à la formation de trois principaux produits de dégradation : la 6-formylptérine (FPT), l'acide ptérine-6-carboxylique (PCA) et l'acide *p*-aminobenzoyl-L-glutamique (PGA), comme illustré dans la *figure 4* [14].

Design d'un nouvel analogue

Afin de contourner les problèmes de stabilité associés à l'AF, nous avons entrepris la synthèse d'un nouvel analogue, l'AAF (*figure 5*), afin d'offrir une meilleure stabilité chimique tout en conservant une forte affinité pour le récepteur FRα. La conception de cet AAF, en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Physique et Moléculaire (Samir Acherar, LCPM, Nancy), a été guidée par des études de modélisation moléculaire et des modifications chimiques rationnelles, visant à éliminer les liens labiles identifiés comme les principaux sites de dégradation de l'AF, tout en maintenant des interactions favorables avec le récepteur.

Ainsi, le cycle *p*-aminobenzoïque de l'AF a été remplacé par un noyau triazole, afin de garder un noyau aromatique et de maintenir les interactions π-π *stacking* avec FRα. Par la suite, l'AAF a été couplé à un PS, la Pyro-a, *via* un bras espaceur PEG, dans le but d'améliorer la solubilité et la biocompatibilité du composé final (*figure 5*). Ce nouveau PS conjugué, nommé Pyro-PEG-AAF ou PS^{AAF}, a ainsi été obtenu après dix étapes de synthèse avec un rendement global de 19 %.

- Effet de la conjugaison sur les propriétés photophysiques du PS^{AAF}

Les propriétés photophysiques de l'AAF ont été comparées à celles de l'AF afin d'évaluer l'impact de la modification de la structure chimique. De même, les propriétés photophysiques de PS^{AAF} ont été comparées à celles de la Pyro-a afin d'étudier l'impact du couplage sur ces propriétés.

Le spectre d'absorption obtenu dans l'éthanol pour l'AAF démontre la conservation des transitions électroniques caractéristiques de l'AF. Les coefficients d'extinction molaire égaux à 7 563 et 4 111 $L{\cdot}mol^{-1}{\cdot}cm^{-1}$ à 278 et 349 nm respectivement

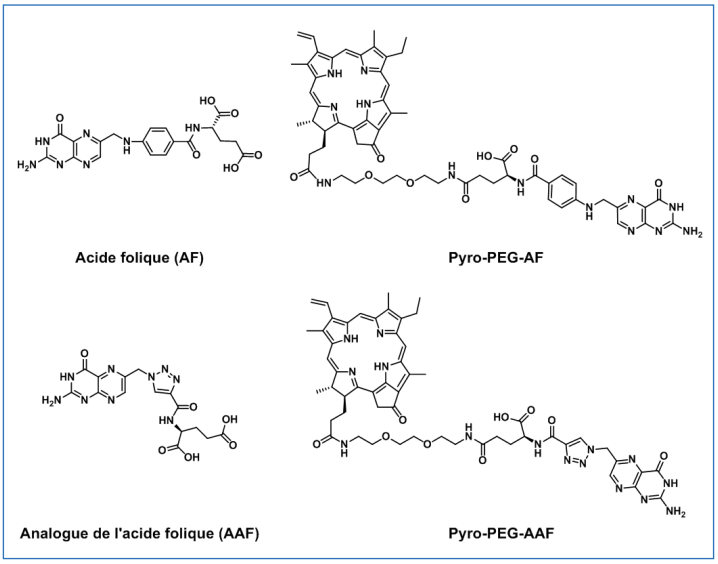


Figure 5 - Structures chimiques de l'acide folique (AF), son analogue (AAF), Pyro-PEG-AF et Pyro-PEG-AAF.

pour l'AAF sont plus faibles que ceux obtenus pour l'AF (16 814 et 5 381 $L{\cdot}mol^{-1}{\cdot}cm^{-1}$ à 278 et 349 nm respectivement). Cette diminution s'explique par une baisse de l'aromaticité, *via* le remplacement du noyau aromatique par un noyau triazole.

Le spectre d'absorption de PS^{AAF} enregistré dans l'éthanol présente les bandes caractéristiques de la Pyro-a, avec une bande de Soret à 410 nm et quatre bandes Q à 506, 536, 608 et 668 nm. Malgré une légère baisse des coefficients d'extinction molaire après conjugaison, PS^{AAF} reste apte à être utilisé en PDT. Les rendements quantiques dans l'éthanol de fluorescence ($\Phi_F = 0{,}32$) et de production de $^1O_2$ ($\Phi_\Delta = 0{,}42$) sont proches de ceux de la Pyro-a seule ($\Phi_F = 0{,}39$ et $\Phi_\Delta = 0{,}53$). Ces résultats démontrent que la conjugaison du PS avec l'AF n'altère pas significativement les propriétés photophysiques du PS (*figure 6*).

- Stabilité photophysique des photosensibilisateurs sous illumination

La stabilité de PS^{AAF} a été évaluée sous exposition lumineuse (668 nm, 10 $mW{\cdot}cm^{-2}$) dans l'éthanol, afin de vérifier notamment le maintien de son émission de fluorescence et de sa production de $^1O_2$ sur une durée totale de 60 minutes. Les deux paramètres sont restés stables dans le temps, avec des valeurs élevées après 60 min ($\Phi_F = 0{,}26$; $\Phi_\Delta = 0{,}36$), indiquant une bonne photostabilité de PS^{AAF}, favorable à la PDT.

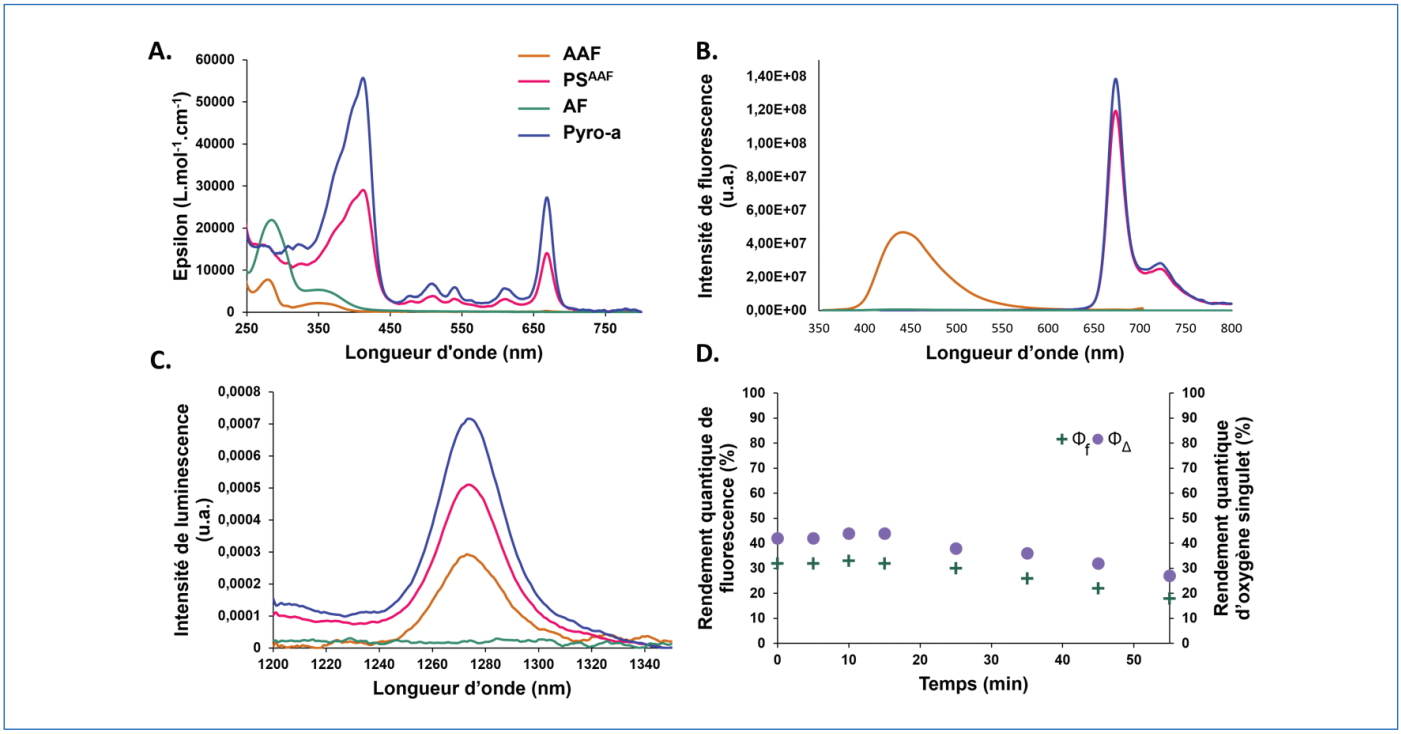


Figure 6 - (A) Spectres d'absorption des différents composés dans l'éthanol ; (B) Spectres d'émission de fluorescence des différents composés dans l'éthanol (λ_{exc} = 668 nm) ; (C) Spectres de luminescence de $^1O_2$ après excitation des différents composés dans l'éthanol (λ_{exc} = 668 nm) ; (D) Étude de l'impact d'une exposition lumineuse sur les rendements quantiques de fluorescence et de $^1O_2$ de PS^{AAF} en fonction du temps (λ_{exc} = 668 nm, 10 mW·cm^{-2}).

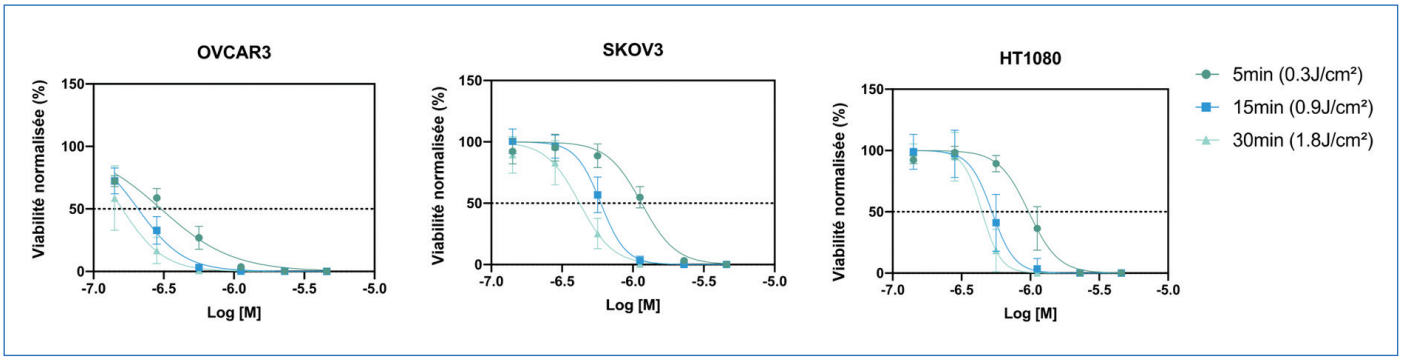


Figure 7 - Effet de la thérapie photodynamique sur la viabilité de différentes lignées cellulaires tumorales.

- *Étude des propriétés biologiques de PS^{AAF}*

Les études biologiques, réalisées en collaboration avec le laboratoire OncoThAI (Nadira Delhem, Unité 1189, INSERM, Université de Lille, CHU), ont été menées sur deux lignées de cellules cancéreuses ovariennes, OVCAR3 et SKOV3, surexprimant FRα, et sur une lignée cellulaire de fibrosarcome, HT1080, sous-exprimant FRα. Les résultats obtenus ont notamment démontré que PS^{AAF} n'est pas cytotoxique en l'absence de lumière, mais qu'il est capable d'induire efficacement la mort des cellules tumorales sous illumination à 668 nm. En effet, la *figure 7* montre comment la survie (viabilité) de ces trois types de cellules cancéreuses diminue en fonction de la concentration de PS^{AAF} utilisée. Trois conditions expérimentales sont comparées : 5 minutes (0,3 J/cm^2), 15 minutes (0,9 J/cm^2) ou 30 minutes d'illumination (1,8 J/cm^2). Plus le temps d'illumination est long et plus la concentration du composé augmente, plus la survie cellulaire diminue.

De plus, il a été démontré que l'utilisation de PS^{AAF} en PDT a un impact sur le système immunitaire. Bien que le traitement PDT avec PS^{AAF} n'induise pas directement l'activation des cellules immunitaires, il est capable d'inhiber l'inflammation médiée par l'IL-6, une cytokine pro-inflammatoire clé dans la progression et l'agressivité tumorale.

Tous ces résultats ont été récemment publiés dans *Journal of Controlled Release* [15].

- *Étude comparative de la stabilité*

Les stabilités de l'AAF et de PS^{AAF} ont été évaluées sous diverses conditions expérimentales, afin d'être directement comparées à celles de l'AF et de Pyro-PEG-AF respectivement. Pour cela, une étude expérimentale prenant en compte six paramètres distincts a été mise en place en collaboration avec l'entreprise CYBERNANO (Thierry Bastogne, Nancy) (*tableau I*). Ces paramètres incluent la lumière, la température, l'oxygène, le pH, le milieu et la forme de stockage du produit (solide ou en solution). Pour l'étude de la stabilité de l'AF et de l'AAF, quatorze conditions expérimentales ont été réalisées en triplicat* pour chacun des composés. En ce qui concerne l'étude de la stabilité de Pyro-PEG-AF et PS^{AAF}, douze expériences ont été réalisées en triplicat* pour chacun des produits.

Après mise en condition des composés, les solutions ont été analysées par chromatographie liquide haute performance

Tableau I - Ensemble des paramètres expérimentaux sélectionnés.

PRODUITS	TEMPÉRATURE
Acide folique (AF) Analogue de l'acide folique (AAF) Pyro-PEG-AF Pyro-PEG-AAF	- 20 °C 4 °C Température ambiante 40 °C
TEMPS	**EXPOSITION À LA LUMIÈRE**
15 minutes 1 heure 24 heures 1 semaine	Oui Non
PRÉSENCE D'OXYGÈNE	**MILIEU**
Oui Non	DMSO MeOH pH = 4 pH = 7 pH = 10 Poudre

(HPLC) analytique, selon des méthodes préalablement adaptées. Pour chacune des conditions, un étalonnage externe a été utilisé afin de déterminer le pourcentage de dégradation de chaque composé.

La photostabilité accrue de l'analogue seul AAF par rapport à l'AF a ainsi pu être mise en évidence. En effet, ce dernier se dégrade complètement après 24 h d'exposition lumineuse dans une solution tampon à pH 7, à température ambiante et en l'absence d'oxygène. En revanche, l'AAF ne subit que 8 % de dégradation, constituant ainsi un candidat plus adapté aux applications cliniques exposées à la lumière.

De plus, dans les trois conditions du plan d'expérience menées à 40 °C, la dégradation de l'AF était environ deux fois plus importante que celle de l'AAF, ce qui suggère que ce dernier est plus stable sous l'effet d'un stress thermique.

L'analyse statistique des 156 expériences réalisées, notamment *via* la méthode de forêt aléatoire, a révélé que la nature chimique du composé est le facteur ayant le plus fort impact sur la stabilité. Il a été démontré que l'AAF est plus stable que l'AF, et que le PS^{AAF} présente une stabilité supérieure à celle du Pyro-PEG-AF.

Ainsi, la meilleure stabilité de l'AAF en fait un candidat prometteur pour la PDT, permettant un maintien efficace de sa fonction thérapeutique dans diverses conditions.

Perspectives

La synthèse d'un nouvel analogue de l'acide folique est en cours afin d'améliorer sa stabilité chimique, tout en conservant une forte affinité pour le récepteur au folate alpha FRα. Sa conception repose sur des études préalables de modélisation moléculaire et s'inscrit dans le développement d'un traitement de photothérapie dynamique visant à induire une réponse immunostimulatrice après traitement. Des études complémentaires seront néanmoins nécessaires afin d'évaluer la stabilité de cet analogue et de ses conjugués dans des conditions prolongées et plus stressantes, ainsi que leur comportement *in vivo*. Cette approche pourrait aboutir à un photosensibilisateur capable d'associer efficacité anticancéreuse ciblée et stimulation de la réponse immunitaire, ouvrant ainsi de nouvelles perspectives pour le traitement des carcinoses péritonéales ovariennes.

Cette étude a bénéficié d'un financement INSERM - Approches interdisciplinaires des processus oncogéniques et perspectives thérapeutiques : apports de la physique, de la chimie et des sciences de l'ingénieur à l'oncologie (PCSI).

* Chacune des conditions expérimentales de stabilité a été réalisée trois fois afin d'obtenir trois valeurs de pourcentage de dégradation pour chaque condition, et ainsi d'évaluer la reproductibilité des résultats obtenus.

[1] F. Bray *et al.*, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, *CA Cancer J. Clin.*, **2024**, *74*, p. 229-63, https://doi.org/10.3322/caac.21834

[2] M. Sideris, U. Menon, R. Manchanda, Screening and prevention of ovarian cancer, *Med. J. Aust.*, **2024**, *220*, p. 264-74, https://doi.org/10.5694/mja2.52227

[3] T. Al Rawahi *et al.*, Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer, *Cochrane Database Syst. Rev.*, **2013**, CD008765, https://doi.org/10.1002/14651858.CD008765.pub3

[4] P. Varaganti, V. Buddolla, B. A. Lakshmi, Y.-J. Kim, Recent advances in using folate receptor 1 (FOLR1) for cancer diagnosis and treatment, with an emphasis on cancers that affect women, *Life Sci.*, **2023**, *326*, 121802, https://doi.org/10.1016/j.lfs.2023.121802

[5] A. M. Martínez, M. Benito, E. Pérez, M. D. Blanco, Chap. 13 - Recent advances of folate-targeted anticancer therapies and diagnostics: current status and future prospectives, in *Nanostructures for Cancer Therapy*, Elsevier, **2017**, p. 329-50, https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46144-3.00013-1

[6] K. R. Kalli *et al.*, Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.*, **2008**, *108*, p. 619-26, https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.11.020

[7] N. Robinson, P. Grabowski, I. Rehman, Alzheimer's disease pathogenesis: is there a role for folate?, *Mech. Ageing Dev.*, **2018**, *174*, p. 86-94, https://doi.org/10.1016/j.mad.2017.10.001

[8] Y. Lee, K. H. Vousden, M. Hennequart, Cycling back to folate metabolism in cancer, *Nat. Cancer*, **2024**, *5*, p. 701-15, https://doi.org/10.1038/s43018-024-00739-8

[9] R. Schneider *et al.*, Design, synthesis, and biological evaluation of folic acid targeted tetraphenylporphyrin as novel photosensitizers for selective photodynamic therapy, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, *13*, p. 2799-808, https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.02.025

[10] J. Gravier *et al.*, Improvement of *meta*-tetra(hydroxyphenyl)chlorin-like photosensitizer selectivity with folate-based targeted delivery: synthesis and in vivo delivery studies, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, p. 3867-77, https://doi.org/10.1021/jm800125a

[11] A. Stallivieri *et al.*, Folic acid conjugates with photosensitizers for cancer targeting in photodynamic therapy: synthesis and photophysical properties, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, p. 1-10, https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.10.004

[12] H. Azais *et al.*, Conjugué de pyrophéophorbide et son utilisation dans le traitement du cancer et comme marqueur fluorescent, *WO Patent*, **2019**, WO 2019/016397, 24/01/2019.

[13] A. M. Gazzali *et al.*, Stability of folic acid under several parameters, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2016**, *93*, p. 419-30, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2016.08.045

[14] O. H. Lowry, O. A. Bessey, E. J. Crawford, Photolytic and enzymatic transformations of pteroylglutamic acid, *J. Biol. Chem.*, **1949**, *180*, p. 389-98, https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)56755-7

[15] M. Moinard *et al.*, Targeted photodynamic therapy using a vectorized photosensitizer coupled to folic acid analog induces ovarian tumor cell death and inhibits IL-6-mediated inflammation, *J. Control. Release*, **2024**, *371*, p. 351-70, https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2024.05.033

Morgane MOINARD, postdoctorante au sein du Laboratoire Réactions et Génie des Procédés (LRGP, UMR 7274 CNRS-Université de Lorraine) à Nancy, a reçu le ***Prix de thèse 2025 de la SP2P (subdivision Photochimie, photophysique et photosciences de la division Chimie Physique de la Société Chimique de France)***.

