

THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

Préparée à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne
UMR CNRS 6302

École doctorale n°553
École doctorale Carnot-Pasteur

Doctorat de chimie

Présentée par
Anne Berrou
Maître ès Sciences

SUBPORPHYRINES ET LIPOSOMES BIMODAUX OU THÉRANOSTIQUES POUR L'IMAGERIE CHERENKOV

Thèse présentée à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, le 16 octobre 2020

Composition du jury :

Christine MÉNAGER	Professeur, Sorbonne Université	Rapporteuse
Vincent SOL	Professeur, Université de Limoges	Rapporteur
Franck DENAT	Professeur, Université de Bourgogne	Examineur
Richard DECREÁU	Maître de conférences, Université de Bourgogne	Directeur de thèse

Subporphyrines et liposomes bimodaux ou théranostiques pour l'imagerie Cherenkov

Mots clés : Agent d'imagerie, Imagerie Cherenkov, Subporphyrine, Thérapie photodynamique, Liposome, Transfert d'énergie par radiation Cherenkov

Résumé : Cette thèse s'inscrit dans le contexte de l'imagerie par Luminescence Cherenkov (CLI), apparue en 2009 et reposant sur des radioéléments émetteurs de la Radiation Cherenkov (CR).

L'étude a plus spécifiquement développé des outils moléculaires et nanoparticulaires visant à aborder l'association du CR à la photothérapie dynamique (PDT), l'imagerie optique par émission de fluorescence et l'IRM.

Les outils moléculaires appartiennent à la famille des subporphyrines, analogues tripyrroliques des porphyrines, présentant le quadruple avantage d'absorber dans la zone correspondant au pic d'émission du CR, d'être potentiellement radiomarquables, d'être assez stables et de présenter une forme concave contrariant leur agrégation. La structure des subporphyrines a été optimisée pour initier leurs premiers pas en biologie, en tant que fluorophores pour la microscopie et photosensibilisateurs pour la PDT. Puis une étude à chaud en présence de fluorodéoxyglucose

radiomarqué [¹⁸F]FDG et en l'absence de source d'irradiation exogène a validé l'utilisation des subporphyrines en PDT-Cherenkov.

Les outils nanoparticulaires sont des liposomes embarquant deux composants de façon choisie sur deux sites distincts parmi les trois qu'offrent les vésicules lipidiques : surface externe, bicouche, lumen. Deux couples de sites ont été examinés. L'incorporation simultanée des agents d'imagerie hydrophiles et hydrophobes qui en résulte a permis : a) de rendre biocompatibles ces derniers (les rendre vectorisables en milieu aqueux, et donc de s'affranchir d'un co-solvant de type DMSO pour études biologiques), b) de conduire au double marquage cellulaire simultané sur deux sites différents (noyau, cytoplasme), c) d'envisager des transferts CRET et CRET-FRET liposomiaux futurs, d) l'incorporation d'agent de contraste pour l'IRM et un futur radiomarquage ciblent un agent magnéto-optique (nucléaire) visant à mieux adresser l'écart entre les deux techniques d'imagerie.

Subporphyrins and bimodal or theranostic liposomes for Cherenkov Imaging

Keywords : Contrast agent, Cherenkov Imaging, Subporphyrin, Photodynamic therapy, Liposome, Cherenkov radiation energy transfer

Abstract : This work is relevant to Cherenkov Luminescence Imaging (CLI), an imaging approach that appeared in 2009 and relies on radionuclides that emit Cherenkov Radiation (CR).

The study specifically developed molecular and nanoparticulate tools aimed at addressing the association of CR with photodynamic therapy (PDT), optical imaging from fluorescence emission, and MRI.

The molecular probes belong to the subporphyrin family, which are tripyrrolic porphyrin analogs, the advantages of which are four-fold: they absorb in an area of the electromagnetic spectrum that matches the CR maximum peak emission, their radiolabeling is potentially achievable, they are fairly stable and their concave shape prevents aggregation. The subporphyrin structure has been optimized to get them in the biological field, such as fluorophores in microscopy and photosensitizers in PDT. Subsequent study carried out in the presence of radiolabeled fluorodeoxyglucose [¹⁸F]-FDG and

in the absence of exogenous light sources showed the relevance of using subporphyrins in PDT-Cherenkov.

Nanoparticulate probes are liposomes that embark two components in two dedicated sites among three available at the lipidic vesicle: outer surface, bilayer, lumen. Two couples of sites have been examined. The resulting simultaneous incorporation of hydrophilic and hydrophobic imaging agents allowed to achieve or envision the followings : a) biocompatibility of the latter (vectorization in aqueous media to skip the co-solvent addition (such as DMSO) in biological studies), b) simultaneous double cell labelling on two different sites (nucleus, cytoplasm), c) future liposomal CRET and CRET-FRET transfers, d) incorporation of MRI contrast agents and future radiolabelling leading to magneto-optical (nuclear) imaging agents are aimed at better addressing/narrowing the gap between both optical and magnetic imaging techniques.