THÈSE

Préparée à

Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne

UMR CNRS 6302

École doctorale Carnot-Pasteur (n°533)

Présentée par

Robin LESCURE

Pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Bourgogne Franche-Comté

Discipline : Chimie organique

Développement d'azaBODIPYs fonctionnalisables pour la conception de sondes d'imagerie bimodale et d'agents théranostiques

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 20 novembre 2020, devant la commission d'examen :

Dr Célia BONNET	Chargée de recherche *Université d'Orléans, Orléans*	Rapportrice
Pr Fabrice ODOBEL	Professeur des Universités *Université de Nantes, Nantes*	Rapporteur
Dr Raluca MALACEA	Chargée de recherche *Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon*	Examinatrice
Pr Françoise SILVESTRE	Professeure des Universités *École Nationale Supérieure des Ingénieurs en Arts Chimiques et Technologiques, Toulouse*	Examinatrice
Pr Ewen BODIO	Professeur des Universités *Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon*	Directeur de thèse
Dr Christine GOZE	Maître de conférences *Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon*	Co-directrice de thèse

ECOLE DOCTORALE
CARNOT - PASTEUR

Résumé – Abstract

Titre : Développement d'azaBODIPYs fonctionnalisables pour la conception de sondes d'imagerie bimodale et d'agents théranostiques

Mots clés : Imagerie médicale, imagerie moléculaire, fluorescence proche infrarouge, fluorophore, azaBODIPY, sonde bimodale, TEP/TEMP, théranostique

Résumé : L'utilisation *in vivo* de l'imagerie optique est encore aujourd'hui principalement limitée par le manque de sondes capables d'émettre dans le proche infrarouge, où les tissus biologiques sont plus transparents à la lumière. Les travaux présentés dans ce manuscrit abordent l'optimisation et la valorisation d'une plateforme fluorescente hydrosoluble dont les propriétés optiques peuvent permettre une utilisation *in vivo*. Deux applications distinctes ont été envisagées pour cette plateforme WazaBY (***W**ater-soluble **azaB**ODIP**Y***) : une utilisation comme sonde bimodale TEP (ou TEMP) et optique, et une utilisation en tant qu'agent théranostique. Lors du premier projet issu de ces travaux de thèse, nous avons pu développer une sonde bimodale TEMP/optique radiométallée par l'indium-111 et vectorisée par un anticorps (trastuzumab). Sur modèles murins porteurs de tumeurs xénogreffées, il a été possible de réaliser une imagerie bimodale optique/TEMP, témoignant d'une très nette accumulation au sein de la tumeur dès 24 heures après injection. La sonde a également été validée pour la réalisation de chirurgie assistée par fluorescence. Dans le cadre du second projet de cette thèse, une première génération d'agents théranostiques, porteurs de complexes d'or pour la thérapie, ont été synthétisées. L'objectif de ce projet a été de développer une nouvelle entité thérapeutique traçable *in vitro* et *in vivo* par imagerie optique. Les résultats préliminaires *in vitro* ont indiqué une activité antiproliférative des théranostiques sur lignées cellulaires cancéreuses (4T1, MDA-MB-231, CT26 et SW480) voisine de celle de l'auranofine. Dans une seconde partie, nous nous sommes focalisés sur le développement de sondes théranostiques dites « intelligentes », pour lesquelles une modification des propriétés photophysiques est attendu lors du relargage éventuel du centre métallique. Deux molécules ont ainsi pu être synthétisées, chacune présentant un comportement de type *on/off*.

Title: Development of functionnalizable azaBODIPYs for the conception of theranostic agents and bimodal probes for imaging uses

Keywords: Medical imaging, molecular imaging, near infrared fluorescence, fluorophore, azaBODIPY, bimodality probe, PET/SPECT, theranostics

Abstract: The *in vivo* use of optical imaging is still limited by the lack of near-infrared emitting probes. This thesis work focuses on the optimization and valorization of a water-soluble fluorescent platform whose optical properties enable an *in vivo* use. Two distinct applications were investigated for this WazaBY (***W**ater-soluble **azaB**ODIP**Y***) platform: use as a PET (or SPECT) / optical bimodal probe, and as a theranostic agent. Concerning the first project, we were able to develop a targetted SPECT/optical bimodal probe, which was radiometallated with indium-111. Using xenografted murine models, we were able to show a clear accumulation of the probe in the tumor 24 hours after injection. Moreover, the probe was validated as a contrast agent for fluorescence guided surgery experiment. The second project of this thesis began by the synthesis of a first generation of gold-based theranostic agents. The goal was to develop a new therapeutic complex, which can be tracked *in vitro* and *in vivo* thanks to optical imaging. *In vitro* preliminary results showed that the theranostics displayed a cytotoxicity comparable to auranofin on the tested cell lines (4T1, MDA-MB-231, CT26 and SW480). A second part of this project focused on the develoment of « smart » probes for a theranostic use. Those probes are designed to undergo photophysical properties changes, when their metallic centre, responsible for the therapeutic role, is released. Two molecules were synthesized, both displaying an *on/off* behavior.

UBFC UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ
Université Bourgogne Franche-Comté
32, avenue de l'Observatoire
25000 Besançon