

## Conception d'agents d'imagerie moléculaire et théranostiques pour la détection et la thérapie ciblée de cancers

**Mots clés :** imagerie moléculaire, imagerie nucléaire, chirurgie assistée par fluorescence, thérapie photodynamique, cancer, neurotensine

**Résumé :** Malgré des avancées considérables dans la détection et le traitement du cancer, cette maladie est à ce jour la deuxième cause de décès dans le monde. Ce projet de thèse a eu pour buts de concevoir et optimiser des agents d'imagerie pour le diagnostic et/ou la thérapie de divers cancers.

Le premier axe de cette thèse a porté sur l'élaboration d'un agent d'imagerie bimodale TEP/fluorescence peptidique capable de cibler les récepteurs à la neurotensine, NTS<sub>1</sub>, surexprimés dans certains cancers. L'imagerie TEP permettrait une détection efficace des tumeurs et de leurs métastases, tandis que l'imagerie par fluorescence faciliterait l'évaluation des marges tumorales durant la chirurgie. Plusieurs composés ont été synthétisés, marqués au gallium-68 et étudiés en préclinique sur un modèle de cancer du pancréas. Des résultats très prometteurs ont été obtenus pour un des composés, faisant de lui un bon candidat pour le diagnostic et l'aide à la chirurgie du cancer du pancréas.

Le second axe de recherche a été consacré à la conception d'un radiotracer TEP ciblant NTS<sub>1</sub>. Une molécule nommée [<sup>177</sup>Lu]Lu-IPN01087 est

actuellement évaluée dans des essais cliniques pour la radiothérapie ciblée et l'identification d'un compagnon diagnostique faciliterait la sélection des patients éligibles pour cette approche. Nous avons synthétisé et évalué *in vivo* sur un modèle de cancer colorectal différents radiotraceurs marqués au gallium-68, mettant en avant un potentiel candidat pour le diagnostic par imagerie TEP de cancers surexprimant NTS<sub>1</sub>.

Enfin, la dernière partie de cette thèse est consacrée à l'élaboration d'un agent d'imagerie théranostique TEMP/PDT ciblant le récepteur EGFR. L'imagerie TEMP permettrait de diagnostiquer et stadifier les patients, tandis que la sonde PDT permettrait l'assistance à la chirurgie et la destruction des cellules tumorales. L'emploi d'une plateforme trivalente, la dichlorotétrazine, nous a permis d'introduire un agent chélatant l'indium-111 et un photosensibilisateur *via* une réaction de bioconjugaison site-spécifique sur un *nanobody*. Le conjugué obtenu a ensuite été évalué *in vitro* puis l'étude de la biodistribution et de l'efficacité de la thérapie photodynamique a été réalisée en préclinique.

## Design of molecular imaging and theranostic agents for the detection and targeted therapy of cancers

**Keywords :** molecular imaging, nuclear imaging, fluorescence-guided surgery, photodynamic therapy, cancer, neurotensin

**Abstract :** Despite significant advances in cancer detection and treatment, cancer is now the second leading cause of death worldwide. The aim of this thesis project was to design and optimize imaging agents for the diagnosis and/or therapy of various cancers.

The first axis of this thesis focused on the development of a bimodal PET/fluorescence imaging agent capable of targeting neurotensin NTS<sub>1</sub> receptors overexpressed in certain cancers. PET imaging would allow efficient detection of tumors and their metastases, while fluorescence imaging would facilitate the evaluation of tumor margins during surgery. Several compounds were synthesized, labelled with gallium-68 and studied in preclinical studies in a pancreatic cancer model. Very promising results were obtained for one compound, making it a good candidate for the diagnosis and fluorescence guided surgery of pancreatic cancer.

The second line of research was devoted to the design of a PET radiotracer targeting NTS<sub>1</sub>. A molecule named [<sup>177</sup>Lu]Lu-IPN01087 is currently

being evaluated in clinical trials for targeted radiotherapy. The identification of a diagnostic companion agent would facilitate the selection of patients eligible for this therapy. We synthesized and evaluated *in vivo*, in a colorectal cancer model, different gallium-68 labelled tracers, highlighting a potential candidate for the diagnosis by PET imaging of NTS<sub>1</sub> overexpressing cancers.

Finally, the last part of this thesis focused on the development of a theranostic SPECT/PDT imaging agent targeting the EGFR receptor. SPECT imaging would allow the diagnosis and staging of patients, while the PDT probe would facilitate the surgical resection of the tumor and eradication of cancer cells. We used a trivalent platform, dichlorotetrazine, that allowed us to introduce an indium-111 chelating agent and a photosensitizer *via* a site-specific bioconjugation reaction on a *nanobody*. The resulting conjugate was evaluated *in vitro* and the biodistribution and efficacy of the photodynamic therapy were investigated in preclinical studies.