

**THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ**

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

École doctorale n° 553  
Carnot Pasteur

Doctorat de Chimie

*Par*  
**Romane Vizier**

---

---

**Optimisation d'outils de bioconjugaison pour la  
conception d'immunoconjugués destinés à la médecine  
nucléaire**

---

---

*Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 6 novembre 2023, devant la commission  
d'examen composée de :*

B. Kuhnast	Ingénieur-chercheur au CEA, Paris Saclay	Rapporteur
M-C. Viaud-Massuard	Professeure à l'Université de Tours	Rapportrice
C. Berthet	Oncodesign Services, Dijon	Examineur
A. Cochet	Professeur à l'Université de Bourgogne	Examineur
F. Denat	Professeur à l'Université de Bourgogne	Directeur
V. Goncalves	Maître de conférences à l'Université de Bourgogne	Co-directeur

## Optimisation d'outils de bioconjugaison pour la conception d'immunoconjugés destinés à la médecine nucléaire

**Mots clés :** Imagerie nucléaire, Radiopharmaceutique, Bioconjugaison, Anticorps, TEMP/CT

**Résumé :** La médecine nucléaire occupe une place importante dans la médecine moderne, offrant des outils de diagnostic, de thérapie et de suivi d'efficacité de traitement d'une précision remarquable. Ces outils reposent sur l'utilisation de radiopharmaceutiques, des composés radioactifs spécialement conçus pour cibler certains processus biologiques et pathologiques.

Les travaux présentés dans ce manuscrit se sont donc articulés autour de l'optimisation du développement de radiopharmaceutiques à base d'anticorps.

Le projet décrit dans le premier chapitre porte sur l'étude de la stabilité de bioconjugés radiomarqués au zirconium-89 face à la radiolyse. Différents liens de bioconjugaison ont été synthétisés puis évalués par iTLC et SEC-HPLC après radiomarquage afin d'identifier le bioconjugé le plus stable.

Le second projet décrit la conception d'un bioconjugé pour l'imagerie TEMP/CT de la fibrose pulmonaire idiopathique. Le diagnostic et le suivi de cette pathologie manquent de moyens non-invasifs. Le traceur développé a pu être évalué *in vivo* sur des souris malades, ayant reçu ou non un traitement anti-fibrotique, afin de suivre l'efficacité de ce dernier.

Le dernier projet abordé dans ce manuscrit porte sur la conception d'un bioconjugé assemblé par chimie supramoléculaire. L'excellente affinité entre le cucurbit[7]uril et l'adamantanamine nous a permis de concevoir un composé pouvant être radiomarqué dans des conditions drastiques puis assemblé avec un vecteur protéique dans des conditions douces. Le complexe supramoléculaire formé a montré des résultats très encourageants après évaluation *in vitro* et *in vivo*.

## Optimization of bioconjugation tools for the design of immunoconjugates for nuclear medicine

**Keywords :** Nuclear imaging, Radiopharmaceutical, Bioconjugation, Antibody, SPECT/CT

**Abstract :** Nuclear medicine plays an important role in modern medicine, offering remarkably precise tools for diagnosis, therapy and monitoring the efficacy of treatment. These tools are based on the use of radiopharmaceuticals, radioactive compounds specially designed to target certain biological and pathological processes.

The work presented in this manuscript therefore focuses on optimising the development of antibody-based radiopharmaceuticals.

The project described in the first chapter concerns the study of the stability of zirconium-89 radiolabelled bioconjugates against radiolysis. Various bioconjugation links were synthesised and then evaluated by iTLC and SEC-HPLC after radiolabelling in order to identify the most stable bioconjugate.

The second project describes the design of a bioconjugate for SPECT/CT imaging of idiopathic pulmonary fibrosis. Diagnosis and monitoring of this pathology require non-invasive methods. The tracer developed was evaluated *in vivo* on diseased mice, with or without anti-fibrotic treatment, in order to monitor the efficacy of the treatment.

The final project in this manuscript concerns the design of a bioconjugate assembled by supramolecular chemistry. The excellent affinity between cucurbit[7]uril and adamantanamine enabled us to design a compound that could be radiolabelled under drastic conditions and then assembled with a protein vector under mild conditions. The supramolecular complex formed showed very encouraging results after evaluation *in vitro* and *in vivo*.