

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

PRÉPARÉE A L'INSTITUT DE CHIMIE MOLÉCULAIRE DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE
UMR CNRS 6302

École doctorale n°553
Carnot-Pasteur

Doctorat de Chimie

Par
Mr. Sébastien Saou

**Approches moléculaires et liposomiales pour le transfert
de l'énergie de la radiation Cherenkov et le transport du
dioxygène par modèles « Picket Fence »**

Thèse présentée et soutenue à Dijon, le 27 novembre 2023.

Composition du Jury :

Bruno Andrioletti	Professeur à l'Université de Lyon	Rapporteur
Yann Bretonnière	Chargé de recherche CNRS, Lyon	Rapporteur
Anthony Romieu	Professeur à l'Université de Bourgogne	Examineur
Sandrine Bouquillon	Professeure à l'Université de Reims	Examinatrice
Richard Decréau	Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne	Directeur de thèse

Titre : Approches moléculaires et liposomiales pour le transfert de l'énergie de la radiation Cherenkov et le transport du dioxygène par modèles « Picket Fence »

Mots clés : Phtalocyanine - « Picket Fence » Phtalocyanine - Radiation Cherenkov (CR) - Transfert de l'Énergie de la Radiation Cherenkov (CRET) - Liposome - Imagerie par Luminescence Cherenkov (CLI)

Cette thèse se place dans le contexte de systèmes transporteurs de dioxygène et de source de lumière embarquée de type radiation Cherenkov (CR) pour des applications futures en imagerie par Luminescence Cherenkov (CLI), en photothérapie dynamique (PDT) et en réoxygénation de tissus hypoxiques. Au stade de l'étude, des systèmes moléculaires centrés sur la chimie des subphthalocyanines, des phtalocyanines, et de la dérivatisation du cholestérol ont été développés afin de réaliser des études fondamentales des sondes aux échelles moléculaires et liposomiales. Ainsi la chimie des phtalocyanine a été développée au travers de l'introduction d'une ceinture hydrosolubilisante pour une étude *in vitro* en PDT, ou de superstructures en vue de développer un modèle de type Picket Fence Phtalocyanine, dont les études préliminaires

indiquent la réaction avec le dioxygène. Puis l'encapsulation liposomiale de ce dernier ainsi que celle de la myoglobine préfigurent de possibles modèles ré-oxygénants en milieu biologique hypoxiques. Les études Cherenkov ont ciblé l'augmentation des rendements en transfert de la radiation Cherenkov (CRET) et en CR lui-même, au travers de l'introduction d'antennes Lanthanide, du développement de ligand CRET visant à être le siège de transferts de type Through Bond Cherenkov Radiation Energy Transfer (TB-CRET), et de l'utilisation de liposomes. Afin de répondre au cahier des charges d'un agent de pharmaco-imagerie, une nano-structure a été développée encapsulant un fluorophore/photosensibilisateur dans un liposome dont une brique moléculaire bifonctionnelle dédiée a permis le radiomarquage et d'envisager la conduite de futures réactions de bioconjugaison.

Title: Molecular and liposomal approaches in Cherenkov radiation energy transfer and "Picket Fence" type dioxygen carrier.

Keywords: Phthalocyanine - Picket Fence Phthalocyanine - Cherenkov Radiation (CR) - Cherenkov Radiation Energy Transfer (CRET) - Liposome - Cherenkov Luminescence Imaging (CLI)

Abstract: This work falls within the frame of dioxygen carriers and Cherenkov Radiation (CR) – type embarked light source for future applications in Cherenkov Luminescence Imaging (CLI), Photodynamic Therapy (PDT) and hypoxic tissues reoxygenation fields. At this stage of the study, subphthalocyanine, phthalocyanine, and cholesterol centered molecular constructs have been developed to carry out fundamental studies at molecular and liposomal stages. Hence, phthalocyanine chemistry has been developed upon appending either water-solubilizing belt for subsequent *in vitro* PDT studies, or superstructures to unravel Picket Fence phthalocyanine model, which seems to react with dioxygen, preliminary studies showed. Its subsequent entrapment in

liposomes as well as that of Myoglobin foreshadows possible re-oxygenating models in hypoxic biological media. Cherenkov studies were aimed at raising yields in CR and Cherenkov Radiation Energy Transfer (CRET, respectively, through Lanthanide antenna appending, development of CRET ligands aimed at undergoing Through Bond Cherenkov Radiation Energy Transfers (TB-CRET), and the use of dedicated liposomes. To address all specifications of a pharmaco-imaging agent, a nanostructure has been designed that encapsulates a fluorophore/photosensitizer in a liposome, one molecular motif of which is bi-functional, that allows subsequent radiolabeling and future bioconjugation reactions.