

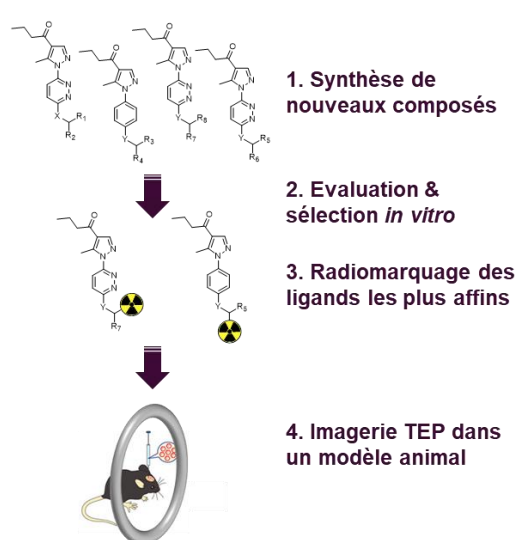


Synthèse, radiomarquage et caractérisation *in vitro* et *in vivo* de nouveaux radiotraceurs des récepteurs P2Y₁₂

La neuroinflammation est un phénomène impliqué dans de nombreuses pathologies du système nerveux central, telles que les tumeurs cérébrales, les maladies neurodégénératives ou d'autres pathologies cérébrales telles que l'AVC ou la sclérose en plaque. L'imagerie *in vivo*, et en particulier la Tomographie par Émission de Positons (TEP), permettrait de décoder les éléments clés dans le déroulement de la réaction neuroinflammatoire. Parmi les cibles potentielles d'imagerie, les récepteurs purinergiques P2Y₁₂, caractéristiques de l'état anti-inflammatoire, ont été identifiés comme une cible pertinente pour laquelle aucun radiotraceur efficace n'a été développé à ce jour.[1,2] Cependant, quelques ligands ciblant ces récepteurs purinergiques ont été développés en chimie médicinale et leur radiomarquage par un émetteur de positons (fluor-18 ou au carbone-11) permettrait de disposer de radiotraceurs à haut potentiel.[3,4] En se basant sur les structures des composés décrits dans la littérature, l'objectif du présent projet est donc de préparer de nouvelles familles de ligands qui seront ensuite évalués *in vitro*, dans l'optique de sélectionner les molécules possédant les meilleures propriétés biologiques. Ces dernières seront radiomarquées au fluor-18 ou au carbone-11 pour une étude de l'expression du récepteur P2Y₁₂ *in vivo* en imagerie TEP à partir de modèles animaux pertinents.

Objectifs du travail de thèse:

- Réaliser une étude bibliographique approfondie afin d'identifier les ligands de P2Y₁₂ décrits dans la littérature.
- Proposer des voies de synthèse permettant la préparation des précurseurs de radiomarquage et des références froides des ligands souhaités.
- Réaliser la synthèse, la purification et la caractérisation des composés souhaités
- Réaliser, en collaboration avec les biologistes de l'unité, des tests de binding *in vitro* pour sélectionner les meilleurs ligands
- Réaliser le marquage au fluor-18 ou au carbone-11 des précurseurs de marquage pour obtenir les ligands du récepteur P2Y₁₂ radiomarqués.



Cette thèse, financée par un programme CFR du CEA, se déroulera au sein de l'UMR BioMaps au Service Hospitalier Frédéric Joliot (SHFJ) à Orsay. Le travail sera principalement réalisé dans l'équipe Développement de Radiopharmaceutiques et d'agents d'Imagerie qui a une longue expérience dans le développement de radiotraceurs pour des cibles oncologiques ou neurologiques.

Contacts :

- Bertrand Kuhnast, bertrand.kuhnast@cea.fr
- Mylène Richard, mylene.richard@cea.fr

[1] Beaino W. *et al.* *J. neuroinflammation*. **2017**, 259; [2] Villa A. *et al.* *Theranostics* **2018**, 5400-5418; [3] Bach P *et al.*, *J. Med. Chem.* **2013**, 7015-7024; [4] Boldron C *et al.*, *J. Med. Chem.* **2014**, 7293-7316.