

Avis de Soutenance

Monsieur Modou NDIAYE

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Conception de sondes théranostiques ciblant la protéine Mcl-1 et mise en place de stratégies innovantes pour la création de liaisons Carbone-Astate

dirigés par Madame Karen PLE et Monsieur Sylvain ROUTIER

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **vendredi 27 juin 2025** à 14h00

Lieu : Polytech Orléans, 8 rue Léonard de Vinci, 45072 Orléans cedex 2

Salle : Blaise Vinci

Composition du jury proposé

Mme Karen PLE	Université d'Orléans	Directrice de thèse
M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
Mme Sandrine LAMANDÉ-LANGLE	Université de Lorraine	Rapporteuse
M. Pascal MARCHAND	Nantes Université	Rapporteur
M. Vincent SOL	Université de Limoges	Examineur

Mots-clés : Astate, Sondes, protéine Mcl-1, Chimie hétérocyclique, Théranostiques, Stratégies innovantes

Résumé :

Les protéines de la famille Bcl-2 jouent un rôle majeur dans le contrôle de l'homéostasie cellulaire avec la régulation des activités pro- et anti-apoptotiques de la voie intrinsèque de l'apoptose. Toutefois, l'apoptose est impliquée à la fois dans la carcinogénèse et dans la chimiorésistance suite à un déséquilibre entre l'expression de ces protéines. Dans la lutte contre le cancer, l'une des voies thérapeutiques innovante consiste à provoquer spécifiquement la mort cellulaire dans les cellules cancéreuses en ciblant directement les protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2. En raison de sa surexpression prononcée dans les cellules tumorales, la protéine Mcl-1 est reconnue comme une cible thérapeutique attrayante pour la mise en place de thérapies spécifiques contre le lymphome, la leucémie, le cancer du sein et le myélome multiple. Par ailleurs, l'association avec un vecteur approprié ciblant Mcl-1 à un isotope radioactif émetteur de particules alpha hautement énergétique comme l'astate-211 pourrait être prometteur dans la radiothérapie ciblée des cancers. Au cours de ce projet de chimie médicinale et de méthodologie, nous avons cherché à mettre en place une « boîte à outils » de chimobiologie et d'agent radiothérapeutique et/ou d'imagerie à partir d'un BH3 mimétique sélectif de Mcl-1, le S64315. Le premier volet de ma thèse a porté sur le développement d'une plateforme moléculaire fonctionnalisée permettant la conception de sondes fluorescente et biotinylée à partir de BH3 mimétique S64315. Pour accéder à ces molécules complexes, nous avons pu optimiser de nombreuses conditions de synthèse et par la même occasion, nous avons travaillé à la mise en place d'une nouvelle stratégie d'assemblage de différents fragments. La charpente moléculaire et la sonde fluorescente ainsi obtenues ont fait l'objet d'évaluation d'apoptose dans une lignée cellulaire HCT-116. La deuxième partie de ce travail a été le développement de nouvelles méthodologies de création de liaison carbone-astate. Tout d'abord, nous avons commencé par la synthèse à froid de plateformes vinyles iodées. Ensuite nous avons transposé cette méthode aux marquages à l'iode-125 et l'astate-211. En parallèle de ces travaux, nous avons exploré l'utilisation d'une méthodologie inédite basée sur notre savoir-faire en chimie hétérocyclique pour l'incorporation d'astate-211 dans les composés (hetero)aromatiques. La synthèse d'une dizaine de produits a été réalisée et leur marquage à l'astate effectué. Mots clés : Apoptose, famille Bcl-2, Protéine Mcl-1, Cancer, S64315, Astate-211, Iode-125.