



Avis de Soutenance

Madame Agnieszka ZAK

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Méthodologies en chimie hétérocyclique pour l'obtention de nouveaux hétérocycles fluorés pour la conception de traceurs TEP ciblant la neuroinflammation.

dirigés par Monsieur Sylvain ROUTIER et Monsieur Frédéric BURON

Soutenance prévue le lundi 16 décembre 2019 à 9h30

Lieu : Bâtiment IRD 5 rue du Carbone, Orleans 45100

Salle : L'amphithéâtre IRD

Composition du jury proposé

M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Frédéric BURON	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
M. Rachid BENHIDA	Université Nice Sophia Antipolis	Rapporteur
M. Vincent DALLA	Université de Le Havre Normandie	Rapporteur
Mme Sylvie CHALON	Inserm U1253 Imagerie et cerveau, iBrain	Examineur
Sylvain ACHELLE	Université de Rennes 1	Examineur

Mots-clés : neuroinflammation, TEP, radiomarquage, P2XR, catalyse à l'or, isoxazole

Résumé :

La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie fonctionnelle très sensible utilisée pour quantifier les variations d'activités métaboliques ou moléculaires. TEP est couramment employée dans le diagnostic et le traitement du cancer, des problèmes cardiaques ainsi que des troubles cérébraux, y compris les maladies du système nerveux central (SNC). Les maladies SNC, comme la sclérose en plaques, les accidents vasculaires cérébraux et les maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson) provoquent une réaction inflammatoire au niveau cérébral appelée neuroinflammation. Il est maintenant reconnu que la présence d'une neuroinflammation chronique implique une activation et une prolifération continues de la microglie. Cette activation est considérée comme une caractéristique majeure de la plupart des troubles neurodégénératifs chroniques. Cette balance d'effets anti/pro inflammatoires va ainsi maintenir un cercle vicieux, pouvant conduire à la mort neuronale. Il serait donc intéressant de comprendre le mécanisme de la neuroinflammation pour diagnostiquer et traiter au mieux les pathologies du SNC. L'activation de la microglie est médiée par la signalisation purinergique, à travers plusieurs récepteurs, tels que P2X4 et P2X7. Ces récepteurs seraient une cible biologique de choix pour le développement d'outils d'imagerie [18F]PET pour comprendre le mécanisme de la neuroinflammation pour diagnostiquer et traiter au mieux les pathologies du SNC. Le développement de radiotraceurs [18F] a connu un essor sans précédent et de nombreux travaux de méthodologies ont été développés pour incorporer efficacement et sélectivement le radionucléide. Dans ce contexte, nous nous sommes fixés comme objectifs i) de revisiter les méthodes d'accès à des précurseurs au radiomarquage via l'emploi de réactions de cyclisations originales et catalysées à l'or, ii) d'étudier le potentiel d'une nouvelle fonction chimique organoborée comme nouveau précurseur au radiomarquage, iii) d'employer notre savoir-faire pour développer des radioligands

ciblant des cibles biologiques pertinentes et plus particulièrement les récepteurs purinergiques P2X4 et P2X7.