

Ecole Doctorale

*Matière, Molécules et Matériaux*

*Laboratoire de Chimie, Electrochimie Moléculaires et Chimie Analytique*

**AVIS DE SOUTENANCE DE THESE**

**Le lundi 13 décembre 2021 à 13h30**

à l'UFR Sciences et Techniques, amphithéâtre "F", 6 avenue V. Le Gorgeu, Brest.

**Madame MARLIN AXIA**

soutiendra une thèse de doctorat sur le sujet suivant :

" Synthèse et bifonctionnalisation de dérivés du 1,4,7-triazacyclononane : bioconjugaison et complexation pour le diagnostic et la thérapie des cancers ".

**Le jury sera ainsi composé :**

**- M. BERTHOU CHRISTIAN, Professeur des univ - Praticien hosp**

Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

**- MME DELANGLE PASCALE, Chercheure**

CEA - Centre de Grenoble - GRENOBLE

**- M. LEMERCIER GILLES, Professeur des universités**

Université de Reims - REIMS

**- MME PATINEC VERONIQUE, Maître de conférences**

Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

**- MME PERRIO CECILE, Directrice de recherche**

Université de Caen Normandie - CAEN

**- M. TRIPIER RAPHAEL, Professeur des universités**

Univ. de Bretagne Occidentale - BREST

A BREST, le 02 décembre 2021

Le Président de l'Université de  
Bretagne Occidentale,



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'M. Gallo'.

**M. GALLOU**

**Titre :** Synthèse et bifonctionnalisation de dérivés du 1,4,7-triazacyclononane (tacn) : bioconjugaison et complexation pour le diagnostic et la thérapie des cancers

**Mots clés :** tacn, complexes métalliques, analogues bifonctionnels, imagerie médicale, thérapie par chélation

**Résumé :** Les ligands polyazamacrocycliques et en particulier leurs dérivés *N*-fonctionnalisés sont mis à profit pour la complexation des cations métalliques pour des applications en santé. De nombreuses recherches mettent en avant les propriétés de coordination des dérivés du tacn pour les métaux de transition ou les métaux lourds. Au laboratoire, les outils de synthèse bien maîtrisés ont permis d'obtenir des dérivés du tacn fonctionnalisés par des groupements 2-méthylpyridine, acétate et picolinate. Ces dérivés forment avec des cations tels que le  $\text{Cu}^{2+}$  ou le  $\text{Zn}^{2+}$  des complexes stables et inertes. Ce travail de thèse consiste à étudier des ligands dérivés du tacn pour l'imagerie et la thérapie des cancers.

Les premiers travaux portent sur les dérivés pyridiniques qui sont exploités pour leur capacité à chélater le  $\text{Zn}^{2+}$  et induire l'apoptose des cellules de la Leucémie Lymphoïde Chronique. Les analogues bifonctionnels de ces dérivés sont étudiés pour élaborer des agents de thérapie ciblée et d'immunothérapie.

La deuxième partie de ces travaux concerne la synthèse et l'étude de nouveaux conjugués triazamacrocycliques pour l'imagerie TEP au  $^{64}\text{Cu}$  des cellules cancéreuses de la prostate.

La dernière partie de ce manuscrit se focalise sur la synthèse de ligands fonctionnalisés par des groupements acétate et picolinate ainsi que l'étude des complexes de  $\text{Mn}^{2+}$  et  $^{\text{nat}}\text{Ga}^{3+}/^{67}\text{Ga}^{3+}$  pour des applications en IRM et imagerie TEMP.

**Title :** Synthesis and bifunctionalization of 1,4,7-triazacyclononane (tacn) derivatives : bioconjugation and complexation for cancers diagnostic and therapy

**Keywords :** tacn, metallic complexes, bifunctional analogs, medical imaging, chelation therapy

**Abstract :** Polyazamacrocyclic ligands, especially their *N*-functionalized derivatives are used for the complexation of metal cations in health field. Numerous researches highlight the excellent coordination properties of tacn derivatives for transition metals.

In our research group, many tacn derivatives functionalized by 2-methylpyridine, acetate and picolinate pendant arms have been obtained by well-mastered synthesis tools. These derivatives form stable and inert complexes with cations such as  $\text{Cu}^{2+}$  or  $\text{Zn}^{2+}$ . This thesis work involves the study of ligands derived from tacn and their applications in imaging and therapy of cancers.

The first part is about derivatives of tacn functionalized by 2-methylpyridine pendant arms and their study for  $\text{Zn}^{2+}$  chelation therapy in Chronic Lymphoid Leukemia disease. The bifunctional analogs of these ligands are evaluated for the development of targeted therapy and immunotherapy agents.

The second part deals with the synthesis and the study of new triazamacrocyclic conjugates for  $^{64}\text{Cu}$  PET imaging of prostate cancer.

The last part concerns the studies of new  $\text{Mn}^{2+}$  and  $^{\text{nat}}\text{Ga}^{3+}/^{67}\text{Ga}^{3+}$  complexes based on tacn derivatives bearing acetate and picolinate pendant arms for MRI and TEMP applications.