



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **7 novembre 2017**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **VIDAL Benjamin**

Titre de la thèse : «La neuroimagerie TEP-IRM pour l'exploration de l'agonisme des récepteurs 5-HT_{1A} »



Résumé

Depuis des années, l'imagerie TEP des récepteurs 5-HT_{1A} a permis une compréhension accrue du rôle physiopathologique de ces récepteurs. Toutefois les radiotraceurs actuels ne permettent pas d'évaluer le couplage entre récepteurs 5-HT_{1A} et protéines G, susceptible d'être altéré au cours de pathologies. Les travaux effectués au cours de cette thèse visent à promouvoir l'utilisation de techniques d'imagerie translationnelles pour explorer le couplage des récepteurs 5-HT_{1A} in vivo.

La première partie a consisté à évaluer un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}, le F13640, comme potentiel radiotraceur TEP. L'ensemble des résultats suggère que le [18F]F13640 est spécifique des récepteurs 5-HT_{1A} couplés, avec des propriétés inédites par rapport aux radiotraceurs classiques.

La deuxième partie a consisté à évaluer l'intérêt de l'imagerie des récepteurs 5-HT_{1A} couplés. Les variations de densité de récepteurs couplés et totaux ont été comparées en autoradiographie postmortem au cours de la maladie d'Alzheimer. La fixation du [18F]F13640 dans l'hippocampe est diminuée dès les premiers stades, tandis que la fixation du [18F]MPPF n'est réduite qu'aux stades avancés. Ces observations démontrent la complémentarité entre traceurs agonistes et antagonistes des récepteurs 5-HT_{1A} en imagerie TEP.

La dernière partie s'est focalisée sur le concept d'agonisme biaisé, impliquant la possibilité de cibler différentes populations de récepteurs 5-HT_{1A} en fonction de leur couplage aux protéines G. Le F13640 a été comparé au F15599 à doses pharmacologiques en imagerie TEP et en IRMf. Chez le rat, ces deux agonistes produisent des réponses hémodynamiques et métaboliques différentes. Chez le chat, ils diffèrent également en termes d'occupation des récepteurs et de réponse hémodynamique conséquente. L'ensemble des données est en faveur d'une stimulation préférentielle des récepteurs postsynaptiques par le F15599 par rapport aux autorécepteurs, contrairement au F13640.

Since the 1990s, PET imaging of 5-HT_{1A} receptors has led to an increased understanding of the pathophysiological role of these receptors. However, the

coupling between 5-HT_{1A} receptors and G-proteins, which may be altered during pathologies, cannot be explored using current radiotracers. The work carried out in this thesis aims to promote the use of translational imaging techniques to explore the coupling of 5-HT_{1A} receptors *in vivo*.

In the first part, we evaluated the 5-HT_{1A} receptor agonist F13640 as a PET radiotracer candidate. Taken together, the results suggest that [¹⁸F]F13640 binds specifically to coupled 5-HT_{1A} receptors and displays novel properties and distribution pattern compared to classical 5-HT_{1A} radiotracers.

The second part was a proof-of-concept study regarding the interest of coupled 5-HT_{1A} receptors imaging. Densities of coupled and total receptors were compared in postmortem autoradiography during Alzheimer's disease. [¹⁸F]F13640 binding in hippocampus was decreased in the early stages, whereas [¹⁸F]MPPF binding was reduced in the advanced stages only. These results confirm the complementarity between 5-HT_{1A} receptor agonists and antagonist tracers in PET imaging.

In the last part we focused on the concept of biased agonism, which implies the possibility of targeting different populations of 5-HT_{1A} receptors depending on their coupling with G-proteins. F13640 and F15599 were compared at pharmacological doses using PET and fMRI imaging. The two agonists produce different hemodynamic and metabolic responses in rat brain. They also differ in cat brain in terms of receptor occupancy and subsequent hemodynamic responses. Taken together, the results are consistent with a preferential stimulation of postsynaptic receptors over autoreceptors for F15599, in contrast with F13640.