



**HAL**  
open science

# Radiotraceurs des récepteurs sérotoninergiques utilisés chez l'homme

Reynald Mangeant

► **To cite this version:**

Reynald Mangeant. Radiotraceurs des récepteurs sérotoninergiques utilisés chez l'homme. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03095356

**HAL Id: dumas-03095356**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03095356>**

Submitted on 4 Jan 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# THESE

(Spécialité DES Innovation Pharmaceutique et Recherche)

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de  
Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie  
Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

## Radiotraceurs des récepteurs sérotoninergiques utilisés chez l'homme

Présentée par  
Reynald MANGEANT

Soutenue publiquement le 24 aout 2020  
devant le jury composé de

Valérie COLLOT	Professeur des Universités, Université de Caen Normandie	Président du jury
Thomas CAILLY	Maître de Conférences des Universités, Université de Caen Normandie	Co-directeur de thèse
Justine POTAUFEU	Praticien Hospitalier, Centre hospitalier public du Cotentin de Cherbourg-Octeville	Examineur
Mickaël BOURGEOIS	Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Nantes	Examineur

Thèse dirigée par Pr. Valérie COLLOT et Dr. Thomas CAILLY







## LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

**Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques**  
Professeur Michel BOULOUARD

### **Assesseurs**

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD  
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

**Directrice administrative**  
Madame Sarah CHEMTOB

**Directrice administrative adjointe**  
Madame Emmanuelle BOURDON

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

<b>BOULOUARD Michel</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>BUREAU Ronan</b> .....	Biophysique, Chémoinformatique
<b>COLLOT Valérie</b> .....	Pharmacognosie
<b>DALLEMAGNE Patrick</b> .....	Chimie médicinale
<b>DAUPHIN François</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>DELEPEE Raphaël</b> .....	Chimie analytique
<b>FABIS Frédéric</b> .....	Chimie organique
<b>FRERET Thomas</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>GARON David</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>GIARD Jean-Christophe</b> .....	Bactériologie, Virologie
<b>MALZERT-FREON Aurélie</b> .....	Pharmacie galénique
<b>ROCHAIS Christophe</b> .....	Chimie organique
<b>SCHUMANN-BARD Pascale</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>SICHEL François</b> .....	Toxicologie
<b>SOPKOVA Jana</b> .....	Biophysique, Drug design
<b>VOISIN-CHIRET Anne-Sophie</b> .....	Chimie médicinale

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

<b>ANDRE Véronique – HDR</b> .....	Biochimie, Toxicologie
<b>BOUET Valentine – HDR</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>CAILLY Thomas – HDR</b> .....	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
<b>DENOYELLE Christophe – HDR</b> .....	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
<b>DHALLUIN Anne</b> .....	Bactériologie, Virologie, Immunologie
<b>ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale
<b>GROO Anne-Claire</b> .....	Pharmacie galénique
<b>KIEFFER Charline</b> .....	Chimie médicinale

<b>KRIEGER Sophie</b> (Praticien hospitalier) – HDR .....	Biologie clinique
<b>LAPORTE-WOJCIK Catherine</b> .....	Chimie bio-inorganique
<b>LEBAILLY Pierre</b> – HDR .....	Santé publique
<b>LECHEVREL Mathilde</b> – HDR .....	Toxicologie
<b>LEGER Marianne</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>LEPAILLEUR Alban</b> – HDR .....	Modélisation moléculaire
<b>N'DIAYE Monique</b> .....	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
<b>PAIZANIS Eleni</b> .....	Physiologie, Pharmacologie
<b>PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima</b> .....	Chimie organique et thérapeutique
<b>POTTIER Ivannah</b> .....	Chimie et toxicologie analytiques
<b>PREVOST Virginie</b> – HDR .....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
<b>QUINTIN Jérôme</b> .....	Pharmacognosie
<b>RIOULT Jean-Philippe</b> .....	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
<b>SINCE Marc</b> .....	Chimie analytique
<b>VILLEDIEU Marie</b> – HDR .....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

#### **PROFESSEUR AGREGE (PRAG)**

<b>PRICOT Sophie</b> .....	Anglais
----------------------------	---------

#### **PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)**

<b>SAINT-LORANT Guillaume</b> .....	Pharmacie clinique
<b>SEDILLO Patrick</b> .....	Pharmacie officinale
<b>RICHARD Estelle</b> .....	Pharmacie officinale

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

<b>JOURDAN Jean-Pierre</b>
----------------------------

**Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**





**A Madame Valérie Collot,**

*Professeur des Universités de Caen*

**A Monsieur Thomas Cailly,**

*Maître de conférences des Universités de Caen*

**A Madame Justine Potaufeu,**

*Praticien Hospitalier au Centre Hospitalier Public du Cotentin*

**A Monsieur Mickaël Bourgeois,**

*Maître de conférences des Universités de Nantes – Praticien Hospitalier*

*Qui me font l'honneur de lire ce manuscrit*

*Et de juger mon travail,*

*En témoignage de ma profonde reconnaissance*



## Remerciements

« Il était temps ! ». C'est sûrement ce que la plupart de mes proches vont penser quand ils vont apprendre que je passe enfin ma thèse d'exercice de pharmacie. Quand j'ai commencé ce cursus, je n'avais effectivement pas imaginé me lancer pour autant d'années d'études et je n'y serais probablement pas arrivé si je n'avais pas eu, durant toutes ces années, le soutien de mes équipes de travail ainsi que le soutien sans faille de ma famille et de mes amis. C'est pourquoi, aujourd'hui, je souhaiterais vous témoigner ma reconnaissance et ma gratitude par ces quelques mots.

Je souhaiterais en premier lieu remercier ma directrice de thèse, le Pr. Valerie COLLOT. Depuis 3 ans, nous travaillons et collaborons ensemble sur notre « indazole project » et je souhaiterais te dire à quel point je te suis reconnaissant pour tout le temps que tu as consacré à mon égard, pour ta disponibilité et ta patience ainsi que pour tous les bons moments qu'on a partagé ensemble dans notre « indazole team ». Notre travail ensemble n'est pas encore terminé, puisqu'on a encore une « petite » thèse de science à rédiger, mais on approche bientôt de la fin de ce cycle et ce sera avec beaucoup d'émotion que je partirai pour d'autres aventures. Je n'oublierai jamais tout ce que tu as fait pour moi et si devais résumer en quelques mots toutes mes pensées, je te dirais simplement, merci pour tout.

Je souhaiterais remercier mon co-directeur de thèse, le Dr. Thomas CAILLY. Durant mes 3 années thèses, tu as toujours été très disponible pour moi et j'ai énormément évolué en chimie grâce à tes nombreux conseils avisés qui m'ont permis de nombreuses fois de voir la lumière au bout du tunnel notamment pour mes synthèses chimiques. Tu es quelqu'un que j'apprécie et que je respecte pour ton honnêteté, ton tact, ton humour et pour ta rigueur de travail. Je retiendrai toujours une phrase pleine de bon sens que tu m'as dit : « tu penses que tu n'as pas le niveau ? un niveau ça s'augmente ». Merci beaucoup !

Ah la la... Ma cher Silvia! Comment trouver les mots pour te remercier ! On a partagé tellement de belles choses durant toutes ces années et j'ai, en même temps, cette étrange sensation que le temps est passé bien trop vite. Quand je suis arrivé au laboratoire, tu as su très rapidement me mettre à l'aise et je me suis immédiatement senti intégré dans une deuxième « famille » avec Valérie, Gonzalo et toi. Merci, pour ta gentillesse, ta bonne humeur

dans les moments difficiles, pour ton écoute, ta patience (parfois tu as vraiment pris sur toi) et pour toutes tes qualités qui seraient probablement trop longues à énumérées. J'ai énormément appris à tes côtés et je me sens en confiance quand je manipule grâce à l'enseignement pratique de la chimie dont tu m'as fais bénéficier. Enfin, c'est avec beaucoup d'émotions que je te dis un grand merci Silvia d'avoir été là ces quelques années.

Je souhaite remercier toute l'équipe du CERMN, pour son accueil, son aide et sa convivialité avec une pensée toute particulière pour les doctorants avec qui j'ai partagé de formidables moments durant ces trois années : Pauline, Caroline, Babinou, Clémy, Line, Mirka, Gonzy, Camille, Martina, Hugo, Alexandra, Amanda...

Je ne pouvais pas faire ces remerciements sans penser évidemment à ma DT, FX et Bérénice. Quand je suis arrivé au CERMN, le contact est passé très rapidement entre nous et au fil du temps vous êtes devenu des personnes indispensables dans ma vie. Mon petit FX, mon coloc préféré, j'ai été heureux de partager ces 3 années avec toi et je n'oublierai jamais ta gentillesse, ta patience (souvent très utile), ton don pour la cuisine rapide *via* la livraison à domicile. Un énorme merci pour tout, tu es surement dans mes proches celui à qui je dois le plus et ton amitié compte énormément pour moi. Ma Béré, ma petite blonde, ma BF, je crois que je n'ai jamais eu un feeling aussi rapide avec quelqu'un, j'adore ton caractère (surtout quand c'est fx qui ramasse dès 9 heures), ton humour, ta délicatesse, tes lasagnes (bien sûr) et j'ai vraiment passé des moments exceptionnels à tes côtés durant cette première année au CERMN. Un grand merci à toi.

Je remercie toute l'équipe de Cherbourg, j'ai effectué mes deux premiers semestres d'internat dans votre pharmacie et j'ai beaucoup évolué à vos côtés. Merci aux pharmaciens, Madame Descampeaux, Justine, Aline, Xavier, Florence, Astrid et Hélène. Un grand merci à toute l'équipe de préparateurs qui ont été vraiment formateur, toujours de bonne humeur et très prévenants à mon égard. Merci beaucoup!

Ensuite je souhaiterais remercier mes amis qui ont toujours été d'un grand soutien pendant ces années où je parcourais le globe en quête d'un nouveau radiotraceur. Merci à ma petite Vanessa, Cyril, Coraline, Pauline(s), Julien, Franck, Greg(s), Cathy, Mika(s), Olivier, Michel ainsi que notre petite team nantaise. Evidemment, je ne peux oublier tous ceux que j'ai rencontré

pendant ma première année à Cherbourg, Guy, Marion, Margaux, Virginie, Marc, Romain, Estelle.

Enfin je souhaiterais remercier toute ma famille, mes frères et sœur, Arnold, Betty, mes petits (ou pas) neveux et nièces. J'ai évidemment une pensée toute particulière pour ma mère à qui je dois énormément. Je suis bien conscient des sacrifices que tu as faits durant toute ta vie pour me donner la chance de réussir allant jusqu'à travailler pendant des semaines avec moi mon concours de pharmacie. Je ne pourrais jamais assez te témoigner ma reconnaissance et mon amour pour toi. Ensuite, je souhaitais remercier la personne avec qui je partage ma vie depuis bientôt 8 ans, Alexandre. Merci pour tous les sacrifices que tu as accepté de faire pendant toutes ces années à distance, je sais que tu as énormément pris sur toi et je te remercie pour ton soutien inconditionnel, ta bienveillance et l'amour que tu me portes depuis toutes ces années.

Enfin, je souhaite remercier mon père qui malheureusement ne pourra pas être présent en ce jour si important pour moi. Avant de partir tu m'avais demandé de te « ramener pleins de diplômes » et je sais que venant de ta part cela reflétait la fierté que tu portais à mon égard. La route a été longue mais j'y suis arrivé et j'espère que tu es fier de moi, où que tu sois.

Un grand merci à chacun d'entre vous.



# Sommaire

Sommaire .....	7
Avant-propos.....	13
Chapitre I L'imagerie médicale.....	14
1 Histoire et grandes découvertes .....	14
2 Principe de la radioactivité.....	17
2.1 La tomographie par émission de positons (TEP).....	21
2.2 La tomographie par émission monophotonique (TEMP).....	22
3 Généralités sur les Radiopharmaceutiques.....	23
3.1 Définition.....	23
3.2 Radiotraceurs décrits dans la littérature.....	24
3.3 Propriétés des radiopharmaceutiques.....	25
Chapitre II Radiotraceurs des récepteurs sérotoninergiques .....	27
1 Le système sérotoninergique .....	27
1.1 Le ligand endogène : la sérotonine .....	27
1.2 Les récepteurs sérotoninergiques (5-HTR).....	29
1.2.1 Les Récepteurs couplés aux protéines G.....	30
1.2.2 Récepteurs ionotropes .....	35
2 Les 5-HT <sub>1</sub> R.....	36
2.1 Les 5-HT <sub>1A</sub> R .....	37
2.1.1 Description et localisation du 5-HT <sub>1A</sub> R .....	37
2.1.2 Radiotraceurs des 5-HT <sub>1A</sub> R.....	38
2.1.2.1 Le [ <sup>11</sup> C]WAY-100635 et ses dérivés .....	39
2.1.2.2 [ <sup>11</sup> C]CUMI-101 et ses dérivés.....	43
2.1.2.3 [ <sup>18</sup> F]F15599 et ses dérivés .....	45
2.2 Les 5-HT <sub>1B</sub> R .....	48
2.2.1 Description et localisation du 5-HT <sub>1B</sub> R .....	48
2.2.2 Radiotraceurs des 5-HT <sub>1B</sub> R .....	50
2.2.2.1 [ <sup>11</sup> C]AZ10419369 et ses dérivés.....	50
2.3 Les 5-HT <sub>1D/E/F</sub> R.....	52
3 Les 5-HT <sub>2</sub> R.....	52

3.1	Les 5-HT <sub>2A</sub> R .....	53
3.1.1	Description et localisation du 5-HT <sub>2A</sub> R .....	53
3.1.2	Radiotraceurs des 5-HT <sub>2A</sub> R .....	54
3.1.2.1	La kétansérine et ses dérivés.....	54
3.1.2.2	Le [ <sup>11</sup> C]MDL100907 et ses dérivés.....	57
3.1.2.3	Le [ <sup>11</sup> C]CIMBI et ses dérivés.....	59
3.1.2.4	Radiotraceurs divers utilisés en imagerie TEMP .....	61
4	Les 5-HT <sub>3</sub> R.....	64
4.1	Description et localisation du 5-HT <sub>3</sub> R.....	64
4.2	Radiotraceurs des 5-HT <sub>3</sub> R.....	65
5	Les 5-HT <sub>4</sub> R.....	66
5.1	Description et localisation du 5-HT <sub>4</sub> R.....	66
5.2	Radiotraceurs des 5-HT <sub>4</sub> R.....	69
6	Les 5-HT <sub>5</sub> R.....	71
7	Les 5-HT <sub>6</sub> R.....	71
7.1	Description et localisation du 5-HT <sub>6</sub> R.....	71
7.2	Radiotraceurs des 5-HT <sub>6</sub> R.....	72
8	Les 5-HT <sub>7</sub> R.....	74
8.1	Description et localisation du 5-HT <sub>7</sub> R.....	74
8.2	Radiotraceurs des 5-HT <sub>7</sub> R.....	75
8.2.1	[ <sup>11</sup> C]DR4446 .....	75
8.2.2	Radioligands dérivés du SB-269970 .....	76
8.2.3	Analogues en série oxaindolique.....	77
9	Les SERT.....	79
9.1	Description et localisation de SERT .....	79
9.2	Radiotraceurs des SERT .....	81
9.2.1	Le [ <sup>11</sup> C]McN5652 et ses dérivés.....	81
9.2.2	[ <sup>123</sup> I]IDAM et ses analogues .....	82
9.2.3	Le β-[ <sup>123</sup> I]CIT et ses dérivés.....	85
	Conclusions et perspectives .....	87
	Bibliographie.....	89

## Liste des abréviations

5-HT = Sérotonine

5-HTR = Récepteurs sérotoninergiques

AC = Adénylate cyclase

AMM = Autorisation de mise sur le marché

AMPc = Adénosine monophosphate cyclique

ATP = Adénosine triphosphate

CE = Cellules entérochromaffines

FDG = Fluoro-désoxyglucose

GDP = Guanosine diphosphate

GIP = GPRC interacting protein

GTP = Guanosine triphosphate

IP-3 = Inositol 1,4,5 triphosphate

IRM = Imagerie par résonance magnétique

LCR = Liquide céphalorachidien

Lg = Ligand

PKA = Protéine kinase A

PIP-2 = Phosphatidylinositol phosphate

PKC = Protéine kinase C

PLC = Phospholipase C

RCPG = Récepteurs couplés à une protéine G

RE = Réticulum endoplasmique

SERT = Serotonin transporter

SNC = Système nerveux central

SNP = Système nerveux périphérique

$T_{1/2}$  = Temps de demi-vie

TDM = Tomodensitométrie

TEP = Tomographie par émission de positrons

TEMP = Tomographie par émission monophotonique

TM = Transmembranaire

TPH = tryptophane

VMAT = Vesicular monoamine transporter

## Liste des figures

Figure 1: Portraits de Henri Becquerel, Pierre Curie et Marie Curie .....	15
Figure 2: Marie Curie dans une voiture radiologique "petite curie" .....	16
Figure 3: Irène et Frédéric Joliot-Curie .....	16
Figure 4: Principe de l'imagerie TEP <sup>4</sup> .....	21
Figure 5: Processus d'acquisition en imagerie TEMP <sup>4</sup> .....	23
Figure 6 : Radiopharmaceutiques utilisés en milieu hospitalier .....	24
Figure 7: Cycle de la sérotonine <sup>15</sup> .....	29
Figure 8: Structure générale des RCPGs .....	31
Figure 9: Cycle général d'activation des RCPGs .....	32
Figure 10 : Mécanisme de transduction du signal pour les 5-HTR couplés à une protéine G $\alpha_s$ .....	33
Figure 11: Mécanisme de transduction du signal pour les 5-HTR couplés à une protéine G $i/o$ .....	34
Figure 12: Mécanisme de transduction du signal pour les 5-HTR couplés à une protéine G $q/11$ .....	35
Figure 13: Structure des récepteurs canaux ioniques <sup>32</sup> .....	35
Figure 14: Distribution cérébrale des 5-HT <sub>1A</sub> R .....	38
Figure 15: Formule chimique du [ <sup>18</sup> F]BMPPSiF .....	48
Figure 16: Formule chimique du [ <sup>68</sup> Ga]DO3A-butyl-MPP .....	48
Figure 17: Distribution cérébrale des 5-HT <sub>1B</sub> R .....	49
Figure 18: Formule chimique du [ <sup>11</sup> C]P943 .....	52
Figure 19: Distribution cérébrale des 5-HT <sub>2A</sub> R .....	54
Figure 20: Radiotraceurs des 5-HT <sub>2A</sub> R décrits en imagerie TEMP .....	61
Figure 21: Nouveaux radioligands affins et sélectifs des 5-HT <sub>2C</sub> R .....	64
Figure 22: Répartition cérébrale des 5-HT <sub>3</sub> R .....	64
Figure 23: Sétrons radiomarqués et leurs dérivés .....	65
Figure 24: Autres radioligands des 5-HT <sub>3</sub> R décrits dans la littérature .....	66
Figure 25: Variants d'épissage du gène humain des 5-HT <sub>4</sub> R <sup>196</sup> .....	67
Figure 26: Répartition cérébrale des 5-HT <sub>4</sub> R .....	68
Figure 27: Agoniste et antagonistes des 5-HT <sub>4</sub> R .....	68
Figure 28: radioligand affiné des 5-HT <sub>4</sub> R en série diazaphénanthridine .....	71
Figure 29: Répartition cérébrale des 5-HT <sub>6</sub> R .....	72
Figure 30: Répartition cérébrale des 5-HT <sub>7</sub> R .....	75
Figure 31: Formule chimique du [ <sup>11</sup> C]DR4446 .....	75
Figure 32: Pharmacomodulations de composés en série sulfopyrrole .....	76
Figure 33: Formules chimiques du [ <sup>18</sup> F]ENL30 et [ <sup>11</sup> C]CIMBI-701 .....	77
Figure 34: Formules chimiques des analogues oxindoliques .....	78
Figure 35: Répartition cérébrale des SERT .....	81
Figure 36: [ <sup>11</sup> C]McN5652 et ses dérivés .....	82
Figure 37: Pharmacomodulations du cycle indazole .....	88

## Liste des schémas

Schéma 1: Voie de biosynthèse et de dégradation de la sérotonine .....	28
Schéma 2: Formules chimiques du [ <sup>11</sup> C]WAY-100635 .....	39
Schéma 3: [ <sup>11</sup> C]WAY-100635 et ses dérivés .....	40
Schéma 4 : [ <sup>11</sup> C]CUMI-101 et ses dérivés .....	44

Schéma 5: Pharmacomodulations du [ <sup>18</sup> F]F15999.....	45
Schéma 6: Pharmacomodulations de [ <sup>11</sup> C]AZ10419369 .....	51
Schéma 7: Pharmacomodulations de la Kétansérine.....	54
Schéma 8 : Pharmacomodulations du [ <sup>11</sup> C]MDL100907 .....	58
Schéma 9: Pharmacomodulations du [ <sup>11</sup> C]CIMBI-5.....	60
Schéma 10: [ <sup>123</sup> I]SB207710 et ses dérivés .....	69
Schéma 11: radioligands des 5-HT <sub>6</sub> R décrits dans la littérature .....	72
Schéma 12: Cycle de recapture de la 5-HT par SERT.....	80
Schéma 13: [ <sup>123</sup> I]IDAM et ses dérivés .....	83
Schéma 14: β-[ <sup>123</sup> I]CIT et ses dérivés.....	86

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Observations au cours d'études utilisant [ <sup>18</sup> F]Setoperone.....	56
--	----

## Avant-propos

En un siècle, l'imagerie médicale s'est imposée comme un domaine fondamental de la médecine moderne. Rayonnant dans de nombreuses disciplines comme l'oncologie, la cardiologie et la neurologie, elle est utilisée quotidiennement comme outil diagnostique dans le dépistage et le suivi de nombreuses pathologies. Elle s'est considérablement affinée *via* la synthèse de nouveaux radiotraceurs et l'étude de cibles d'intérêts permettant ainsi de mieux comprendre les mécanismes à l'origine même de ces maladies. Dans ce manuscrit, nous décrirons les grandes découvertes et les étapes déterminantes au développement de ces techniques d'explorations non invasives du corps humain. Nous concentrerons notre attention sur un système régulièrement ciblé en thérapie médicale pour son implication dans de nombreux processus comportementaux : le système sérotoninergique. Nous présenterons succinctement les récepteurs le constituant ainsi que les radiotraceurs, affins et sélectifs de ces derniers, développés ces dernières décennies. Pour chacun d'entre eux, nous détaillerons les propriétés et les qualités dont ils disposent ainsi que les inconvénients inhérents à leur utilisation. Enfin, nous dévoilerons les nouveaux radioligands issus de techniques innovantes qui permettraient d'ouvrir de nouvelles perspectives de réflexion. Ils pourraient s'avérer indispensables pour évaluer l'impact des traitements utilisés en thérapie comportementale et cognitive ainsi qu'en recherche fondamentale par le biais d'études cliniques et précliniques.

# Chapitre I L'imagerie médicale

## 1 Histoire et grandes découvertes

L'histoire de l'imagerie médicale débuta en Allemagne à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle par la découverte « d'une nouvelle sorte de rayons ».<sup>1</sup> Le physicien et ancien recteur de l'Université de Wurtzbourg, Wilhelm Conrad Röntgen, mit en évidence l'existence de rayons invisibles qu'il nomma rayons X. Il mena un grand nombre d'expérimentations et observa qu'en plus de traverser la matière, ces derniers étaient plus ou moins absorbés selon la densité des tissus pénétrés. Dans ce contexte, il réalisa le premier cliché radiographique de l'histoire en se servant de la main de son épouse comme support. Cette découverte eut immédiatement un impact majeur dans la communauté scientifique et fut récompensée du prix Nobel de physique en 1901. La nouvelle fut largement diffusée dans de nombreux pays comme étant l'évènement technologique du XX<sup>e</sup> siècle. D'une part, ces rayons invisibles furent accueillis par le public comme un moyen de divertissement présenté en diverses occasions comme des fêtes foraines ou au cours de soirées mondaines. D'autre part, le corps médical s'empara dès 1896 de cette découverte percevant une potentielle utilisation en médecine *via* des techniques d'exploration non invasives du corps humain. Le 20 janvier de cette même année, le mathématicien Henri Poincaré présenta à l'Académie des sciences de Paris, les premières radiographies des os de la main issues des recherches menées par Roentgen et de deux médecins parisiens : Toussaint Barthélemy et Paul Oudin.

Le physicien français Henri Becquerel, qui assistait à cette communication, décida de poursuivre les recherches et c'est le 1<sup>er</sup> mars 1896 qu'il fit la découverte de la radioactivité naturelle. Ces travaux furent rapidement complétés par ceux de Marie et Pierre Curie qui isolèrent le radium en 1898.

Le prix Nobel de physique fut accordé en 1903 à ces 3 grands scientifiques en témoignage des services extraordinaires rendus par leurs recherches conjointes sur les phénomènes radiatifs initiés par le Pr. Becquerel (Figure 1).



*Figure 1: Portraits de Henri Becquerel, Pierre Curie et Marie Curie*

Suite au décès accidentel de son mari en 1906, Marie Curie continua seule leurs recherches et devint lauréate du prix Nobel de chimie en 1911 pour les services rendus à l'avancement de la chimie, sa découverte des éléments radium et polonium et pour avoir isolé et étudié le radium.

Cette série de découvertes a entraîné une véritable révolution médicale puisqu'il était désormais possible d'explorer le corps humain de l'extérieur, véritable prouesse à l'époque au vu du risque infectieux que représentait les gestes invasifs en l'absence d'antibiotique. Le docteur Antoine Bécclère, actuellement considéré comme le père de la radiologie française, fut pionnier dans le domaine de la radiologie et de la radiothérapie puisqu'il dota son service de médecine générale à l'hôpital Tenon d'un appareil de radioscopie. En 1898, il rejoint l'hôpital Saint-Antoine, où il créa le premier centre de radiologie et va s'illustrer par la promotion de cette nouvelle discipline, par ses nombreuses recherches et l'enseignement réalisé à ses étudiants.

Il faudra attendre la première guerre mondiale (1914-1918) pour démontrer l'intérêt absolu de continuer à développer les techniques de radiologie appliquées à la médecine. Au cours de ce conflit, de nombreux combattants furent blessés par des projectiles nécessitant une prise en charge rapide et efficace. Marie Curie forma le personnel et équipa les véhicules du matériel nécessaire aux examens radiologiques. Ces ambulances surnommées « petites Curies » sillonnaient les champs de bataille pour aider les chirurgiens à détecter les éclats d'obus logés chez les soldats blessés (Figure 2).



*Figure 2: Marie Curie dans une voiture radiologique "petite curie"*

La période entre 1920 et 1960 est qualifiée d'âge d'or de la radiologie. En effet, un grand nombre d'avancées dans ce domaine ont été réalisées en combinant la radiographie et l'utilisation de produits de contrastes. Ainsi, en 1927, le neurochirurgien portugais Egaz Moniz réalisa la première encéphalographie artérielle par injection d'iodure de sodium. Deux ans plus tard, les professeurs Lichtwitz et Von Lichtenberg effectuèrent la première urographie. Puis en 1934, Frédéric et Irène Joliot-Curie firent la découverte de la radioactivité artificielle. Ces travaux furent le point de départ de l'imagerie nucléaire d'émission. En effet, avec cette méthode, est née l'idée de produire des isotopes radioactifs que l'on peut suivre dans des organes cibles du corps humain. Cette théorie s'appuya par la suite sur le travail du chimiste hongrois George Von Hevesy qui étudia la circulation sanguine et la formation des os à l'aide d'une solution de phosphate de sodium radioactif. Ces travaux furent récompensés par deux prix Nobel (Figure 3). Toutefois, il faudra attendre plus de 20 ans pour voir émerger les premières techniques de scintigraphies.



*Figure 3: Irène et Frédéric Joliot-Curie*

En 1954, l'institut Curie conçut le premier scintigraphe européen servant à explorer la thyroïde. Après ingestion d'iode radioactif, il était désormais possible de déterminer la répartition de la radioactivité à l'aide d'un compteur Geiger-Müller. Les découvertes vont s'enchaîner permettant une meilleure appréciation de cette nouvelle forme de diagnostic. En 1957, le biophysicien américain Hal Oscar Anger inventa la première gamma-caméra, élément essentiel de la tomographie par émission monophotonique (TEMP). Les bases de la tomographie par émission de positrons (TEP) seront publiées par Mac Leod Cormack dès 1964 mais cette technique ne sera popularisée que 40 ans plus tard par la fabrication des premiers scanners multi modales TEP/TDM (couplage imagerie nucléaire et rayons X).

Le terme d'imagerie médicale ne sera finalement utilisé qu'à partir de 1989 et regroupe l'ensemble des découvertes réalisées en un peu plus d'un siècle. Les prouesses technologiques dans les différents domaines comme les mathématiques, l'informatique, la biophysique et la chimie ont permis de rendre cette spécialité médicale incontournable à la fois comme outils diagnostic et thérapeutique. Elle continua de s'amplifier dans les années 2000 avec le mise au point de nombreux radiotraceurs qui ont permis de varier les indications d'utilisation.<sup>2,3</sup>

La principale innovation dans le domaine fut probablement la découverte du fluorodesoxyglucose ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ ) en oncologie. En effet, le métabolisme accéléré des cellules cancéreuses et la présence d'un système enzymatique modifié permet d'accumuler le composé au sein de ces mêmes cellules rendant possible leurs détections après collection de la radioactivité émise. Les examens réalisés à la  $^{18}\text{F}$ -DOPA permettent quant à eux de diagnostiquer des cancers digestifs ainsi que des tumeurs de la thyroïde. On note qu'en 2014, de nouveaux traceurs ont été mis sur le marché dans le but de détecter la présence de plaques amyloïdes révélatrices de démences comme la maladie d'Alzheimer. Ces radiotraceurs seront développés dans la suite de ce manuscrit.

## 2 Principe de la radioactivité

La radioactivité est un phénomène physique naturel qui existe depuis la naissance de l'Univers. Découverte en 1896 par le physicien français Henri Becquerel, elle est la conséquence directe d'une instabilité de certains noyaux atomiques, qui pour acquérir une

meilleure stabilité, expulsent à un moment donné une quantité d'énergie sous forme de rayonnements ou de particules.

L'atome, du latin atomos « insécable », a longtemps été considéré comme étant la plus petite unité existante des corps simples. Ils sont en réalité constitués de particules subatomiques formant un noyau entouré d'un nuage électronique. Le noyau est composé de nucléons (A) subdivisés en protons (Z) de charge positive et de neutrons (N). Autour de ce noyau gravitent des électrons (e-) porteurs d'une charge négative. La nomenclature d'un

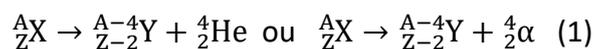
atome s'écrit :  ${}^A_ZX$

- X est le symbole chimique de l'élément
- A est le nombre de masse = nombre de protons + neutrons
- Z est le numéro atomique = nombre de protons

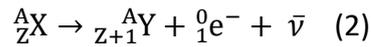
Il est important de noter l'existence d'atomes possédant un numéro atomique (Z) identique mais un nombre de masse différent (A). Ces composés, nommés isotopes, ont des propriétés chimiques identiques, toutefois la modification de la balance (Z)/(N) dans le noyau peut entraîner l'apparition de phénomènes radioactifs.

Ainsi un noyau père instable (X) se désintègrera en un atome fils plus stable (Y) par émission de rayons ou de matière. Il existe quatre types de désintégrations différentes :

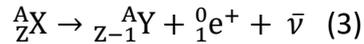
- **La désintégration  $\alpha$**  : Elle concerne uniquement les atomes lourds et s'apparente à une fission du noyau avec émission d'une particule  $\alpha$  équivalente à un noyau d'Hélium (2 protons et 2 neutrons). Le pouvoir de pénétration de ces rayons est très limité (stoppés par une feuille de papier) lié principalement à la taille importante des particules  $\alpha$  émises.



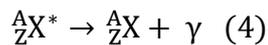
- **La désintégration  $\beta^-$**  : Elle correspond à l'émission d'un électron et d'un antineutrino accompagnant la transformation d'un neutron en proton. Elle s'observe dans les noyaux possédant un excès de neutron.



- **La désintégration  $\beta^+$**  : Elle concerne les nucléides présentant un excès de protons. Il y a conversion d'un proton en neutron engendrant la libération d'un positron et d'un neutrino.



- **La désintégration  $\gamma$**  : Elle correspond à une désexcitation d'un noyau et est de même nature que l'émission de lumière ou de rayon X pour les atomes. Elle est généralement instantanée et suit de très près l'émission de particules  $\alpha$  et  $\beta$ . En effet, la plupart des désintégrations engendrent des noyaux « fils » riches en énergie. Ces noyaux dans un état excité sont notés :  ${}^A_ZX^*$



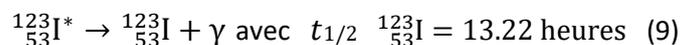
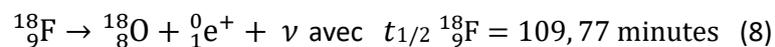
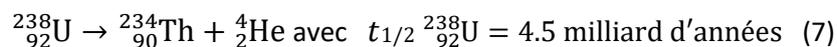
Le nombre de désintégration d'atomes instables dans un échantillon suit la loi de décroissance radioactive découverte en 1900 par Ernest Rutherford et Frederick Soddy. Elle permet de déterminer statistiquement le nombre de radionucléides présents à un temps  $t$  ( $N_t$ ) en se servant du nombre de noyaux ( $N_0$ ) à un temps initial  $t_0$  comme référence

$$N(t) = N_0 \times e^{-\lambda t} \quad (5)$$

La constante de radioactivité  $\lambda$  est déterminée à l'aide de la période radioactive du radionucléide étudié ( $t_{1/2}$  ou  $T$ ).

$$\text{Si } N(t) = N_0/2 \text{ alors } \lambda = \frac{\ln 2}{T} \quad (6)$$

La période radioactive correspond au temps nécessaire pour que la moitié des atomes radioactifs présents initialement se soient désintégrés. Elle est caractéristique et constante pour un même radionucléide mais peut être extrêmement variable d'un radionucléide à un autre.



Dans le domaine médical, les caractéristiques physicochimiques des atomes radioactifs sont primordiales puisqu'elles vont conditionner leur utilisation comme agent thérapeutique, de stérilisation ou encore traceur pour l'imagerie médicale.

En effet, de par son fort potentiel ionisant, l'iode-131 est utilisé dans le traitement des cancers thyroïdiens et de leurs métastases ainsi que dans les hyperthyroïdies. Cette activité s'explique par le fort tropisme de l'iode pour les cellules thyroïdiennes et par les rayonnements  $\beta$ -émis par ce dernier. Le temps de demi-vie assez court de l'iode-131 ( $t_{1/2} = 8.02$  jours) et son faible pouvoir pénétrant permet de cibler spécifiquement les cellules thyroïdiennes tout en épargnant les tissus à proximité.

A contrario, l'iode-123 est utilisé principalement pour réaliser des scintigraphies thyroïdiennes. Le pouvoir pénétrant des rayons  $\gamma$  est trop important pour cibler spécifiquement un organe. Cette propriété le rend facile à détecter faisant de lui un agent idéal pour l'imagerie médicale. Toutefois, elle ne permet pas d'augmenter les doses pour un potentiel effet thérapeutique au risque d'irradier et de provoquer des dégénérescences globales des tissus corporels du patient.

Suivant les techniques utilisées, les examens d'imagerie médicale permettent d'obtenir des informations cliniques variées sur le patient. On distingue deux groupes différents d'imagerie :

D'une part, l'imagerie structurelle permet d'obtenir des renseignements sur la structure des organes étudiés. On peut ainsi déterminer leurs tailles, leurs volumes, leurs localisations et leurs éventuelles altérations. Les techniques les plus couramment utilisées sont l'échographie, la tomodensitométrie (TDM) appelée aussi scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Elles ne seront pas développées dans ce manuscrit.

D'autre part, l'imagerie fonctionnelle permet d'observer, caractériser et quantifier précisément les processus biologiques au sein de l'organe ou de la tumeur cible. Cet examen consiste à injecter chez le patient une dose très faible d'un produit radioactif. Ce traceur ou « radiopharmaceutique » est porteur d'un atome radioactif qui va émettre un rayonnement permettant la reconstitution d'une image après traitement informatique. On distingue 2 techniques de scintigraphie différentes :

- La Tomographie par Emission de Positons (TEP)
- La Tomographie par Emission MonoPhotonique (TEMP)

## 2.1 La tomographie par émission de positons (TEP)

La TEP est une technique de scintigraphie utilisée couramment en médecine nucléaire. Elle consiste à mesurer la distribution tridimensionnelle d'une molécule marquée par un atome radioactif émetteur de positons. Dans la matière, ces positons sont annihilés par des électrons entraînant une émission secondaire de photons. Ces photons de 511KeV sont émis dans des sens opposés, captés par des caméras TEP et permettent de déterminer l'origine de la source radioactive avec exactitude (Figure 4).

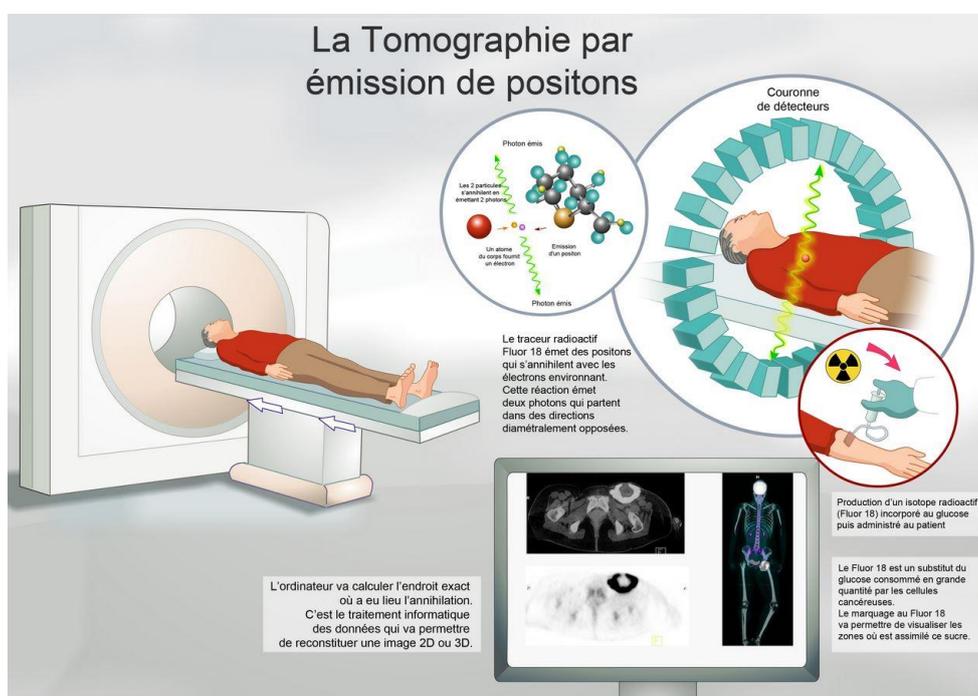


Figure 4: Principe de l'imagerie TEP<sup>4</sup>

Les caractéristiques physiques et radioactives des isotopes utilisés en imagerie TEP a permis de les classer en 3 groupes distincts.

L'oxygène-15 ( $^{15}\text{O}$ ), l'azote-13 ( $^{13}\text{N}$ ) et le carbone-11 ( $^{11}\text{C}$ ) sont considérés comme des isotopes radioactifs à courte demi-vie. En effet, la désintégration rapide des noyaux nécessite une production extemporanée par des radiochimistes à proximité du lieu d'examen.

Le deuxième groupe correspond aux émetteurs possédant une  $t_{1/2}$  variant de 1 à plusieurs heures. Le chef de file est le fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) qui est employé notamment en oncologie pour dépister des cancers *via* la fabrication de [ $^{18}\text{F}$ ]FDG.

Enfin le troisième groupe correspond aux isotopes à très courte demi-vie issus de générateurs isotopiques de longues périodes. On note l'utilisation croissante du gallium 68 ( $^{68}\text{Ga}$ ) issu lui-même du germanium 68 ( $^{68}\text{Ge}$ ). Les applications restent toutefois limitées en raison de l'instabilité des liaisons avec le gallium vis-à-vis de paramètres physicochimiques comme le pH et la température.

Les premiers tomographes ont été conçus dans les années 1970, leur utilisation se limitait aux centres de recherche et aux industries bénéficiant d'un cyclotron capable de produire les radioisotopes. Depuis le début des années 2000, la TEP a été largement diffusée dans les centres hospitaliers. En effet, l'apparition d'une nouvelle génération d'appareils permettant de coupler l'imagerie TEP et la tomодensitométrie (TDM) a permis d'affiner grandement la résolution et la précision des images obtenues. Cette imagerie, dite multimodale, permet à la fois de coupler l'imagerie structurelle *via* l'utilisation des rayons X (TDM) et l'imagerie fonctionnelle *via* l'injection de radiopharmaceutiques.

## 2.2 La tomographie par émission monophotonique (TEMP)

La Tomographie par émission monophotonique (TEMP) dite SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) en anglais est une technique utilisée couramment dans de nombreux domaines tels que l'oncologie ou la neurologie. Son principe est proche de celui de la TEP, toutefois elle repose sur l'utilisation d'un radioisotope émetteur de rayons gamma couplé à un traceur ( $^{123}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ). Elle permet la reconstruction en trois dimensions des organes et des métabolismes à l'aide de caméras gamma tournant autour du patient. La TEMP possède une résolution et une sensibilité inférieure à la TEP, toutefois de par sa réalisation plus simple et par le grand panel de traceurs disponibles, elle demeure une technique de référence. Les radioisotopes utilisés en TEMP possèdent des temps de demi-vie plus longs comparativement à ceux utilisés en imagerie TEP, ce qui rend leur utilisation plus facile et permet des durées d'acquisition de données plus longues au cours d'études cliniques (Figure 5). Tout comme la

TEP, la TEMP peut être couplée à des techniques d'imagerie morphologique comme l'IRM ou la TDM.

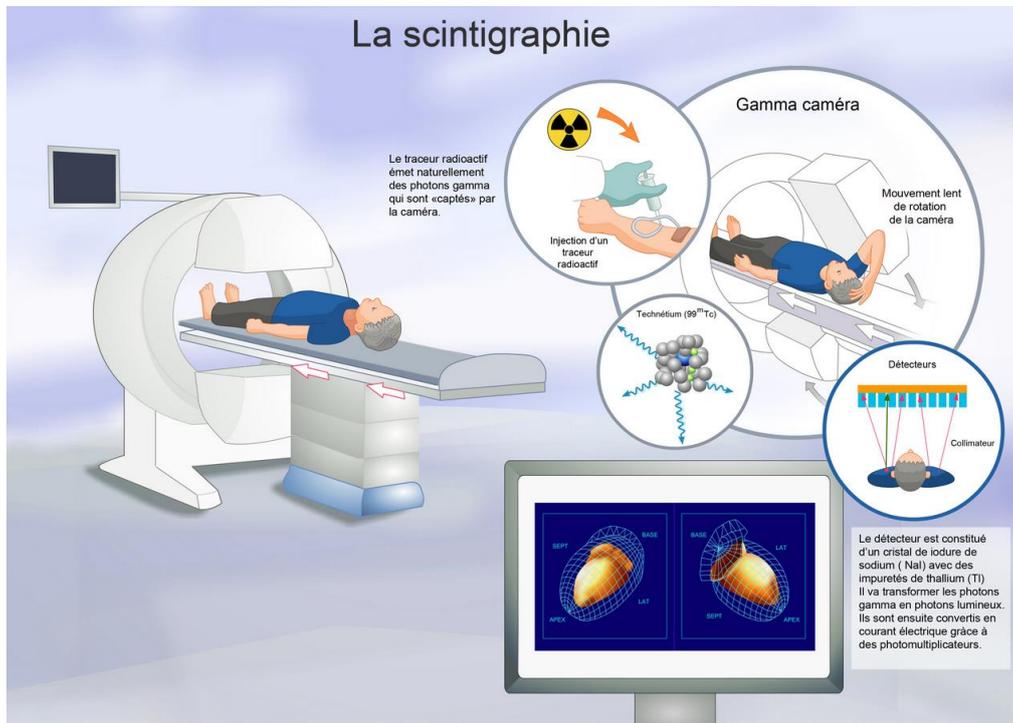


Figure 5: Processus d'acquisition en imagerie TEMP<sup>4</sup>

### 3 Généralités sur les Radiopharmaceutiques

#### 3.1 Définition

De par leur nature complexe, les radiopharmaceutiques répondent à la définition combinée du médicament et des radioéléments. Ce statut particulier les soumet à une double réglementation qui a pour conséquence de complexifier l'ensemble des règles de production, de conservation et d'utilisation.

Ils répondent dans un premier temps à la définition du médicament décrite dans le code de santé publique (article L5121-1): toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de

restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

D'après l'article L5121-1 du code de santé publique, un médicament radiopharmaceutique correspond à tout médicament qui, lorsqu'il est prêt à l'emploi, contient un ou plusieurs isotopes radioactifs, dénommés radionucléides, incorporés à des fins médicales.

### 3.2 Radiotraceurs décrits dans la littérature

Le développement de nouvelles technologies a permis d'améliorer considérablement la précision et la sensibilité des techniques d'imagerie médicales TEP et TEMP rendant leur utilisation indispensable comme outils diagnostique dans diverses pathologies. Cette évolution fut accompagnée de nombreuses recherches ayant pour but de mettre au point de nouveaux radiotraceurs permettant une plus grande variabilité d'utilisation au sein même de notre système de santé. Actuellement, il existe plus de 70 spécialités pharmaceutiques possédant une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) classées dans les radiopharmaceutiques à usage diagnostique. Le [ $^{18}\text{F}$ ]FDG (Flucis<sup>®</sup>, Glusca<sup>®</sup>, Glucotep<sup>®</sup>) est probablement le radiotraceur le plus utilisé et permet de diagnostiquer les carcinomes pancréatiques, les cancers colorectaux, les lymphomes malins et les cancers primitifs pulmonaires. D'autres radiopharmaceutiques sont utilisés couramment comme le [ $^{18}\text{F}$ ]Florbetaben (Neuraceq<sup>®</sup>) qui permet de déterminer la densité de plaques séniles  $\beta$ -amyloïdes dans le cerveau ; le [ $^{18}\text{F}$ ]Fluciclovine (Axumin<sup>®</sup>) pour le diagnostic des récurrences de cancers de la prostate ou encore le [ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ]ECD (Neurolite<sup>®</sup>) pour l'exploration de la perfusion cérébrale chez les personnes présentant des troubles du système nerveux central (SNC) (Figure 6).<sup>5</sup>

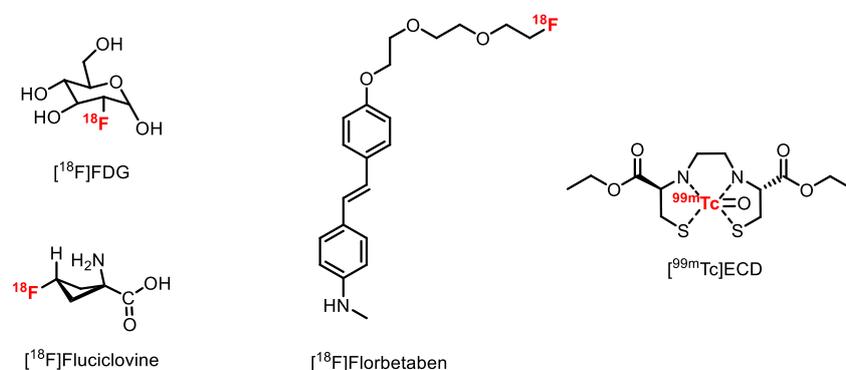


Figure 6 : Radiopharmaceutiques utilisés en milieu hospitalier

Pour commercialiser un nouveau radiopharmaceutique, il est important de respecter un certain nombre de caractéristiques intrinsèques et de réaliser des études permettant de les vérifier. Ces propriétés ne sont pas immuables mais peuvent permettre de prédire l'intérêt porté pour un composé comparativement à un autre.

### 3.3 Propriétés des radiopharmaceutiques

**L'affinité et la spécificité** : l'affinité correspond à la capacité d'un ligand à se fixer sur sa cible (récepteur). Cette propriété est déterminée à l'aide de tests *in vitro* réalisés lors de la synthèse du vecteur et permet de définir une constante d'affinité  $K_i$ . Elle est fondamentale puisque le radiopharmaceutique a pour fonction de cibler spécifiquement un organe ou un tissu cible. La plupart du temps, cette valeur est de l'ordre du nanomolaire ou subnanomolaire et dépend principalement de la densité des récepteurs étudiés.

**La stabilité métabolique** : Elle correspond à la capacité d'un radioligand à résister aux réactions de catabolisme présentes naturellement dans le corps humain. Ces réactions peuvent, par divers biais, entraîner une altération du composé empêchant ou limitant son utilisation *in vivo*. La photosensibilité, la température et la résistance au pH seront pris en compte dans le choix du conditionnement afin de préserver l'intégrité du radiopharmaceutique et assurer une imagerie de qualité.

**Caractéristiques pharmacochimiques compatibles** : La structure d'un radiopharmaceutique détermine un certain nombre de paramètres conditionnant son comportement au sein même du corps humain. La lipophilie, la solubilité ou encore le poids moléculaire sont essentiels à prendre en compte car ils influenceront la distribution, la métabolisation et l'élimination du radiotraceur. L'étude du devenir d'une substance dans l'organisme est désignée par le terme pharmacocinétique.

**Lipophilie (logP et logD)** : Parmi les caractéristiques chimiques d'un radioligand, la lipophilie est probablement la plus remarquable d'entre elles. Elle correspond au rapport des répartitions de la substance étudiée dans l'octanol ( $C_{oct}$ ) et dans l'eau ( $C_{aq}$ ). Lorsque le logP est

strictement supérieur à 0 on considère que la molécule est plus soluble dans l'octanol que dans l'eau, elle est ainsi considérée comme lipophile. Si cette valeur est négative alors celle-ci est considérée comme hydrophile.<sup>6</sup>

$$\text{Log } P = \frac{C_{oct}}{C_{aq}} \quad (10)$$

Le  $\log D_{pH}$  propose une analyse plus fine puisque ce paramètre prend en compte la fraction ionisée de la molécule en fonction du pH.<sup>7</sup> Dans le cas d'un radiotracteur, la valeur de pH la plus couramment utilisée est égale à 7,4 et correspond aux valeurs physiologiques normales du pH sanguin (VN = 7,35-7,45). Il existe deux formules distinctes pour déterminer le logD : sous forme acide (**11a**) et sous forme basique (**11b**).

$$\log D_{pH} = \log P + \log \left[ \frac{1}{(1 + 10^{pH-pKa})} \right] \quad (11a)$$

$$\log D_{pH} = \log P + \log \left[ \frac{1}{(1 + 10^{pKa-pH})} \right] \quad (11b)$$

La lipophilie est impliquée dans de nombreux phénomènes comme la distribution, l'absorption et l'élimination des composés. Son influence s'étend au passage des membranes comme la barrière hémato-encéphalique (BHE) et au marquage non spécifique rendant sa détermination indispensable pour les cibles présentes dans le cerveau. Une valeur modérée, comprise entre 1 et 3, constitue dans la plupart des cas un atout majeur, toutefois certains traceurs de la littérature possèdent des valeurs bien plus extrêmes. La lipophilie peut être calculée *via* différentes méthodes décrites dans la littérature (clogP et clogD) ou peut être déterminée expérimentalement. La technique la plus répandue est la méthode du flacon agité qui consiste à déterminer la distribution, dans l'eau et dans l'octanol, du composé étudié par mesure spectroscopique UV/visible.

## Chapitre II Radiotraceurs des récepteurs sérotoninergiques

### 1 Le système sérotoninergique

#### 1.1 Le ligand endogène : la sérotonine

La sérotonine appelée aussi 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neurotransmetteur appartenant à la famille des indolamines. Elle a été identifiée en 1946 par Vittorio Erspamer et fut préalablement dénommée Enteramine. Il observa que la substance issue de l'extraction de cellules entérochromafines avait la propriété de contracter les tissus musculaires lisses d'utérus de rat et publia un nombre important d'articles en lien avec cette nouvelle substance<sup>8,9,10</sup>, jusqu'en 1952 où il fut établi qu'elle avait été parallèlement identifiée et isolée par l'équipe de Maurice Rapport, Arda Green et Irvine Page.<sup>11</sup> Les compétences variées de ces trois chercheurs furent mises à contribution à la fois dans l'identification et dans la purification de la 5-HT à partir de plus de « 900 litres de sérum issus de 2 tonnes de sang de bœuf ». En 1948, Elle fut définitivement nommée sérotonine résultant de la contraction de serum (ser) et de constriction « tonin » des vaisseaux sanguins.

La 5-HT est produite majoritairement (>95%) dans les cellules entérochromaffines (CE) de l'intestin et minoritairement au niveau des noyaux du raphé. Elle est issue de la biotransformation du L-Tryptophane (L-Trp), acide aminé essentiel, retrouvé dans divers aliments comme les œufs, le chocolat et les bananes. Deux enzymes sont nécessaires à sa synthèse : la Tryptophane hydroxylase (TPH) et la 5-Hydroxytryptophane-décarboxylase ([Schéma 1](#)). On note la présence de deux isoformes différents de la TPH, la TPH1 localisée principalement au niveau du système périphérique et la TPH2 au niveau du système nerveux central.<sup>12</sup> Cette synthèse est minoritaire, puisque seulement 5 à 10% du L-Trp suit cette voie de transformation, la majorité étant orientée pour la synthèse de la Kynurénine et de ses dérivés.<sup>13</sup>

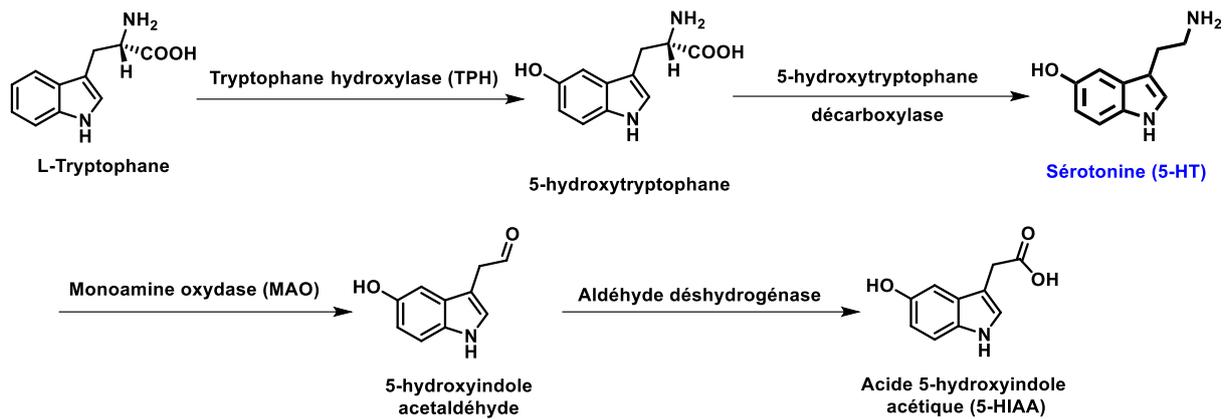


Schéma 1: Voie de biosynthèse et de dégradation de la sérotonine

Dans le système périphérique, elle représente la part majoritaire du stock total présent dans l'organisme (98%). On la retrouve principalement au niveau du tractus digestif, des plaquettes mais aussi au niveau du poumon et des reins. La 5-HT a un rôle primordial puisqu'elle participe activement aux phénomènes de contraction des muscles lisses augmentant notamment la motilité de l'intestin grêle et du duodénum.

A la différence du L-Tryptophane, la 5-HT ne peut pas passer la barrière hémato-encéphalique (BHE). Sa présence dans le système nerveux central (SNC) ne peut qu'être la résultante d'une synthèse *in situ*. Elle est principalement localisée au niveau des noyaux du raphé situés dans le tronc cérébral, véritable carrefour neuronal permettant sa dissémination dans l'intégralité des aires cérébrales parcourues par le système sérotoninergique, à savoir le cerveau antérieur, les régions du *striatum*, les régions corticales, la moelle allongée, le mésencéphale, le thalamus, l'hypothalamus, l'hippocampe et bien d'autres régions.<sup>14</sup>

Dans les neurones sérotoninergiques, la 5-HT est stockée dans les vésicules synaptiques grâce à un transporteur vésiculaire nommé VMAT pour Vesicular MonoAmine Transporter. Les VMAT-1 et -2 sont retrouvés respectivement en périphérie et dans le SNC, fonctionnent comme un antiport utilisant une H<sup>+</sup>-ATPase et un gradient de proton pour permettre le passage membranaire. En présence d'un influx nerveux, la 5-HT est libérée par exocytose dans la fente synaptique et peut dès lors se fixer sur les récepteurs sérotoninergiques (5-HTR). Ces derniers sont localisés sur le neurone postsynaptique et permettent la diffusion de l'influx nerveux du neurone présynaptique au neurone postsynaptique. On note que la quantité de 5-

HT dans la fente synaptique est modulée par un transporteur membranaire sélectif, le SERT (Serotonin Transporter), permettant de recapturer jusqu'à 80% de la 5-HT libérée.<sup>15</sup>

Enfin, la 5-HT est catabolisée en un métabolite stable : l'acide 5-hydroxyindole acétique (5-HIAA). Elle suit une voie enzymatique mobilisant successivement une monoamine oxydase de type A (MAO-A) puis une aldéhyde déshydrogénase (Figure 7). La 5-HIAA est excrétée dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) avant de rejoindre la circulation sanguine et d'être excrétée dans les urines. Elle constitue actuellement un marqueur d'intérêt en oncologie puisque sa valeur est prédictive d'une production anormale de sérotonine.<sup>16</sup>

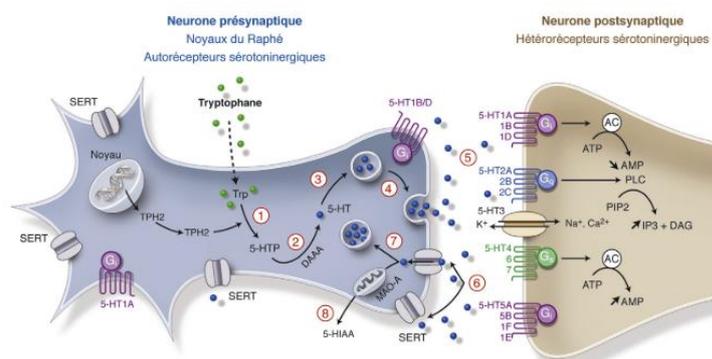


Figure 7: Cycle de la sérotonine<sup>15</sup>

Dans le SNC, la sérotonine est impliquée dans de nombreux processus physiologiques comme la régulation des comportements alimentaires, l'anxiété, l'impulsivité, la thermorégulation, la mémorisation ou encore l'apprentissage.<sup>17</sup> De plus, de nombreux désordres neuropsychiatriques sont intimement liés à la régulation du système sérotoninergique comme la dépression<sup>18</sup>, l'anorexie et la maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi, il est devenu ces dernières décennies, une cible de choix en thérapie et en recherche *via* l'étude de ces récepteurs.

## 1.2 Les récepteurs sérotoninergiques (5-HTR)

Les récepteurs sérotoninergiques ou 5-hydroxytryptamine (5-HTR) sont classés en sept familles (5-HT<sub>1</sub>R à 5-HT<sub>7</sub>R) subdivisées en 14 sous-types.<sup>19,20</sup> Leurs structures, leurs fonctions, les mécanismes de transduction du signal et leurs effets pharmacologiques sont à la base de leur classification. A l'exception du 5-HT<sub>3</sub>R qui est un récepteur ionotrope, tous les autres font partie de la superfamille des récepteurs métabotropiques constitués de 7 hélices

transmembranaires hydrophobes et couplés à une protéines G (RCPG). Ils sont classifiés, comme les récepteurs aux monoamines et bien d'autres types, dans la famille des récepteurs à la rhodopsine (branche  $\alpha$ ).<sup>21</sup> Dans ce manuscrit, nous allons dans un premier temps expliquer les généralités appliquées à ces deux différents types de récepteurs, les détails précis concernant leurs localisations, effets biologiques et voies d'activations seront abordés dans un second temps.

### 1.2.1 Les Récepteurs couplés aux protéines G

Les protéines membranaires exprimées à la surface cellulaire constituent un support de communication déterminant entre le milieu extra et intracellulaire. Il en existe une grande variété tels que des récepteurs, des canaux, des transporteurs et des pompes. Parmi elles, les RCPG forment l'une des familles de protéines les plus diversifiées qui sont, par ailleurs, codées par plus de 800 gènes chez l'homme.<sup>21</sup> Ils sont notamment présents dans de nombreux systèmes neuronaux différents comme le système muscarinique, adrénergique, histaminique et sérotoninergique.

La structure des RCPG se divise en 3 parties : la région extracellulaire, constituée de l'extrémité N-terminale et de 3 boucles extracellulaires (e1 à e3), sert de façon générale à moduler l'accès du ligand (Lg) sur son site de fixation ; la région transmembranaire (TM), constituée de 7 hélices  $\alpha$  (TMs I-VII), forme le noyau structurel du récepteur et permet la transduction du signal par modification de sa conformation tridimensionnelle. Enfin la région intracellulaire, formée de 3 boucles (i1 à i3), d'une hélice intracellulaire (hélice VIII) et du domaine C-terminal de la protéine, sert d'interface avec les protéines cytosoliques et dans ce cas précis la protéine G ([Figure 8](#)).<sup>22</sup> Toutefois, il est important de souligner que cette interaction avec la protéine G n'est pas la seule existante. Au début des années 2000, d'importantes découvertes ont permis de mettre en évidence de nombreuses interactions entre les RCPG et des protéines solubles ou transmembranaires nommées GIPs (GPCR interacting proteins).

Ces GIPS ont des rôles multiples et peuvent diriger les GPCR vers des compartiments cellulaires spécifiques, les assembler en grands complexes nommés « réceptosomes » ou contrôler leur distribution au sein même de la membrane plasmique.<sup>23</sup> Ils interagissent principalement au niveau du domaine C-terminal et notamment au niveau de l'hélice  $\alpha$  (VIII) qui est cruciale pour

le couplage avec la protéine G. L'extrémité C-terminale est nommée « magic tail » de par son importance et par l'étendue de ses fonctions.<sup>24</sup>

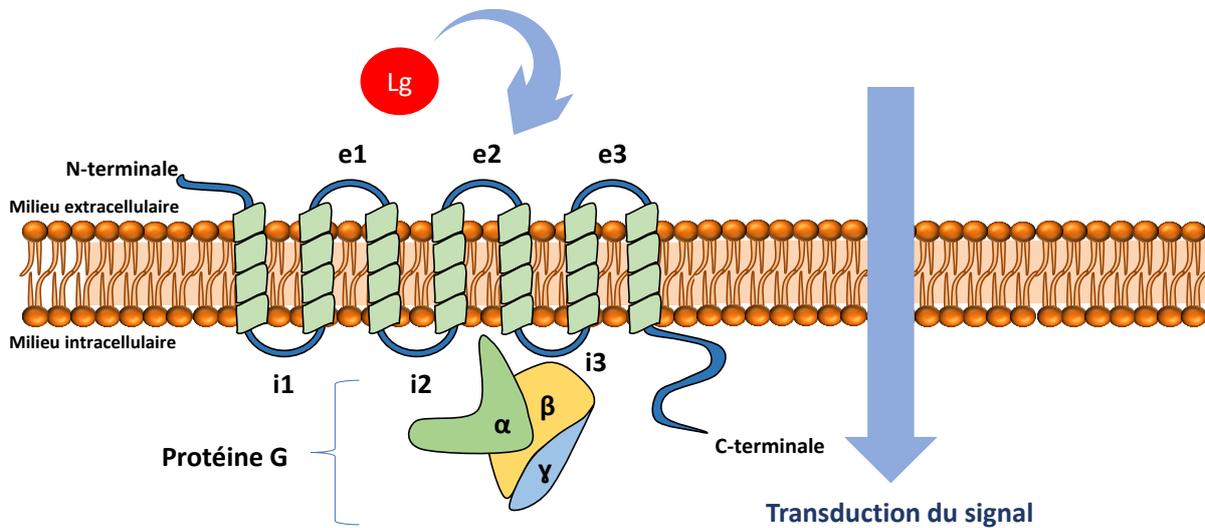


Figure 8: Structure générale des RCPGs

Découvertes dans les années 1970 par Alfred G. Gilman et Martin Rodbell, les protéines G ont rapidement suscité l'intérêt de la communauté scientifique et ont fait l'objet du prix Nobel de médecine en 1994.<sup>25</sup> Il s'agit de protéines hétérotrimériques constituées d'une sous-unité  $G\alpha$  et d'une sous-unité dimérique  $G\beta\gamma$  indissociable. La  $G\alpha$  est elle-même divisée en 4 sous-classes ( $G\alpha_s$ ,  $G\alpha_{i/o}$ ,  $G\alpha_{q/11}$ ,  $G\alpha_{12/13}$ ) et possède une homologie structurale et fonctionnelle avec les autres « Guanine nucleotide binding protein ». En absence d'agoniste, le complexe  $\beta\gamma$  et la sous-unité  $\alpha$  sont associés à une guanosine diphosphate (GDP). En présence d'un agoniste, le changement de conformation tridimensionnelle du récepteur entraîne une dissociation du GDP sur la sous-unité  $G\alpha$  permettant son remplacement par une guanosine triphosphate (GTP). Cette nouvelle interaction entraîne des modifications de la protéine G se traduisant par la dissociation de  $G\alpha$  et du complexe  $G\beta\gamma$ . Ces derniers sont dès lors disponibles et capables d'interagir avec les protéines effectrices (canaux ioniques, enzymes) et de réguler leurs fonctions. Ceci se traduit par une cascade de réactions enzymatiques variables, fonction du système étudié, qui permet la transduction et l'amplification d'un signal extracellulaire vers le milieu intracellulaire *via* la production de messagers secondaires.

Une activité GTPasique, inhérente à la  $G\alpha$ , met fin à l'activation de la protéine G en réassociant le complexe  $G\alpha/ G\beta\gamma$ . Ainsi, elle peut se fixer sur le RCPG à l'état basal c'est à dire sans ligand.

Ce processus correspond à la fin du signal et permet au récepteur d'être disponible pour la fixation d'un éventuel nouveau ligand (Figure 9).

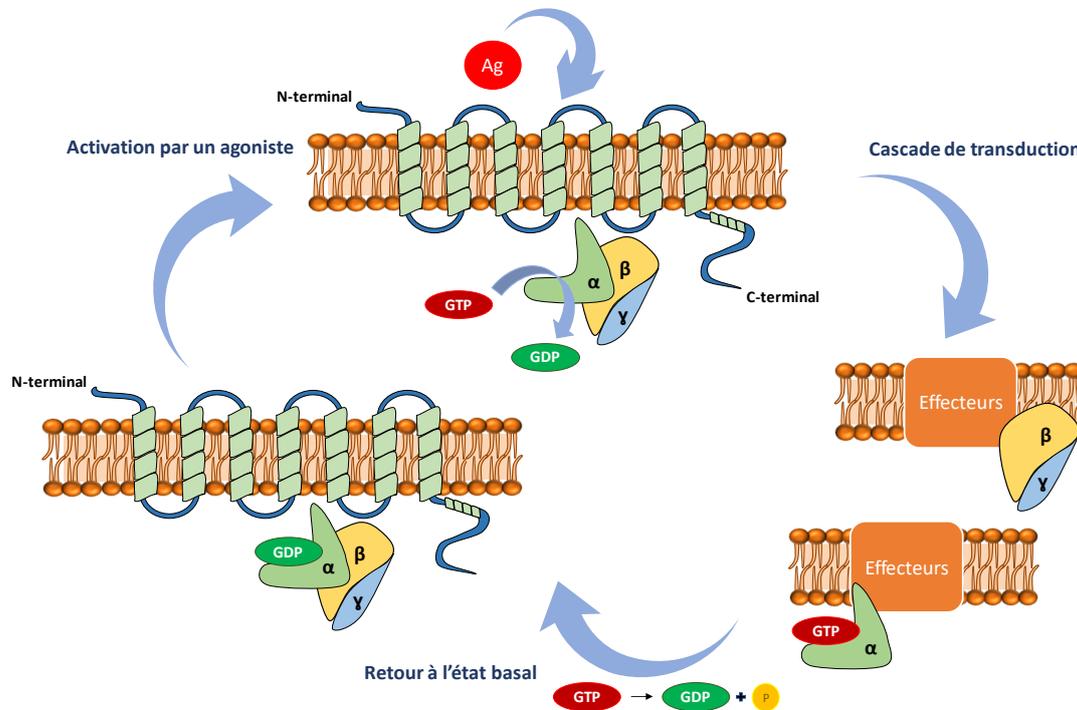


Figure 9: Cycle général d'activation des RCPGs

Il est important de souligner qu'il existe des phénomènes de désensibilisation des RCPG mettant en jeu des processus de phosphorylation de l'extrémité C-terminale de la protéine. En effet, la  $\beta$ -arrestine a la capacité de reconnaître les résidus de sérine et thréonine préalablement phosphorylés par des kinases spécifiques (GRK). Dans ces conditions, elle a la capacité de découpler le récepteur de la protéine G ou d'internaliser le récepteur activé, ces deux processus entraînant une désensibilisation du neurone concerné.

Les 5-HT<sub>R</sub> représentent une large famille de récepteurs impliqués dans de nombreux processus biologiques et dans diverses structures du corps humain. De ce fait, il n'est pas étonnant d'observer différents mécanismes de transduction du signal, dépendants de la protéine G et permettant de réguler de façon positive ou négative la production du messager secondaire intracellulaire : l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc).

- Récepteurs couplés à une  $G\alpha_s$

L'activation des récepteurs couplés à une protéine Gs (5-HT<sub>4</sub>R, 5-HT<sub>6</sub>R et 5-HT<sub>7</sub>R) entraîne la stimulation d'une protéine transmembranaire : l'adénylate cyclase (AC). Cette protéine est activée spécifiquement par la sous-unité  $G\alpha$  et participe activement à la transduction des signaux *via* l'augmentation de l'AMPc dans le cytoplasme. L'AMPc est synthétisée à partir d'adénosine triphosphate (ATP), en présence de  $Mg^{2+}$ , libère du pyrophosphate qui est aussitôt hydrolysé rendant la réaction irréversible. La cascade réactionnelle se poursuit par l'activation des protéines kinases A (PKA). Les PKA sont formées de 4 sous-unités (2 sous-unités catalytiques (C) et deux régulatrices (R)) et possèdent la propriété de phosphoryler les acides aminés, notamment les sérines en position 333 des canaux potassiques TREK-1.<sup>26</sup> Cette phosphorylation entraîne la fermeture des canaux qui se traduit par une augmentation du  $K^+$  intracellulaire et permet la propagation de l'influx nerveux (Figure 10).

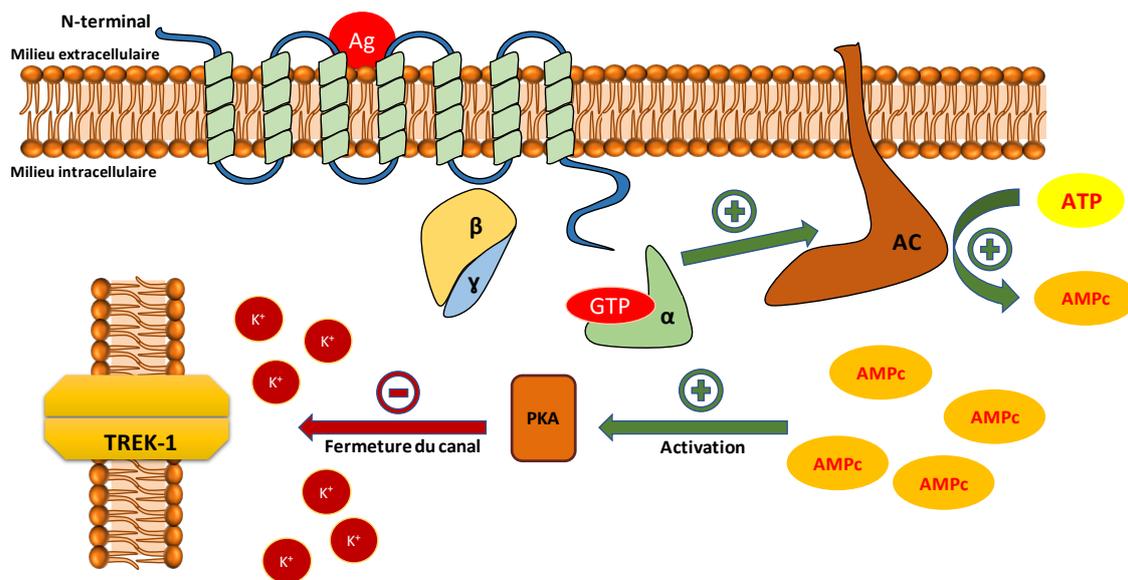


Figure 10 : Mécanisme de transduction du signal pour les 5-HTR couplés à une protéine  $G\alpha_s$

- Récepteurs couplés à une  $G\alpha_{i/o}$

Les récepteurs 5-HT<sub>1a-f</sub> et 5-HT<sub>5a</sub> sont couplés à une protéine  $G\alpha_{i/o}$ . Son action est opposée avec celle vue précédemment ( $G\alpha_s$ ) puisque la sous-unité  $G\alpha_{i/o}$  provoque l'inhibition de l'AC ce qui induit la diminution du second messager : l'AMPc. La diminution de l'AMPc a pour conséquence directe de diminuer l'activation des PKA entraînant une fuite potassique dans le milieu extracellulaire *via* les récepteurs TREK-1. Il en résulte une hyperpolarisation cellulaire conduisant à une inhibition de la transmission du signal neuronal. Les fonctions de cette  $G\alpha_{i/o}$

peuvent être bloquées en présence de toxine pertussique, qui empêche la dissociation de  $G\alpha$  et du complexe  $G\beta\gamma$  (Figure 11).<sup>27</sup>

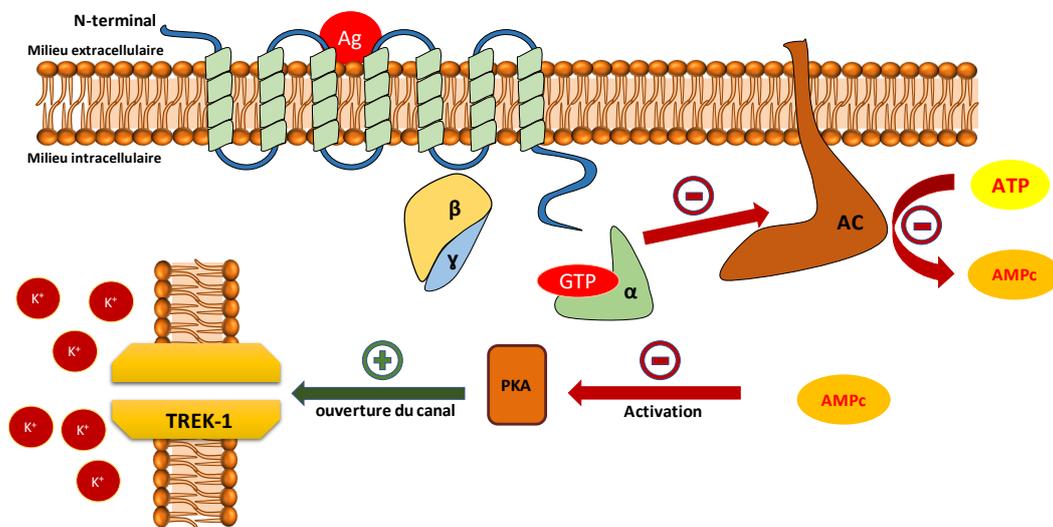


Figure 11: Mécanisme de transduction du signal pour les 5-HTR couplés à une protéine  $G_{1/6}$

- Récepteurs couplés à une  $G\alpha_{q/11}$

Les récepteurs couplés à une protéine  $G\alpha_{q/11}$  (5-HT<sub>2a</sub>, 5-HT<sub>2b</sub> et 5-HT<sub>2c</sub>) régulent une cascade enzymatique faisant intervenir une phospholipase C (PLC). Cette enzyme conduit à l'hydrolyse de la phosphatidylinositol biphosphate (PIP<sub>2</sub>) membranaire en deux seconds messagers intracellulaires : le diacylglycérol (DAG) et l'inositol 1,4,5 triphosphate (IP<sub>3</sub>). L'IP<sub>3</sub> joue un rôle important dans la libération d'ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) en se fixant sur les récepteurs à l'IP<sub>3</sub> présents sur la membrane du réticulum endoplasmique (RE). Cette augmentation de  $Ca^{2+}$  dans le cytosol est complétée par l'action de pompes ioniques (permettant le passage de  $Ca^{2+}$  extracellulaire) et sont activées par les protéines kinases C (PKC), elles-mêmes activées par les DAG synthétisées préalablement (Figure 12).<sup>28</sup>

Une autre fonction majeure des récepteurs couplés à une protéine  $G_q$ , incluant les  $G\alpha_{12/13}$ , est de réguler les changements structurels au sein même de la cellule. Ils sont principalement médiés par une activation de la voie de signalisation Rho et seraient impliqués de manière significative dans les processus de développement et de migration cellulaire par l'activation des 5-HT<sub>2R</sub>.<sup>29,30</sup>

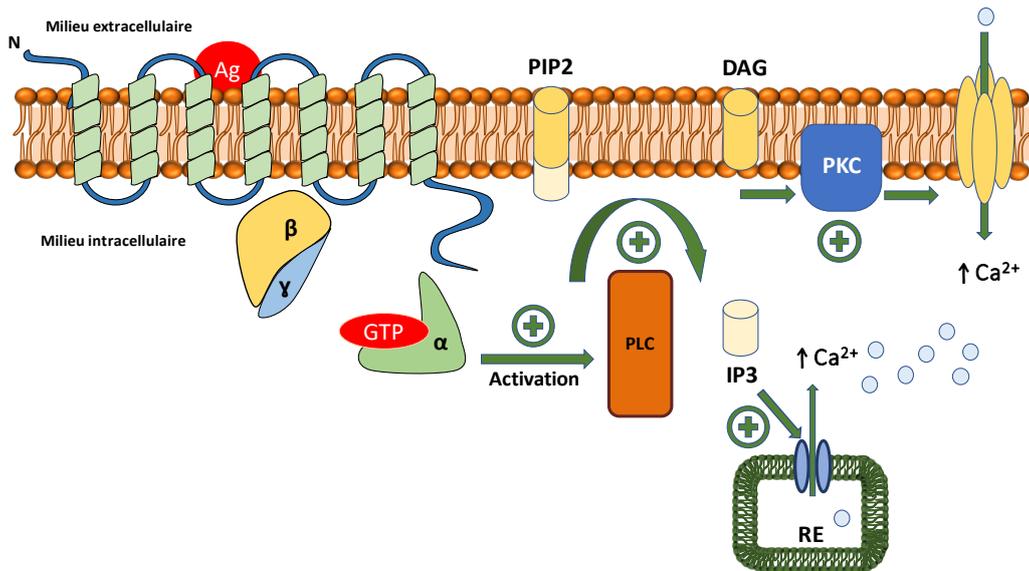


Figure 12: Mécanisme de transduction du signal pour les 5-HT<sub>1A</sub> couplés à une protéine G<sub>q/11</sub>

### 1.2.2 Récepteurs ionotropes

Parmi les récepteurs sérotoninergiques, le 5-HT<sub>3</sub>R est le seul à posséder une structure de type canal ionique. Il appartient à la famille des récepteurs pentamériques (Cys-loop) qui inclut divers types de récepteurs : nicotinique de l'acétylcholine (nAChR), GABA<sub>A/C</sub> et glycine (GlyR). Il possède une structure composée de 5 sous-unités pseudo-symétriquement disposées autour d'un pore central conducteur de cations (nAChR, 5-HT<sub>3</sub>R) ou d'anions (GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>C</sub>R, GlyR).<sup>31</sup> Il est composé de 3 domaines distincts : extracellulaire, transmembranaire et intracellulaire (Figure 13).

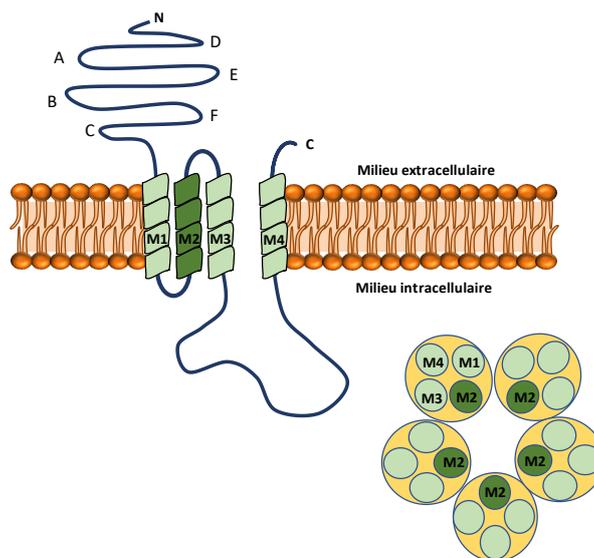


Figure 13: Structure des récepteurs canaux ioniques<sup>32</sup>

**Le domaine extracellulaire** contient le site de fixation des ligands des 5-HT<sub>3</sub>R et constitue actuellement une cible de choix dans le traitement de certaines pathologies comme la migraine. Il est composé de 3 boucles (A-C) et de 3 feuilletts β (D-F) complémentaires avec la sous-unité avoisinante.<sup>32</sup>

**Le domaine transmembranaire** constitue le corps du canal ionique et se décompose en 4 hélices α hydrophobes (M1-M4). Les régions M2 de chacune des sous-unités tapissent la face interne du pore et sont responsables de la sélectivité ionique et du déclenchement de son ouverture.

**Le domaine intracellulaire** est constitué d'une grande boucle reliant les hélices α M3 et M4. Cette zone demeure la moins connue actuellement, toutefois des études ont prouvé qu'elle n'est pas essentielle dans l'expression du canal puisqu'elle peut être remplacée par d'autres linkers.<sup>33</sup>

Dans la suite de ce manuscrit, nous allons détailler le rôle, la distribution et les implications biologiques de chaque récepteur sérotoninergique en précisant pour chacun d'entre eux les radiotraceurs de référence ainsi que les molécules innovantes qui ont été développées ces dernières années.

## 2 Les 5-HT<sub>1</sub>R

Les 5-HT<sub>1</sub>R sont impliqués dans de nombreux processus biologiques et physiologiques et constituent une grande famille de récepteurs. On distingue 5 isoformes différentes (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5HT<sub>1D</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1F</sub>), toutes couplés à une protéine Gα<sub>i/o</sub> inhibant la synthèse d'AMPC et donc potentiellement inhibiteur de signal. Dans la classification actuelle, on note l'absence de 5-HT<sub>1C</sub> car ce dernier a été reclassé en 5-HT<sub>2c</sub> suite aux nombreuses découvertes sur les RCPG et sur son homologie de séquence avec la famille des 5-HT<sub>2</sub>R.<sup>34</sup> Chaque récepteur possède ses propres particularités et seront abordées successivement en précisant leur localisation, implication biologique et radiotraceurs spécifiques.

## 2.1 Les 5-HT<sub>1A</sub>R

### 2.1.1 Description et localisation du 5-HT<sub>1A</sub>R

Parmi les 5-HTR, le 5-HT<sub>1A</sub>R est le premier à avoir été cloné et caractérisé. Il est le plus décrit dans la littérature du fait de son implication dans certaines pathologies comme la dépression et l'anxiété mais aussi car la synthèse d'inhibiteurs de ces récepteurs pourrait s'avérer être un traitement des déficits d'apprentissage et de mémorisation. En 1987, son gène (G-21) a été cloné et identifié comme un RCPG par homologie structurale avec le récepteur  $\beta$ 2-adrénérique.<sup>35</sup> Toutefois, ce sont les travaux de Fargin *et al.* qui ont permis de déterminer que le G-21 codait pour les 5-HT<sub>1A</sub>R.<sup>36</sup>

Dans le cerveau des mammifères, les 5-HT<sub>1A</sub>R sont divisés en deux populations distinctes basées sur leur localisation :

- Les 5-HT<sub>1A</sub>R présynaptiques (autorécepteurs) localisés au niveau du soma et des dendrites des neurones sérotoninergiques du noyau du raphé.<sup>37,38</sup> Leur activation entraîne une diminution de l'activité neuronale par diminution de la prolongation de l'influx nerveux ( $G\alpha_{i/o}$ ) se traduisant par une baisse de la libération de 5-HT dans l'espace inter-synaptique.<sup>39,40</sup>
- Les 5-HT<sub>1A</sub>R post-synaptiques (hétérorécepteurs) sont localisés au niveau de neurones non sérotoninergiques, principalement au niveau des zones limbiques comme sur les dendrites et le soma des neurones glutamatergiques, les axones terminaux des neurones GABAergiques ou sur les neurones cholinergiques.<sup>41</sup> Son action est inhibitrice et s'étend aux nombreuses aires cérébrales innervées par le système sérotoninergique. On note que les 5-HT<sub>1A</sub>R sont exprimés en forte densité au niveau de l'hippocampe (zone CA1, CA2 et gyrus dentelé), le septum pellucidum, les couches II et VI du cortex frontal, le septum latéral/médial, plus modérément au niveau de l'amygdale, le colliculus inférieur et dans les noyaux thalamiques et hypothalamiques (Figure 14).<sup>37</sup>

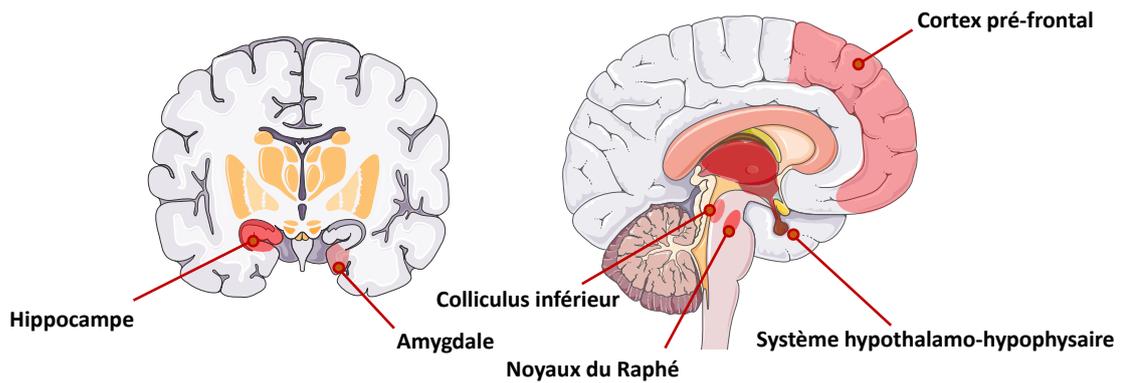


Figure 14: Distribution cérébrale des 5-HT<sub>1A</sub>R

La large distribution des 5-HT<sub>1A</sub>R suggère qu'ils ont une grande variabilité de fonctions dans le cerveau. En effet, ils se distinguent par leur influence dans les phénomènes de neurogénèse, neuroprotection, plasticité neuronale, mémorisation et apprentissage mais aussi par leur implication dans divers troubles du comportement comme l'anxiété et la dépression.<sup>42,43,44</sup> Ils sont actuellement une cible de choix en thérapie médicale, en recherche et en imagerie médicale *via* le développement d'antagonistes, d'agonistes et de radiotraceurs spécifiques de cette cible.

### 2.1.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>1A</sub>

De nombreux radiotraceurs des 5-HT<sub>1A</sub>R sont décrits dans la littérature, toutefois très peu d'entre eux sont actuellement utilisés chez l'homme en clinique ou en recherche. En effet, il existe un biais important entre les résultats obtenus *in vitro* et les différents modèles (rongeur, non rongeur, singe...) utilisés dans le cadre d'essais pré-cliniques. Ces biais sont essentiellement dus à une différence de répartition des 5-HT<sub>1A</sub>R dans les aires cérébrales des espèces étudiées, l'intensité du signal collecté par rapport au bruit de fond et les phénomènes de métabolisation ou de distribution limitant le contact entre le radiotraceur et sa cible.

Dans ce manuscrit, ces radiotraceurs seront classés en fonction de leur famille chimique, en précisant pour chacun, les détails qui ont conduit à leur application chez l'homme ou à leur rejet.

### 2.1.2.1 Le [<sup>11</sup>C]WAY-100635 et ses dérivés

- [<sup>11</sup>C]WAY-100635

Le [<sup>11</sup>C]WAY-100635 (*N*-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-*N*-2-pyridinylcyclohexane- carboxamide) (Schéma 2) est considéré comme le tout premier radioligand antagoniste affin et sélectif des 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>d</sub> = 0,2-0,4 nM).<sup>45</sup> Il possède une affinité basse pour les autres récepteurs toutefois des études récentes ont suggéré qu'il est aussi un agoniste des récepteurs dopaminergiques D<sub>4</sub> (K<sub>d</sub> = 2,4 nM). Cette propriété n'étant pas vraiment problématique car la densité des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, dans le cerveau, est significativement plus importante que la population de récepteurs D<sub>4</sub>. Les études réalisées sur ce radiotracer ont permis de mettre en évidence une bonne corrélation de la répartition des récepteurs comparativement à celle obtenue préalablement à l'aide d'agonistes et d'antagonistes sur des tissus humain (*postmortem*).<sup>46</sup>

Le [*O*-methyl-<sup>11</sup>C]WAY-100635 fut la première à être synthétisée en imagerie PET et permit de visualiser les récepteurs chez le rongeur, le singe et l'humain.<sup>47,48</sup> Toutefois, chez l'homme et le primate, il était partiellement transformé en métabolites radioactifs passant la BHE et parasitant l'imagerie obtenue. C'est pourquoi fut synthétisé son analogue, le [carbonyl-<sup>11</sup>C]WAY-100635, qui possède un avantage certain puisque son métabolite radioactif ne passe pas la BHE.<sup>49,50</sup>

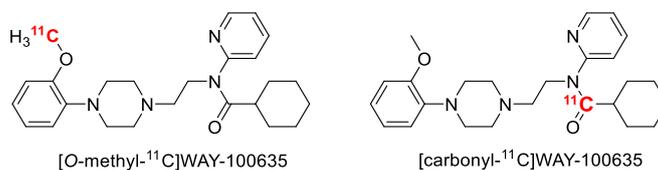


Schéma 2: Formules chimiques du [<sup>11</sup>C]WAY-100635

Depuis sa découverte, le [<sup>11</sup>C]WAY-100635 est devenu un outil incontournable en radio-imagerie et a permis de réaliser de nombreuses études, d'abord sur des patients sains, puis sur des patients présentant des désordres comportementaux comme la dépression, l'anxiété ou l'anorexie.<sup>50,51,52,53</sup>

De nombreuses pharmacomodulations de ce radiotracer ont été envisagées avec pour objectif principal d'améliorer sa résistance au métabolisme. De plus, on note que la carbone-11 présente un  $t_{1/2}$  très faible (20 minutes) et peut être potentiellement remplacé par un atome radioactif possédant un  $t_{1/2}$  plus long comme le fluor-18 (120 min) (Schéma 3).

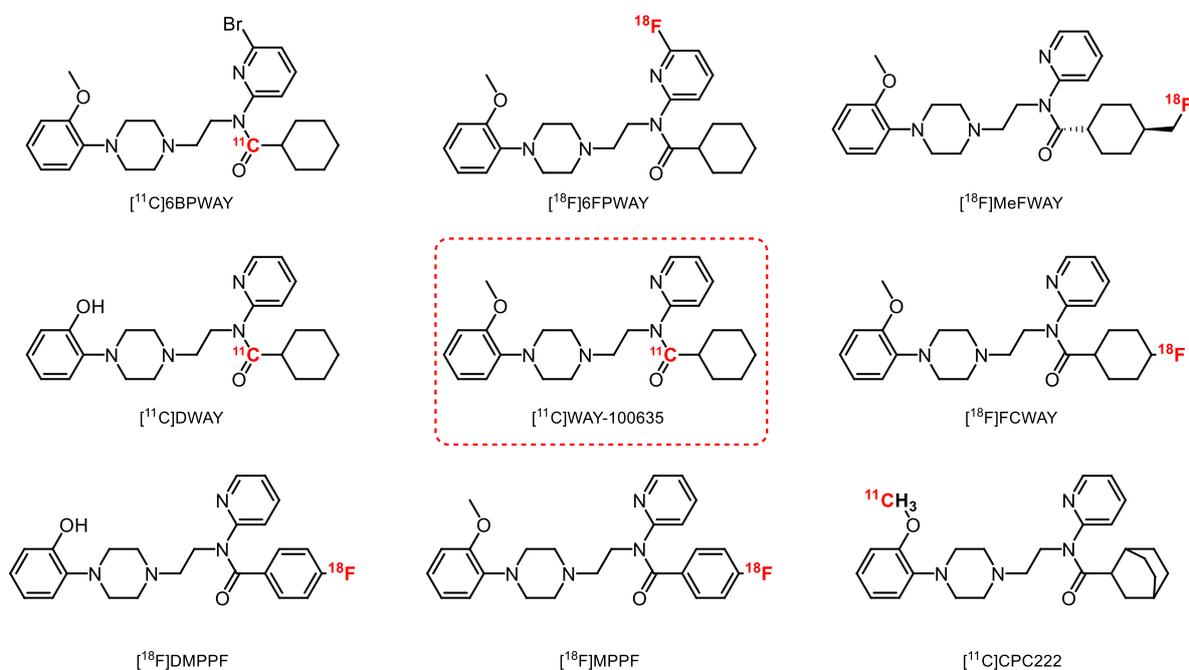


Schéma 3: [<sup>11</sup>C]WAY-100635 et ses dérivés

- [<sup>18</sup>F]MPPF

Le [<sup>18</sup>F]MPPF est un analogue fluoré du [<sup>11</sup>C]WAY-100635 développé en 1994 par H.F Kung *et al.* puis, dans un second temps, radiomarqué au fluor-18 par Shiu *et al.* en 1997.<sup>54,55</sup> Initialement, les premiers tests avaient été réalisés sur son analogue iodé, le [<sup>123</sup>I]MPPI, toutefois la déiodation du composé donnait un signal faible d'où l'intérêt de le remplacer par un atome plus résistant au métabolisme : le fluor.

[<sup>18</sup>F]MPPF est un antagoniste compétitif affin et sélectif des 5-HT<sub>1A</sub>R qui est utilisé spécifiquement pour son potentiel intéressant à mesurer les variations de concentration endogènes de sérotonine chez l'homme et l'animal.<sup>56</sup> Des études ont été réalisées sur plusieurs espèces animales : le rat, le chat, le singe et plus récemment le chien.<sup>57</sup> Elles ont permis d'observer un marquage sélectif et intense des zones riches en récepteurs : hippocampe, cortex entorhinal et les noyaux du raphé.<sup>58</sup>

Chez l'homme, le [<sup>18</sup>F]MPPF fut testé sur plusieurs cohortes de patients sains<sup>59</sup> mais aussi sur des patients souffrant de pathologies comme la maladie d'Alzheimer, la migraine, la dépression, la maladie de Parkinson et l'épilepsie.<sup>60,61,62</sup>

- [<sup>18</sup>F]DMPPF

Le [<sup>18</sup>F]DMPPF est l'analogue déméthylé du [<sup>18</sup>F]MPPF vu précédemment. Cette pharmacomodulation avait pour but d'améliorer l'absorption cérébrale et ainsi d'augmenter le signal collecté par l'imagerie TEP. Les premiers résultats furent très encourageants puisqu'en plus de passer la BHE et de donner un excellent signal, cette molécule présentait une clairance diminuée chez le rat comparativement au [<sup>18</sup>F]MPPF.<sup>63</sup> Toutefois, malgré ses excellentes propriétés, ce composé ne fut pas davantage exploré probablement lié à l'engouement suscité par le [<sup>11</sup>C]WAY-100635.

- [<sup>11</sup>C]DWAY

Le [<sup>11</sup>C]DWAY est un métabolite mineur issu de la déméthylation du [<sup>11</sup>C]WAY-100635. Il possède des caractéristiques proches de son analogue méthylé et a révélé chez des patients sains un meilleur signal par unité de dose radioactive injecté.<sup>64</sup> Malgré ces résultats intéressants, son développement n'a pas été poursuivi.

- [<sup>11</sup>C]CPC-222

Le [*O*-methyl-<sup>11</sup>C]CPC-222 est un analogue du WAY-100635 qui possède une bonne affinité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R (IC<sub>50</sub> = 4,2 nM). Les études préliminaires réalisées sur des hommes sains ont permis d'observer un bon passage de la BHE et donc une bonne diffusion dans le cerveau.<sup>65</sup> Toutefois, cette molécule fut abandonnée à son tour car le signal émis était trop faible comparativement au bruit de fond.

- [<sup>18</sup>F]FCWAY

Le [<sup>18</sup>F]FCWAY est un analogue fluoré du WAY-100635 appartenant à la série fluorocyclohexyle développée par Lang *et al.*<sup>66</sup> Ce radiotracer possède une bonne affinité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R notamment l'isomère *trans* [4-*trans*-<sup>18</sup>F]FCWAY (K<sub>i</sub> = 0,25 nM). Ce dernier possède les meilleures propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques permettant de mesurer la densité de ces récepteurs étant donné son rapport élevé entre l'hippocampe et le cervelet. L'isomère *cis* [*cis*-<sup>18</sup>F]FCWAY possède une affinité moindre pour les 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>i</sub> = 1,2

nM) et une pharmacocinétique accélérée faisant de lui un outil de mesure intéressant pour les techniques utilisant les phénomènes de compétition avec le substrat endogène : la 5-HT.

[<sup>18</sup>F]FCWAY fut utilisé pour quantifier les récepteurs chez des patients présentant des troubles comportementaux comme l'épilepsie, le stress post-traumatique ou les crises de panique.<sup>67,68,69</sup> Toutefois la métabolisation du radiotracer (défluoration) entraîna une libération de fluor-18 radioactif, qui s'accumula au niveau des os, diminuant la résolution de l'imagerie au niveau des aires cérébrales les plus superficielles. Une injection de Disulfirame (inhibiteur du métabolisme) permet de limiter ce phénomène et améliore la visualisation des récepteurs, toutefois ceci n'a pas été suffisant pour justifier son utilisation et sa commercialisation.<sup>70</sup>

- [<sup>18</sup>F]MeFWAY

[<sup>18</sup>F]MeFWAY appartient à la même série que le [<sup>18</sup>F]FCWAY avec pour particularité de porter un fluorométhyle en position 4 du cyclohexane limitant les problèmes de métabolisation décrits précédemment. Les résultats obtenus sur les rongeurs et les primates ont permis d'observer que l'isomère *trans* [*trans*-<sup>18</sup>F]MeFWAY possède une bonne affinité et spécificité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R avec des propriétés favorables pour son utilisation en imagerie *in vivo*.<sup>71,72</sup> En 2014, Ansel Hillmer *et al.* réalisent les premiers essais sur 6 patients sains volontaires et confirment l'intérêt du [<sup>18</sup>F]MeFWAY comme potentiel radiopharmaceutique.<sup>73</sup> Une étude complémentaire réalisée en 2015 par Jae Yong Choi *et al.* arriva aux mêmes conclusions *via* une étude comparative avec [<sup>18</sup>F]FCWAY associé au disulfirame.<sup>74</sup> Actuellement, aucune publication ne mentionne son utilisation dans des populations malades.

- [<sup>18</sup>F]6FPWAY et [<sup>11</sup>C]6BPWAY

[<sup>18</sup>F]6FPWAY et [<sup>11</sup>C]6BPWAY sont des analogues halogénés du WAY-100635. L'introduction d'un fluor ou d'un brome avait un intérêt double puisqu'il permettait d'augmenter la résistance au métabolisme et laissait l'opportunité de marquer ces molécules au fluor-18 et au brome-76. Le [<sup>18</sup>F]6FPWAY fut initialement synthétisé et testé sous forme de [<sup>11</sup>C]6FPWAY sur des primates puis il fut dans un deuxième temps radiomarké au fluor-18.<sup>75</sup> Les études ont montré un intérêt modéré pour ce radioligand principalement lié à une métabolisation accélérée comparativement au [*O*-méthyl-<sup>11</sup>C]WAY-100635. Ce phénomène est probablement lié à une coupure plus rapide de la liaison amide en présence du groupement

6-fluoropyridine.<sup>76</sup> [<sup>18</sup>F]6FPWAY et [<sup>11</sup>C]6BPWAY n'ont pas fait l'objet d'études additionnelles, toutefois on peut noter que le dérivé 4-fluoropyridine est une autre voie envisagée dans l'obtention d'un radiopharmaceutique.<sup>77</sup>

#### 2.1.2.2 [<sup>11</sup>C]CUMI-101 et ses dérivés

[<sup>11</sup>C]CUMI-101 et son dérivé le [<sup>11</sup>C]FECUMI-101 sont des agonistes des 5-HT<sub>1A</sub>R. Les agonistes sont considérés comme de bons outils pour estimer le niveau de 5-HT présent dans la fente synaptique, le taux d'occupation des récepteurs par des médicaments (agonistes) et la détermination de l'internalisation d'autorécepteurs après administration d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (IRSS) utilisés principalement pour traiter les états dépressifs.

- [<sup>11</sup>C]CUMI-101

Initialement nommé [<sup>11</sup>C]MMP, le [<sup>11</sup>C]CUMI-101 (Schéma 4) est un analogue 2-méthoxyphényle du [<sup>11</sup>C]MPT et possède une forte affinité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>i</sub> = 1,36 nM). Les études réalisées chez le rat et le babouin indiquent une localisation sélective du radiotracer au niveau des zones riches en récepteurs.<sup>78</sup> De plus, le [<sup>11</sup>C]CUMI-101 fut utilisé sur une cohorte de volontaires sains et permit de déterminer la distribution et la quantification des 5-HT<sub>1A</sub>R centraux et périphériques.<sup>79,80</sup> Ce radiotracer possède de nombreuses propriétés intéressantes notamment en terme de métabolisation puisque les métabolites radioactifs produits ne passent pas la BHE. En 2011, Hendry *et al.* étudièrent le profil pharmacologique de [<sup>11</sup>C]CUMI-101 et remarquèrent qu'il se comportait, chez le rat, comme un antagoniste vis-à-vis des 5-HT<sub>1A</sub>R alors que chez l'homme il était considéré comme un agoniste. Ainsi, il fut émis l'hypothèse qu'il s'agissait d'un agoniste partiel des 5-HT<sub>1A</sub>R impliquant des problèmes de transpositions et d'interprétation d'un modèle à un autre. De plus, les études *in vitro* mirent en évidence une forte affinité pour les récepteurs α<sub>1A</sub> adrénergiques (K<sub>i</sub> = 6,75 nM) d'où l'intérêt de développer une nouvelle génération d'agonistes plus spécifique vis-à-vis des 5-HT<sub>1A</sub>R centraux.

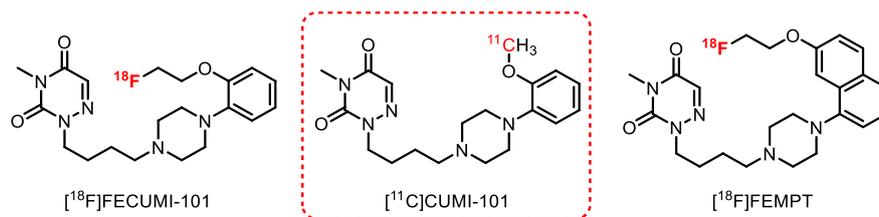


Schéma 4 : [<sup>11</sup>C]CUMI-101 et ses dérivés

- [<sup>18</sup>F]FECUMI-101

Le [<sup>18</sup>F]FECUMI-101 est un analogue éthylfluoré du [<sup>11</sup>C]CUMI-101 qui fut synthétisé pour la première fois en 2013 par Majo *et al.*<sup>81</sup> Les premières études réalisées chez le babouin ont permis de montrer un passage de la BHE ainsi qu'une bonne distribution du radiotracer dans les régions cérébrales riches en 5-HT<sub>1A</sub>R à l'exception du thalamus. En 2016, des études complémentaires réalisées sur des coupes de cerveau humain ont permis de mettre en évidence ce même radiomarquage, non spécifique du thalamus, mais en quantité moindre. Une possible explication est la différence de concentration de récepteurs α<sub>1</sub> chez les différentes espèces dans cette région cérébrale ou une fixation spécifique sur une cible inconnue. De plus, les méthodes compétitives en présence de WAY-100635 ont montré un blocage de fixation de [<sup>18</sup>F]FECUMI-101 sur les récepteurs présents au niveau du cervelet limitant son utilisation comme référence pour des application en TEP *in vivo*.

- [<sup>18</sup>F]FEMPT

Le [<sup>18</sup>F]FEMPT est un radiotracer synthétisé pour la première fois en 2017 par Lee Collier *et al. via* une méthode microfluidique à flux continu.<sup>82</sup> L'intérêt de cette technique réside principalement dans l'économie de temps et de réactif permettant d'augmenter et d'optimiser les paramètres et les rendements de réactions pour le radiomarquage au fluor-18. Les premiers tests (*in vitro*) réalisés sur ce composé ont montré une forte affinité de [<sup>18</sup>F]FEMPT vis-à-vis des 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,2nM). De plus, l'affinité pour les récepteurs α<sub>1</sub> adrénergique (K<sub>i</sub> = 180 nM) est bien inférieure à celle observée pour [<sup>11</sup>C]CUMI-101. Ces premiers résultats sont très encourageants et des études précliniques sont actuellement menées sur ce nouveau radiotracer.

### 2.1.2.3 [<sup>18</sup>F]F15599 et ses dérivés

- [<sup>18</sup>F]F15599

De nombreux dérivés de la 2-pyridineméthylamine présentaient une forte affinité et sélectivité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R et furent testés initialement chez les rongeurs pour leurs propriétés antidépressives. F15599 était l'un d'entre eux et se distingua par sa très forte spécificité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R mais aussi parce qu'il possédait un fluor-19 laissant entrevoir une possibilité de radiomarquage par substitution de ce dernier par un atome radioactif (fluor-18) sans prendre le risque de faire varier ses propriétés intrinsèques. Les examens préliminaires réalisés sur le rat ont permis d'apprécier son affinité particulière pour les 5-HT<sub>1A</sub>R post-synaptiques présents dans les zones corticales du cerveau.<sup>83</sup> L'imagerie PET sur le rat et le chat ont permis d'observer une rapide accumulation du radioligand dans le cerveau suggérant un bon passage de la BHE ainsi qu'une bonne répartition dans les aires cérébrales comme le noyau du raphé, l'hippocampe et le pont latéral.<sup>84</sup> Toutefois, la fixation du radiotracer fut considérée insuffisante pour le développement ultérieur d'un radiopharmaceutique *in vivo*. L'intérêt se porta donc principalement sur les composés issus des pharmacomodulations du [<sup>18</sup>F]F15599 avec pour but principal d'augmenter l'affinité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>i</sub> = 2,24 nM) (Schéma 5).

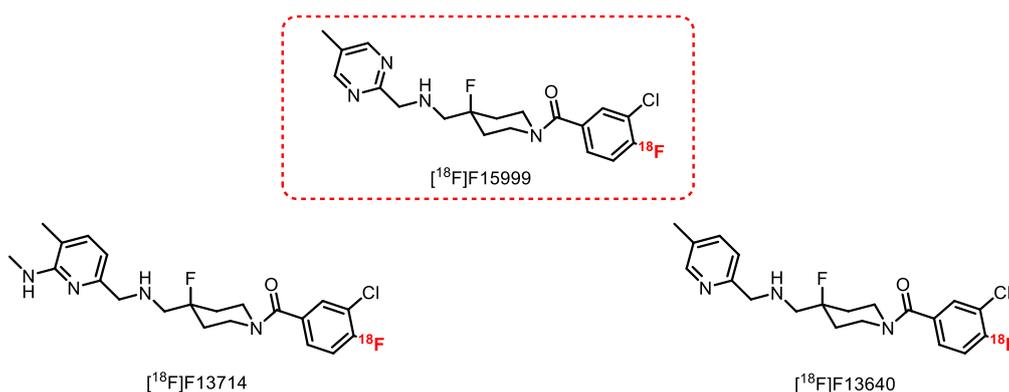


Schéma 5: Pharmacomodulations du [<sup>18</sup>F]F15599

- [<sup>18</sup>F]F13714

Le [<sup>18</sup>F]F13714 est un analogue du [<sup>18</sup>F]F15599, issu du remplacement de la pyrimidine par la 2-méthylaminopyridine, qui possède une affinité particulièrement forte pour les 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,06 nM). Les autoradiogrammes réalisés sur des sections de cerveau de rats ont permis

d'observer une radioactivité importante dans les aires cérébrales cibles.<sup>85</sup> De plus, il fut démontré que le [<sup>18</sup>F]F13714 possédait une très bonne résistance au métabolisme puisque la radioactivité ne changeait presque pas dans les 40 premières minutes après l'injection. Chez le chat (*in vivo*), ils observèrent une fixation spécifique du radiotracer dans les zones denses en 5-HT<sub>1A</sub>R avec un tropisme particulier pour le cortex comparativement à l'hippocampe. En 2016, Yokoyama *et al.* ont publié une étude comparative entre le [<sup>18</sup>F]F13714 et le [<sup>18</sup>F]MPPF chez des ouistitis éveillés et anesthésiés.<sup>86</sup> Elle permet de mettre en évidence la forte influence de l'anesthésie sur les 5-HT<sub>1A</sub>R fonctionnels et de ce fait les précautions dans l'interprétation des résultats issus d'agonistes en imagerie PET. Des études complémentaires sont nécessaires avec pour objectif majeur d'utiliser ce radiotracer pour des essais cliniques chez l'homme. Le [<sup>18</sup>F]F13714 permettrait d'évaluer et faire le suivi des traitements utilisés dans les désordres neuropsychiatriques impliquant le système sérotoninergique.

- [<sup>18</sup>F]F13640

Le F135640 est une molécule relativement récente qui a suscité un large engouement par sa forte affinité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R et son fort pouvoir analgésique. En effet, il a prouvé son activité dans un large panel de modèles animaux présentant des douleurs chroniques et aiguës, physiologiques ou pathologiques.<sup>87</sup> Son action analgésique est si forte qu'elle est comparée à une prise importante en opiacés avec le développement d'une tolérance inverse pour ces derniers.<sup>88</sup> En 2016, Zimmer *et al.* réalisèrent les premiers tests *in vivo* chez le rat, le chat et le primate.<sup>89</sup> Ils observèrent le passage du [<sup>18</sup>F]F13640 à travers la BHE (sans formation de métabolites radioactifs) et sa bonne distribution dans les zones riches en 5-HT<sub>1A</sub>R avec des différences notables avec celles obtenues par les radiotraceurs antagonistes. De plus, ils utilisèrent ce radioligand pour déterminer l'évolution du nombre de ces récepteurs dans l'hippocampe pour des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et en phase prodromique (*post mortem*).<sup>90</sup> Enfin, en 2019, il fut utilisé pour la première fois chez l'homme sain (*in vivo*) avec des résultats prometteurs puisque la distribution visualisée était en corrélation avec celle des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>R fonctionnels.<sup>91</sup>

Les molécules suivantes ne peuvent être classées dans aucune des catégories vues précédemment car elles possèdent des caractéristiques particulières et sont issues de technologies et de savoirs plus récents.

- [<sup>18</sup>F]-BMPPSiF

Le [<sup>18</sup>F]-BMPPSiF est un radioligand homodimérique qui contient dans sa structure deux pharmacophores connectés par un linker (Figure 15). Les pharmacophores ont une structure similaire au WAY-100635 et sont constitués d'une pipérazine portant un méthoxyphényle. Le linker correspond à des cycles 1,2,3-triazoles, cycle de plus en plus développé en chimie thérapeutique pour ses propriétés intéressantes notamment sa facilité d'accès et sa résistance au métabolisme. Ils sont synthétisés *via* une méthode efficace mettant en jeu une chaîne alcyne et une chaîne azoture en présence d'iodure de cuivre (Chimie Click). L'intérêt de cette stratégie repose sur l'intérêt de démultiplier les groupements d'intérêt pour améliorer la sélectivité et le profil pharmacocinétique de ces composés. De plus, ils peuvent interagir avec deux sites de liaisons de deux GPCR voisins et peuvent ainsi servir comme outil pharmacologique pour étudier la structure quaternaire de récepteurs dimériques, la fonction et l'internalisation de ces derniers.

[<sup>18</sup>F]-BMPPSiF possède une très forte affinité pour les 5-HT<sub>1A</sub>R (K<sub>d</sub> = 0.06 nM) avec une sélectivité 1000 fois supérieure comparativement aux 5-HT<sub>2A</sub>R. Des études précliniques chez le rat furent réalisées et ont permis d'observer une répartition de la radioactivité en corrélation avec la distribution des récepteurs connue. Des pics de radioactivité furent observés principalement au niveau de l'hippocampe, du putamen et le cortex cingulaire. Il s'agit probablement d'une stratégie intéressante pour le développement de nouveaux radiotraceurs des 5-HT<sub>1A</sub>R avec la possibilité de faire varier les chaînes pharmacophoriques pour influencer divers paramètres comme la lipophilie, le passage de la BHE et la résistance au métabolisme. Actuellement, d'autres radiotraceurs homodimériques sont étudiés notamment le [<sup>99m</sup>Tc]DTPA-bis(MPBA) utilisé en imagerie TEMP qui a de bons résultats de radiomarquage des zones riches en 5-HT<sub>1A</sub>R.<sup>92</sup>

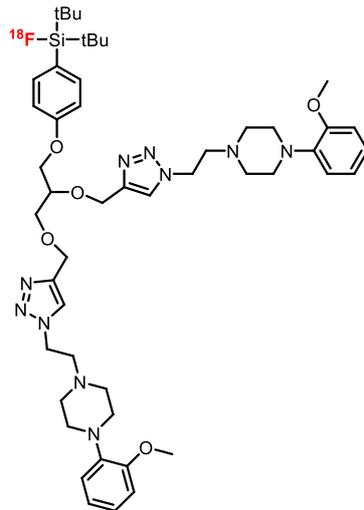


Figure 15: Formule chimique du [ $^{18}\text{F}$ ]BMPPSiF

- [ $^{68}\text{Ga}$ ]DO3A-butyl-MPP

Comme expliqué précédemment, il est possible de faire de l'imagerie PET à l'aide de Galium-68. La chaîne pipérazine est dans ce cas précis reliée avec du DO3A dans le but de cibler les 5-HT<sub>1A</sub>R (Figure 16). Dans le cerveau de rat, ce radiotracer a montré un tropisme particulier pour l'hippocampe, le noyau caudé du putamen et de l'amygdale permettant de confirmer son affinité pour les récepteurs étudiés ( $K_d = 0,39 \text{ nM}$ ). De plus, cette molécule montra une action antidépressive sur un modèle de rats (CMS) et permet de complètement inverser le niveau de dépression. Les études préliminaires sont favorables au développement de nouveaux tests sur ce composé.<sup>93</sup>

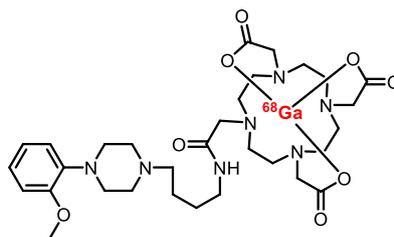


Figure 16: Formule chimique du [ $^{68}\text{Ga}$ ]DO3A-butyl-MPP

## 2.2 Les 5-HT<sub>1B</sub>R

### 2.2.1 Description et localisation du 5-HT<sub>1B</sub>R

Tout comme les 5-HT<sub>1A</sub>R, les 5-HT<sub>1B</sub>R existent au niveau pré- et postsynaptique. La différence entre les deux repose principalement par leur localisation. En effet, les 5-HT<sub>1A</sub>R

présynaptiques sont localisés principalement au niveau du corps cellulaire et des dendrites du neurone sérotoninergique alors que les 5-HT<sub>1B</sub>R sont portés au niveau des terminaisons axonales. Ces récepteurs ont une influence importante dans la régulation de la concentration de 5-HT dans l'espace intersynaptique et induisent un rétrocontrôle négatif limitant sa libération (homorécepteurs). Tous les 5-HT<sub>1B</sub>R postsynaptiques (hétérorécepteurs) sont localisés sur les axones terminaux de neurones non-sérotoninergiques (GABAergique, muscarinique, dopaminergique) et vont influencer la libération de leurs neuromédiateurs. Il existe une grande homologie entre les récepteurs présents chez l'homme et le rat, la seule différence étant un remplacement d'une thréonine par une asparagine sur le septième domaine transmembranaire. Toutefois, cette légère différence est responsable de variations importantes au cours d'études pharmacologiques de ces récepteurs.

Les 5-HT<sub>1B</sub>R sont présents en forte densité dans différentes aires cérébrales comme le globus pallidus, la substance noire, le pallidum ventral ou le subiculum dorsal et de façon plus modérée au niveau du cortex, l'hippocampe et le putamen (Figure 17).<sup>94</sup> Ils sont impliqués dans les phénomènes d'apprentissage et de mémorisation. Ainsi, l'injection d'antagonistes sur des souris knockout a permis d'observer une amélioration de leurs performances cognitives avec une probable implication du système cholinergique.<sup>95</sup> De plus, des études pharmacologiques ont mis en évidence l'intérêt du 5-HT<sub>1B</sub>R dans les phénomènes d'agressivité avec une diminution de cette dernière en présence d'agonistes.<sup>96</sup>

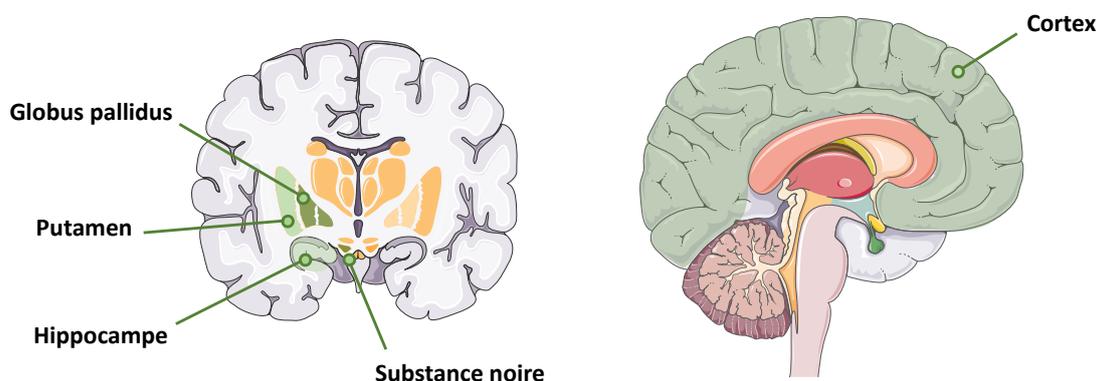


Figure 17: Distribution cérébrale des 5-HT<sub>1B</sub>R

## 2.2.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>1B</sub>R

Le 5-HT<sub>1B</sub>R fut plus compliqué à être identifié que le 5-HT<sub>1A</sub>R car il fut longtemps confondu avec le 5-HT<sub>1D</sub>R. En effet, il était considéré à l'origine qu'il s'agissait de deux homologues du même récepteur nommés : 5-HT<sub>1D</sub>α et 5-HT<sub>1D</sub>β. L'identification de l'encodage par des gènes différents a permis la différenciation de ces deux populations de récepteurs suivant la classification aujourd'hui en vigueur. Dans ce contexte, des radioligands ont été synthétisés afin de faciliter les études *in vitro* de ces récepteurs.

### 2.2.2.1 [<sup>11</sup>C]AZ10419369 et ses dérivés

Le [<sup>11</sup>C]AZ10419369 ou (5-methyl-8-(4-methyl-piperazin-1-yl)-4-oxo-4H-chromene-2-carboxylic acid (4-morpholin-4-yl-phenyl)-amide est un agoniste partiel des 5-HT<sub>1B</sub>R (Kd = 0,37 nM). Il est considéré comme étant le radiotraceur de référence de ces mêmes récepteurs et fut utilisé à de nombreuses reprises pour évaluer l'influence des 5-HT<sub>1B</sub>R chez l'homme sain mais aussi en présence de désordres neuropsychiatriques. En 2008, Pierson *et al.* effectuèrent les premières études sur le macaque et observèrent un radiomarquage spécifique des zones riches en récepteurs (méthode compétitive en présence d'un antagoniste de référence des 5-HT<sub>1B</sub>R : AR-A000002). De plus, l'intensité du signal collecté et l'absence de radiométabolite a permis de confirmer l'intérêt pour ce composé. Dans cette même étude, [<sup>11</sup>C]AZ10419369 fut testé chez deux sujets humains et confirma la bonne corrélation de la répartition des récepteurs avec ceux visualisés chez les macaques et ceux obtenus précédemment par autoradiogramme sur des cerveaux de cochons d'Inde.<sup>97,98</sup>

De 2010 à 2020, de nombreuses études utilisèrent le [<sup>11</sup>C]AZ10419369 comme radiotraceur référent en imagerie TEP.<sup>99,100</sup> On note son utilisation chez des patients présentant des troubles dépressifs et la maladie de Parkinson permettant d'apprécier, pour ces deux pathologies, une diminution du 5-HT<sub>1B</sub>R dans des zones cibles du cerveau.<sup>101,102</sup>

Très récemment, des pharmacomodulations de [<sup>11</sup>C]AZ10419369 ont été envisagées par Lindberg *et al.* avec pour objectif principal de synthétiser des agonistes des 5-HT<sub>1B</sub>R et de remplacer le carbone-11 par un fluor-18 afin de permettre d'augmenter le temps d'acquisition

de l'émission radioactive par augmentation de la demi-vie. Ainsi furent développés le [ $^{11}\text{C}$ ]AZ10419096, [ $^{11}\text{C}$ ]AZ12175002 puis le [ $^{18}\text{F}$ ]AZ10419096 (Schéma 6).<sup>103,104</sup> Dans ce manuscrit, seul le composé [ $^{18}\text{F}$ ]AZ10419096 sera décrit car il présente des propriétés plus intéressantes que ses homologues.

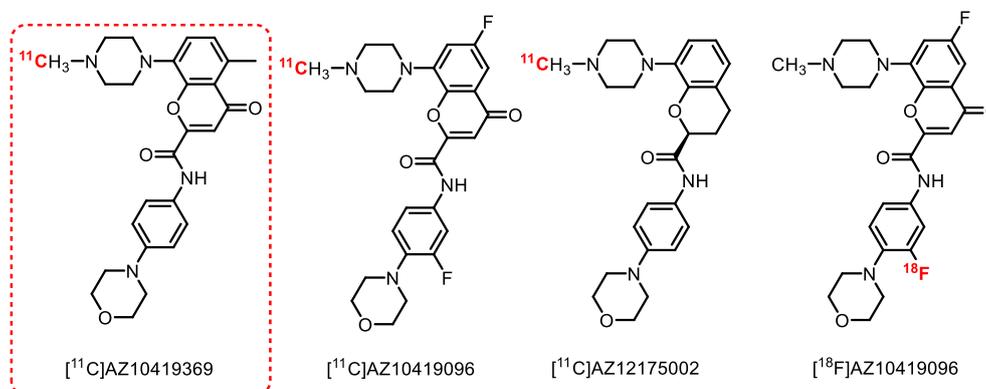


Schéma 6: Pharmacomodulations de [ $^{11}\text{C}$ ]AZ10419369

- [ $^{18}\text{F}$ ]AZ10419096

[ $^{18}\text{F}$ ]AZ10419096 est un nouveau radiotraceur publié en 2019 par Lindberg *et al.* possédant une structure similaire au [ $^{11}\text{C}$ ]AZ10419096. Son atout principal réside dans le remplacement du carbone-11 par du fluor-18 qui représentait le principal élément limitant pour son utilisation dans les centres d'imagerie PET. Ce radiotraceur est un antagoniste des 5-HT<sub>1B</sub>R et possède une très bonne affinité pour ces derniers ( $K_i = 0,13$  nM). Les premiers tests *in vivo* (singes) réalisés sur ce composé sont très prometteurs puisqu'il se fixe très spécifiquement sur les zones du cerveau riches en 5-HT<sub>1B</sub>R (cortex occipital, globus pallidus). Il a été évalué qu'environ 80% de cette fixation est inhibée en présence d'un antagoniste de référence (pré-traitement avec le AR-A000002). De plus, la métabolisation du [ $^{18}\text{F}$ ]AZ10419096 n'apparaît pas comme un facteur limitant son utilisation car ses principaux métabolites seraient polaires et ne passeraient pas la BHE. Le seul inconvénient de ce composé réside dans sa synthèse, puisque le rendement de radiomarquage au fluor-18, à partir du précurseur boronique, est très faible (< 5%) et fera l'objet d'une optimisation ultérieure.<sup>105</sup>

- [ $^{11}\text{C}$ ]P943

[ $^{11}\text{C}$ ]P943 (Figure 18) est un antagoniste des 5-HT<sub>1B</sub>R possédant une très forte affinité et spécificité pour ces derniers ( $K_i = 0,77$  nM). Chez le babouin (*Papio anubis*), une étude pharmacocinétique complète fut réalisée afin de déterminer le passage de la BHE, la présence

de métabolite et sa fixation sur les 5-HT<sub>1B</sub>R. Elle révéla la spécificité du [<sup>11</sup>C]P943 en bloquant les récepteurs avec un antagoniste spécifique des 5-HT<sub>1B</sub>R : le SB-616234-S. A contrario la présence d'un antagoniste des 5-HT<sub>1D</sub>R (SB-714786) ne provoqua aucun changement significatif dans la fixation du radioligand.<sup>106</sup>

Des publications plus récentes ont évalué l'intérêt du [<sup>11</sup>C]P943 sur des patients présentant diverses pathologies (dépression, stress post-traumatique) ou addictions aux drogues (cocaïne). Elles ont révélé une diminution de fixation du radioligand sur les 5-HT<sub>1B</sub>R comparativement à des individus sains.<sup>107,108</sup> Ce phénomène est inversé chez les personnes présentant une addiction à l'alcool avec une augmentation des 5-HT<sub>1B</sub>R notamment au niveau du striatum ventral.<sup>109</sup>

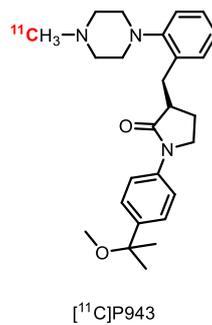


Figure 18: Formule chimique du [<sup>11</sup>C]P943

### 2.3 Les 5-HT<sub>1D/E/F</sub>R

Actuellement, aucun radioligand spécifique et affin des 5-HT<sub>1D/E/F</sub>R centraux, n'est décrit dans la littérature.

## 3 Les 5-HT<sub>2</sub>R

Les 5-HT<sub>2</sub>R font partie des premiers récepteurs sérotoninergiques à avoir été identifiés avec les 5-HT<sub>1A</sub>R. Leur identification fut possible grâce au clonage génétique et permit de distinguer 3 sous-types différents (5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub>). Ce sont tous des récepteurs couplés à une protéine G<sub>q/11</sub> qui permettent d'augmenter le calcium intracellulaire *via* la cascade de

transduction du signal décrite précédemment. On note la présence de variations de structure chez ces 3 isomères avec 471 acides aminés pour 5-HT<sub>2A</sub>R, 481 pour 5-HT<sub>2B</sub>R et 458 pour 5-HT<sub>2C</sub>R (chez l'humain). Cette variation de structure n'est pas étonnante puisque chacun d'entre eux est codé par des gènes différents portés sur 3 chromosomes distincts (respectivement chromosomes 13, 2 et X). Ces récepteurs ont des localisations variables et sont impliqués dans les processus de développement et de migration cellulaire.<sup>110</sup>

### 3.1 Les 5-HT<sub>2A</sub>R

#### 3.1.1 Description et localisation du 5-HT<sub>2A</sub>R

Le 5-HT<sub>2A</sub>R humain fut identifié et cloné pour la première fois par Branchek *et al.* en 1990. Il a rapidement suscité un intérêt particulier en raison de son rôle dans certains troubles comportementaux et pour ses effets psychomimétiques lors de la prise de substances psychotropes comme le diéthyllysergamide (LSD), la mescaline ou la psilocybine.<sup>111</sup> Chez l'homme, les 5-HT<sub>2A</sub>R sont localisés principalement au niveau du cortex et en plus faible densité, dans des structures cérébrales centrales comme l'hippocampe ou le noyau caudé. Dans le cortex, on les retrouve majoritairement au niveau des couches II-III mais aussi en quantité moindre dans les couches V et VI ([Figure 19](#)).<sup>112</sup> Au niveau cellulaire, ce sont principalement des récepteurs postsynaptiques et sont exprimés au niveau des neurones non sérotoninergiques (cholinergiques, gabaergiques) avec pour résultat d'augmenter l'hyperexcitabilité cellulaire et de favoriser l'influx nerveux.<sup>113</sup> Le 5-HT<sub>2A</sub>R est au centre de nombreuses études d'une part pour son implication dans de nombreux désordres neuropsychiatriques comme la dépression, l'anxiété, la schizophrénie et les psychoses et d'autre part car il est la cible des antipsychotiques de deuxième génération (antagonistes D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> et 5-HT<sub>2A</sub>) tels la Clozapine, l'Olanzapine ou la Risperidone.<sup>114</sup>

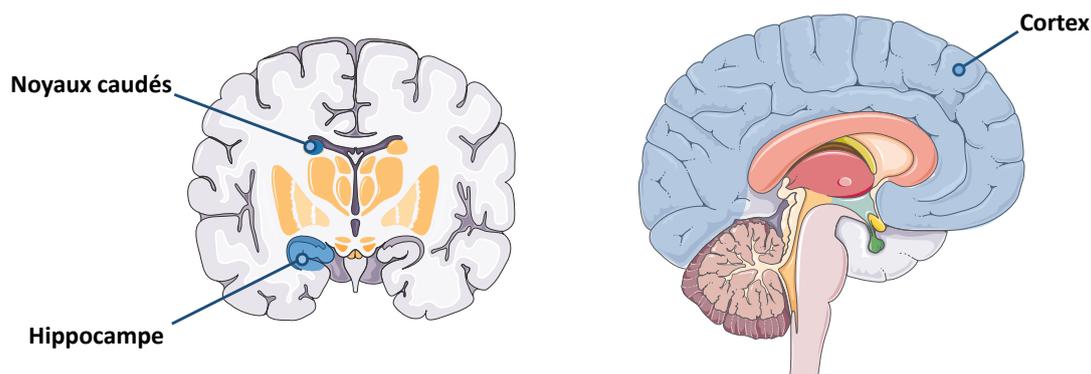


Figure 19: Distribution cérébrale des 5-HT<sub>2A</sub>R

### 3.1.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>2A</sub>R

De nombreux radiotraceurs des 5-HT<sub>2A</sub>R sont décrits dans la littérature. Dans ce manuscrit, nous détaillerons les composés par famille chimique en présentant ceux qui possèdent les meilleurs résultats de radiomarquage.

#### 3.1.2.1 La kétansérine et ses dérivés

Les premiers essais de radiomarquage des 5-HT<sub>2A</sub>R furent réalisés en 1985 à l'aide d'un antagoniste très affiné et sélectif (*in vitro* et *in vivo* chez le rat) : la [<sup>11</sup>C]Kétansérine. Chez l'homme, cette molécule n'a pas permis d'obtenir les résultats escomptés, lié à une métabolisation trop rapide et une fixation non spécifique trop importante. Toutefois, ces premiers essais encourageants ont été le point de départ pour l'étude plus spécifique des 5-HT<sub>1A</sub>R en imagerie TEP *via* le développement d'analogues de la kétansérine (Schéma 7).

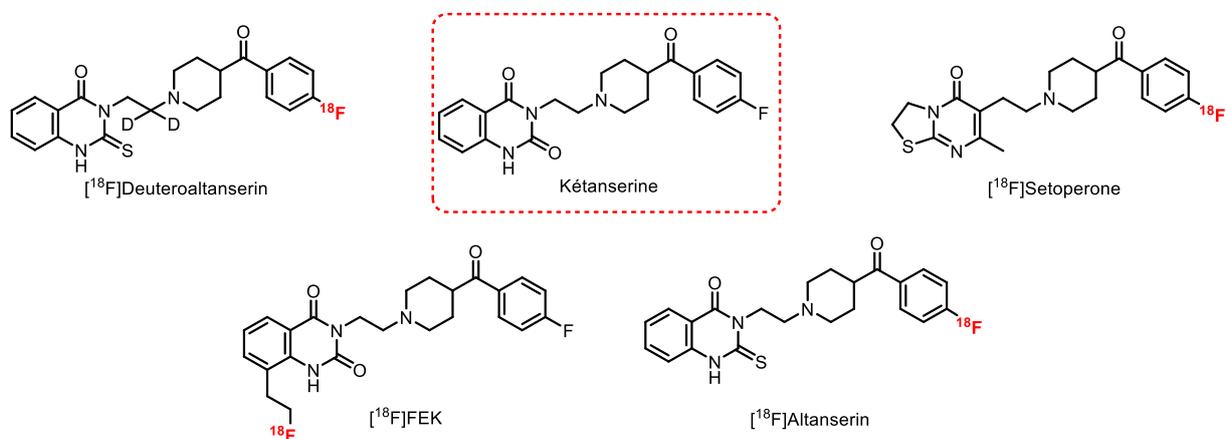


Schéma 7: Pharmacomodulations de la Kétansérine

- [<sup>18</sup>F]Altanserin

[<sup>18</sup>F]Alsanterin est le composé le plus décrit parmi ces dérivés et montre un potentiel intéressant chez l'animal comme chez l'homme. C'est un antagoniste très affiné des 5-HT<sub>2A</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,3 nM) et fut testé préalablement chez le rat en 1991 par Lemaire *et al.*<sup>115</sup> Cette étude permit de distinguer un signal important au niveau du cortex frontal et plus modéré au niveau du striatum. La spécificité du signal fut déterminée par un blocage préalable des récepteurs en présence de ligands affins des 5-HT<sub>2A</sub>R (kétanserin, pipampérone et méthylsergide), des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> (sulpiride, halopéride) ou d'un blocage mixte (spirénone, ritansérine). Par la suite, le [<sup>18</sup>F]Alsanterin fut testé chez des hommes sains volontaires et permit d'estimer une bonne distribution du radioligand malgré la présence d'une fixation non spécifique notamment au niveau du cervelet.<sup>116</sup> Elle correspond probablement à la production de radiométabolites qui ont fait, par ailleurs, l'objet d'études approfondies.<sup>117,118</sup> Une étude plus récente, sur 52 sujets volontaires sains a mis en évidence l'absence de différence significative de fixation du radioligand entre les genres masculin et féminin, une diminution significative des 5-HT<sub>2A</sub>R chez les personnes âgées et chez les patients présentant un IMC élevé.<sup>119</sup> Ainsi, le [<sup>18</sup>F]Alsanterin devint un élément clé dans la détermination de la densité des 5-HT<sub>2A</sub>R chez des sujets présentant divers troubles issus du SNC comme l'anorexie, la schizophrénie, les troubles obsessionnels compulsifs, la dépression et dans la maladie d'Alzheimer.<sup>120,121,122,123,124</sup>

Au regard de l'ensemble de ces caractéristiques, de nombreuses pharmacomodulations de [<sup>18</sup>F]Alsanterin furent envisagées dans le but d'augmenter la résolution de l'imagerie TEP, en limitant la fixation non spécifique et en diminuant la production de métabolites radioactifs lipophiles.

- [<sup>18</sup>F]Setoperone

Tout comme le [<sup>18</sup>F]Alsanterin, le [<sup>18</sup>F]Setoperone est un des radioligands de référence des 5-HT<sub>2A</sub>R. C'est un antagoniste très affiné de ces récepteurs (K<sub>i</sub> = 0,2 nM) qui possède une spécificité relative puisque chez le babouin, il marque aussi les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> présents au niveau du striatum (tests réalisés en présence d'un antagoniste sélectif des 5-HT<sub>2A</sub>R et mixte 5-HT<sub>2A</sub>R et D<sub>2</sub>).<sup>125</sup> Malgré cela, il fut utilisé régulièrement comme radiotraceur

des 5-HT<sub>2A</sub>R en imagerie PET notamment chez des sujets sains ou présentant diverses pathologies comme la dépression, la migraine ou la maladie d'Alzheimer (Tableau 1).

Pathologie	Observations	Références
Absence	Diminution significative des 5-HT <sub>2A</sub> R dans le cortex frontal en corrélation avec l'âge	Blin <i>et al.</i> <sup>126</sup>
Dépression	Absence d'augmentation significative des 5-HT <sub>2A</sub> R dans le cortex préfrontal en l'absence de traitement	Meyer <i>et al.</i> <sup>127</sup>
	Augmentation significative mais modérée des 5-HT <sub>2A</sub> R dans le cortex préfrontal de patients traités à la fluoxétine et à la fluvoxamine	Massou <i>et al.</i> <sup>128</sup>
Migraine	Absence de différence significative avec le groupe témoin	Chabriat <i>et al.</i> <sup>129</sup>
MA	Diminution significative des 5-HT <sub>2A</sub> R au niveau du cortex frontal et temporal chez les sujets atteints par MA	Blin <i>et al.</i> <sup>130</sup>

Tableau 1 : Observations au cours d'études utilisant [<sup>18</sup>F]Setoperone

Actuellement, ce radiotracer n'est plus utilisé principalement suite au développement du [<sup>18</sup>F]Alsanterin.

- [<sup>18</sup>F]FEK

Le [<sup>18</sup>F]FEK ou [<sup>18</sup>F]Fluoroethylketanserine est un analogue fluoré de la kétanserine. En 1991, Il fut testé par Moerlein *et al.* et montra un radiomarquage spécifique du cortex frontal chez le babouin. Malgré cela, aucune étude complémentaire ne fut réalisée chez l'homme.

- [<sup>18</sup>F]Deuteroaltanserine

La production de radiométabolites lipophiles constitue, à ce jour, le plus gros inconvénient dans l'utilisation du [<sup>18</sup>F]Altanserine comme radiotracer des 5-HT<sub>2A</sub>R. Afin de lutter contre ce phénomène et diminuer sa métabolisation, un analogue deutéré fut envisagé : le [<sup>18</sup>F]Deuteroaltanserine. L'objectif principal était de conserver les propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques tout en retardant l'action des enzymes par insertion d'un isotope de l'hydrogène : le deutérium. Dans un premier temps, une étude fut réalisée chez le babouin et n'a pas permis d'observer de différence significative entre les deux radioligands (ni sur le radiomarquage, ni sur la métabolisation).<sup>131</sup> Par la suite, elle fut transposée chez l'homme sain et permit d'observer une bonne distribution du radiotracer ainsi qu'une diminution modeste de la production de radiométabolites dans le plasma.<sup>132,133</sup> En 2009, Santhosh *et al.* réalisa une étude sur neuf sujets atteints par la MA et permis d'en conclure à une diminution significative de fixation du radiotracer sur les 5-HT<sub>2A</sub>R principalement au niveau du cortex cingulaire

antérieur, frontal, médial, pariétal et temporal.<sup>134</sup> Malgré ces résultats prometteurs, aucune étude ne fait référence au [<sup>18</sup>F]Deuteroaltanserin dans la période 2010-2020.

### 3.1.2.2 Le [<sup>11</sup>C]MDL100907 et ses dérivés

- [<sup>11</sup>C]MDL100907

Le [<sup>11</sup>C]MDL100907 (ou [<sup>11</sup>C]MDL100,907), nommé plus récemment [<sup>11</sup>C]Volinanserin, est un antagoniste très sélectif et affin des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,2 nM).<sup>135</sup> Ses propriétés pharmacocinétiques intéressantes comme sa lipophilie (logP = 2,7) en font un radiotraceur de référence dans l'étude de la distribution de ces récepteurs. Ainsi, il fut utilisé chez l'animal (rat et singe) par l'intermédiaire de son homologue tritié [<sup>3</sup>H]MDL100907 et permit de confirmer sa forte spécificité rendant possible la visualisation, quantification et caractérisation directe de ces récepteurs par autoradiographie.<sup>136,137</sup> Les recherches sur le singe ont été étendues au [<sup>11</sup>C]MDL100907 par Lundkvist *et al.* et ont permis d'observer un marquage spécifique du cortex frontal, temporal et visuel par méthode compétitive avec la kétansérine.<sup>138</sup> Ces observations furent confirmées sur l'homme sain (3 sujets volontaires) par Ito *et al.* en 1998. Il observa un marquage spécifique de néocortex (cortex occipital, frontal et temporal) avec un marquage non spécifique modéré notamment au niveau du cervelet.<sup>139</sup> Plus récemment (2012), une étude comparative sur un grande cohorte de volontaires sains permit de consolider l'intérêt pour le [<sup>11</sup>C]MDL100907 puisqu'en plus d'obtenir une bonne répartition de marquage des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>R, il permit d'observer un déclin de cette population de récepteurs avec l'âge. De plus, les analyses effectuées ont mis en évidence une métabolisation lente du radiotraceur limitant la présence de radiométabolites, principal inconvénient rencontré avec les dérivés de la Kétansérine.<sup>140</sup> Le [<sup>11</sup>C]MDL100907 fut utilisé à de nombreuses reprises chez l'homme et l'animal dans le but d'observer l'influence des 5-HT<sub>2A</sub>R dans diverses pathologies comme la dépression, la maladie d'Huntington, le syndrome d'Asperger ainsi que dans les troubles obsessionnels compulsifs.<sup>141,142,143</sup>

Le [<sup>11</sup>C]MDL100907 représente un radiotraceur de référence pour l'étude des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>R dont l'intérêt ne cesse de s'étendre *via* le développement d'analogues fluorés (Schéma 8).

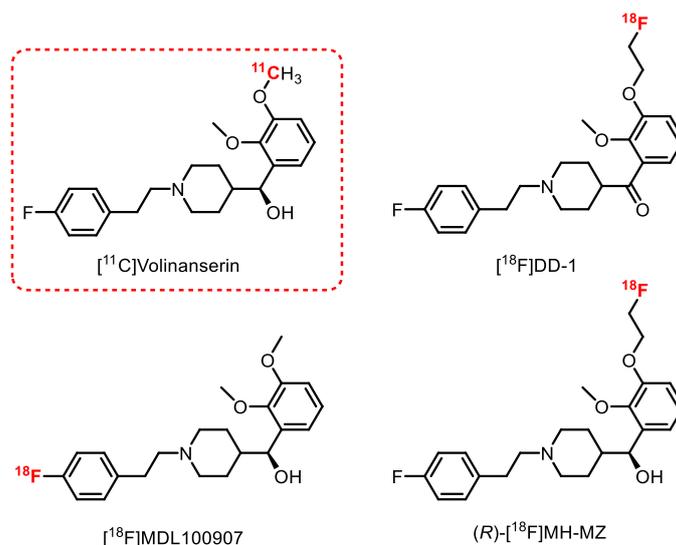


Schéma 8 : Pharmacomodulations du  $[^{11}\text{C}]\text{MDL100907}$

- $[^{18}\text{F}]\text{MDL100907}$

Le  $[^{18}\text{F}]\text{MDL100907}$  ou  $(R)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{MDL100907}$  est l'analogue fluoré du  $[^{11}\text{C}]\text{MDL100907}$  et fut envisagé principalement pour l'intérêt représenté par le long  $t_{1/2}$  du fluor-18 comparativement à celui du carbone-11. Peu de publications font référence à ce radiotraceur principalement en raison de la difficulté d'obtention du produit radiomarqué et par la probable présence d'un radiométabolite lipophile absent avec le  $[^{11}\text{C}]\text{MDL100907}$ .<sup>144</sup> En 2014, une étude réalisée par Ren *et al.* identifia une nouvelle méthode d'obtention du radiotraceur utilisant une stratégie de fluoration oxydative au Nickel. Chez le primate non humain, ils comparèrent les résultats de binding obtenus et en conclurent à une supériorité de l'analogue fluoré.<sup>145</sup>

- $(R)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{MH-MZ}$

Le  $[^{18}\text{F}]\text{MH-MZ}$  est un analogue éthylfluoré du  $[^{11}\text{C}]\text{MDL100907}$  qui présente une très bonne affinité et spécificité pour les  $5\text{-HT}_{2\text{A}}\text{R}$  ( $K_i = 0,72 \text{ nM}$ ). Chez le rat, l'énantiomère  $(R)\text{-}[^{18}\text{F}]\text{MH-MZ}$  présente les meilleurs résultats de radiomarquage probablement lié à la différence d'affinité avec le mélange racémique ( $K_i = 3,0 \text{ nM}$ ).<sup>146,147</sup> L'étude comparative entre le  $[^{18}\text{F}]\text{MH-MZ}$  et le  $[^{18}\text{F}]\text{Altanserin}$  a mis en évidence un marquage plus spécifique des zones riches en  $5\text{-HT}_{2\text{A}}\text{R}$  par le  $[^{18}\text{F}]\text{MH-MZ}$ . De plus, elle révéla un faible taux de radiométabolites dans les extraits de cortex comparativement aux taux plasmatiques confirmant ainsi que ces derniers ne peuvent pas passer la BHE.<sup>148</sup> Malgré ces résultats encourageants, aucune publication ne fait référence d'une utilisation de ce radiotraceur chez l'homme.

Le [<sup>18</sup>F]DD-1 ne sera pas développé dans ce manuscrit car il présente une affinité bien moindre pour les 5-HT<sub>2A</sub>R (K<sub>i</sub> = 3,23 nM) et un radiomarquage peu spécifique.<sup>147</sup>

### 3.1.2.3 Le [<sup>11</sup>C]CIMBI et ses dérivés

La grande majorité des radiotraceurs synthétisés pour radiomarquer les 5-HT<sub>2A</sub>R sont des antagonistes de ces récepteurs. Toutefois, le développement d'une série de composés agonistes constitue un intérêt majeur puisqu'il permettrait de détecter principalement les récepteurs fonctionnels impliqués dans diverses pathologies cérébrales. C'est dans ce contexte que fut synthétisé le [<sup>11</sup>C]CIMBI, nommé aussi [<sup>11</sup>C]CIMBI-5. En 2010, Ettrup *et al.* réalisèrent les premières études sur ce composé qui ont révélé qu'il s'agissait bien d'un agoniste 5-HT<sub>2A</sub> avec une bonne affinité et une spécificité modérée pour ces récepteurs (K<sub>i5-HT<sub>2A</sub></sub> = 2,2 nM, K<sub>i5-HT<sub>2B</sub></sub> = 2,3 nM, K<sub>i5-HT<sub>2C</sub></sub> = 7,0 nM).<sup>149</sup> L'étude *ex vivo* effectuée sur des cerveaux de rats montra une assimilation du radiotraceur principalement au niveau du cortex frontal équivalente à celle obtenue avec le [<sup>18</sup>F]Altanserin. Cette fixation est spécifique au 5-HT<sub>2A</sub>R, prouvée par un déplacement significatif du radiotraceur en présence de kétansérine. *In vivo* (porc), l'imagerie révéla une absorption corticale importante ainsi qu'une absorption plus modérée dans les régions thalamiques et striatales permettant de conclure à l'intérêt de son utilisation chez l'homme. En 2019, une étude réalisa des tests complémentaires sur des primates non humains (2 babouins et 2 singes vervets) et observa un radiomarquage en corrélation avec ceux obtenus précédemment, avec une intensité moindre comparativement au [<sup>11</sup>C]MDL100907.<sup>150</sup> De nombreux dérivés du [<sup>11</sup>C]CIMBI furent synthétisés et testés avec des résultats de radiomarquage très variables (Schéma 9).<sup>151</sup> Dans ce manuscrit, nous concentrerons principalement notre attention sur le [<sup>11</sup>C]CIMBI-36 et le [<sup>18</sup>F]FECIMBI.

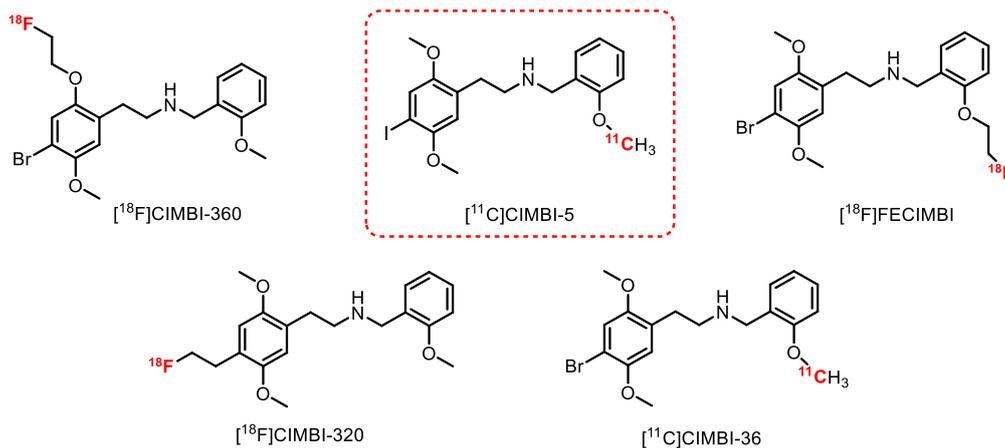


Schéma 9: Pharmacomodulations du  $[^{11}\text{C}]\text{CIMBI-5}$

- $[^{11}\text{C}]\text{CIMBI-36}$

Le  $[^{11}\text{C}]\text{CIMBI-36}$  est l'analogue bromé du  $[^{11}\text{C}]\text{CIMBI}$  qui fut sélectionné, parmi un grand nombre de composés synthétisés, pour sa forte affinité et spécificité vis-à-vis des 5-HT<sub>2A</sub>R (K<sub>i</sub> = 1,01 nM) et pour son intense radiomarquage du cortex cérébral chez le porc.<sup>151</sup> En 2014, il fut appliqué sur une cohorte de 29 sujets sains volontaires et montra une bonne distribution du radiotraceur notamment au niveau du néocortex et du cortex sensitif et plus précisément dans le cortex temporal et occipital. L'étude suggère une rapide métabolisation du  $[^{11}\text{C}]\text{CIMBI-36}$  dans le plasma avec une diminution de 50% de ce dernier, 10 minutes après l'injection. Ce radiométabolite ne fut pas retrouvé en quantité significative dans les tissus cérébraux de porc mais fit l'objet d'une recherche complémentaire ayant pour but de l'identifier.<sup>152,153</sup> Enfin, en présence de Kétansérine, le radiomarquage était significativement diminué au niveau du néocortex confirmant la sélectivité de fixation sur les 5-HT<sub>2A</sub>R (absence de diminution au niveau du cervelet car fixation non spécifique). Des études complémentaires ont été réalisées sur l'homme et l'animal avec pour objectif d'observer les modifications induites par l'administration de substances interagissant avec le système sérotoninergique.<sup>154,155,156</sup> L'étude sur le porc et le singe révéla une diminution de fixation du  $[^{11}\text{C}]\text{CIMBI-36}$  (46%) en présence d'une augmentation significative en 5-HT. Elles furent récemment étendues chez l'homme et ont permis d'apprécier une diminution de radioémission des zones riches en 5-HT<sub>2A</sub>R en présence de D-amphétamine permettant d'en déduire l'intérêt de ce radiotraceur comme potentiel nouvel outil d'évaluation de neuropathologies comme la dépression.<sup>157</sup> Enfin, l'étude de 2016 de Ettrup *et al.* révéla une probable fixation aux 5-HT<sub>2C</sub>R détectée par

un radiomarquage de l'hippocampe et du plexus choroïde supérieur à celui obtenu en présence de [<sup>18</sup>F]Altanserin.<sup>158</sup>

- [<sup>18</sup>F]FECIMBI

Le [<sup>18</sup>F]FECIMBI est l'analogue éthylfluoré du [<sup>11</sup>C]CIMBI-36 et présente des propriétés intéressantes puisqu'il s'agit d'un agoniste 5-HT<sub>2A</sub>R (K<sub>i</sub> = 1 nM) et 5-HT<sub>2C</sub>R (K<sub>i</sub> = 1,7 nM) mixte. En 2015, il fut synthétisé par Prabhakaran *et al.* et permit d'observer un radiomarquage du cortex temporal, de l'hippocampe et du plexus choroïdien (zone riche en 5-HT<sub>2C</sub>R) par autoradiographie.<sup>159</sup> En 2017, une étude complémentaire sur le singe montra une absorption cérébrale et un volume de distribution insuffisants pour le développement d'un outil de quantification *in vivo*.<sup>160</sup>

#### 3.1.2.4 Radiotraceurs divers utilisés en imagerie TEMP

Au cours des dernières décennies, de nombreux radiotraceurs affins des 5-HT<sub>2A</sub>R utilisables en imagerie TEMP ont été synthétisés (Figure 20). Toutefois, en raison d'une sélectivité modérée, de la présence de radiométabolites interférant avec l'imagerie et la présence d'un signal trop faible, très peu d'entre eux sont utilisés actuellement pour quantifier les 5-HT<sub>2A</sub>R chez l'homme.

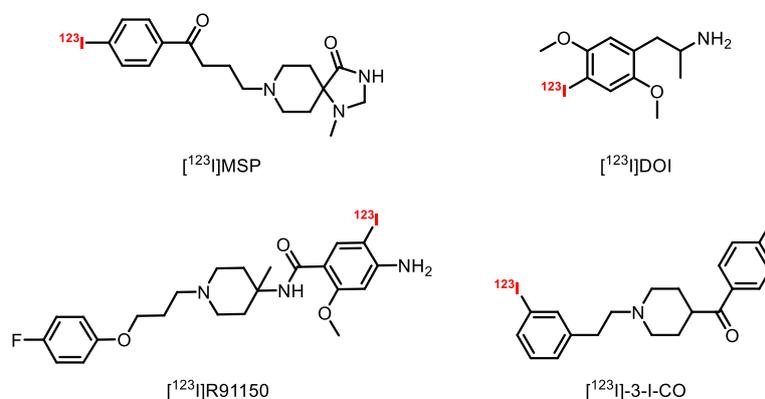


Figure 20: Radiotraceurs des 5-HT<sub>2A</sub>R décrits en imagerie TEMP

- [<sup>123</sup>I]DOI

Découvert dans les années 70, le [<sup>123</sup>I]DOI est un agoniste mixte des 5-HT<sub>2A</sub>R et 5-HT<sub>2C</sub>R qui permit de faire les premières explorations scintigraphiques du cerveau avant même l'émergence des techniques d'imagerie TEMP et TEP.<sup>161</sup> Il fut préalablement utilisé sous sa forme racémique notamment chez le rat ( $K_i = 2,8$  nM).<sup>162</sup> En 1989, Nazarali *et al.* publia une étude comparative mettant en exergue l'intérêt du (*R*)-[<sup>125</sup>I]DOI ( $K_d = 1,2$  nM) sur son énantiomère : le (*S*)-[<sup>125</sup>I]DOI ( $K_d = 2,1$  nM).<sup>163</sup> Enfin, les résultats obtenus sur le babouin n'ont pas conclu favorablement quant à son utilisation comme radiotracer spécifique des 5-HT<sub>2A</sub>R et 5-HT<sub>2C</sub>.<sup>164</sup>

- [<sup>123</sup>I]R91150

Le [<sup>123</sup>I]R91150, nommé aussi [<sup>123</sup>I]-R91150, [<sup>123</sup>I]-5-I-R91150 ou [<sup>123</sup>I]-R93274, est le radiotracer le plus populaire utilisé pour quantifier et caractériser les 5-HT<sub>2A</sub>R par imagerie TEMP. Il s'agit d'un antagoniste très affin ( $K_d = 0,12$  nM) et sélectif des 5-HT<sub>2A</sub>R qui montra rapidement son efficacité avec un radiomarquage très prononcé du cortex frontal (CF) comparativement à celui présent au niveau du cervelet (CER) (non spécifique) avec un ratio FC/CER > 10 chez le rat (*in vivo*).<sup>165</sup> En 1997, Abi-Dargham *et al.* publièrent la première étude préclinique complète réalisée sur le babouin et observèrent un radiomarquage spécifique du cortex occipital et temporal (réversible en présence de kétansérine) avec un ratio FC/CER (1,5) bien inférieur à celui déterminé précédemment. L'étude du plasma révéla une métabolisation rapide du [<sup>123</sup>I]R91150 (75% métabolisé 3h après l'injection) avec la présence d'une fraction métabolique moins lipophile ne passant pas la BHE.<sup>166</sup> Ces observations furent confirmées par des études réalisées sur des sujets sains volontaires ne remettant pas en cause l'utilité de ce radiotracer pour la quantification et la caractérisation des 5-HT<sub>2A</sub>R cérébraux.<sup>167,168</sup> En 1998, il fut testé sur une plus grande cohorte de sujets sains volontaires (13 femmes et 13 hommes) et confirma les résultats obtenus avec le [<sup>18</sup>F]Altansérin c'est-à-dire l'absence de différence significative entre les genres (masculin/féminin) et la diminution significative des 5-HT<sub>2A</sub>R avec le vieillissement.<sup>169</sup> Durant les deux dernières décennies, le [<sup>123</sup>I]R91150 fut utilisé à de nombreuses reprises pour étudier diverses neuropathologies comme la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson ou la schizophrénie.<sup>170,171,172</sup> Il devint une référence pour évaluer la distribution et la quantification des 5-HT<sub>2A</sub>R chez des sujets (homme et animal) présentant des désordres neuropsychiatriques (avec ou sans traitement) comme la dépression, l'anxiété,

l'anorexie ou ayant des comportements suicidaires.<sup>173,174,175,176,177,178,179</sup> En 2009, un analogue fluoré, utilisable en imagerie TEP, fut synthétisé : le [<sup>18</sup>F]R91150. Malgré des résultats encourageants, la difficulté d'obtention du radiotracer n'encouragea pas son développement pour des études complémentaires.<sup>180</sup>

- [<sup>123</sup>I]MSP

Le [<sup>123</sup>I]MSP est un dérivé iodé de la Spiperone, un antipsychotique atypique appartenant à la famille des butyrophénones utilisé comme traitement de la schizophrénie. L'intérêt des pharmacomodulations résidait principalement à conserver l'affinité pour les 5-HT<sub>2A</sub>R tout en diminuant celle des récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> et D<sub>3</sub>. L'étude réalisée sur ce composé d'intérêt a permis de confirmer la forte affinité et sélectivité pour les 5-HT<sub>2A</sub>R avec une répartition de radiomarquage en corrélation avec celles obtenues avec les radiotraceurs de référence (marquage intense du cortex frontal des souris).<sup>181</sup> Malgré des résultats prometteurs, aucune étude récente ne fait référence au [<sup>123</sup>I]MSP.

- [<sup>123</sup>I]-3-I-CO

Le [<sup>123</sup>I]-3-I-CO ou [<sup>123</sup>I]-(4-fluorophenyl)[1-(3-iodophenethyl)piperidin-4-yl]methanone est un antagoniste très affin (K<sub>i</sub> = 0,51 nM) et sélectif des 5-HT<sub>2A</sub>R qui fut développé par Fu *et al.* en 2002 (ligand froid).<sup>182</sup> En 2008, une étude sur le rongeur montra une bonne répartition du radiotracer avec une intensité de signal modérée et peu spécifique. De plus, le [<sup>123</sup>I]-3-I-CO était la cible de mécanismes d'efflux au niveau de la BHE démontré par une augmentation significative de l'intensité du radiosignal après administration préalable d'un inhibiteur de glycoprotéine-P (P-gp) : la cyclosporine A.<sup>183</sup> Le potentiel de ce radioligand était donc limité pour un développement en clinique et fut simplement abandonné.

Actuellement, il n'existe pas de radioligands affins et sélectifs utilisés couramment en clinique pour quantifier et caractériser les 5-HT<sub>2B</sub>R et les 5-HT<sub>2C</sub>R, c'est pourquoi ils ne seront pas développés dans ce manuscrit. Il est tout de même intéressant de noter un développement récent de nouvelles molécules prometteuses, affines et sélectives des 5-HT<sub>2C</sub>R, marquant spécifiquement le plexus choroïde (aire cérébrale riche en 5-HT<sub>2C</sub>R).<sup>184,185</sup> Ces molécules feront l'objet d'études cliniques prochaines et pourraient valoriser l'intérêt porté pour ces récepteurs *via* l'imagerie TEP et TEMP (Figure 21).

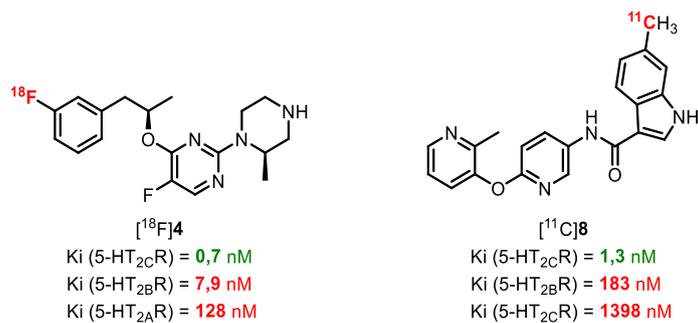


Figure 21: Nouveaux radioligands affins et sélectifs des 5-HT<sub>2c</sub>R

## 4 Les 5-HT<sub>3</sub>R

### 4.1 Description et localisation du 5-HT<sub>3</sub>R

Comme décrit précédemment, les 5-HT<sub>3</sub>R ont un statut particulier au sein de la famille des 5-HTR puisqu'ils sont composés de 5 sous-unités formant un canal cationique à la différence des autres récepteurs qui sont des RCPG. Il existe une grande hétérogénéité de ces récepteurs puisqu'il y a 5 différents types de sous-unités (5-HT<sub>3</sub>A-E) qui peuvent s'assembler différemment et qui sont elles-mêmes modifiées par des variations d'épissages et des modifications post-traductionnelles (glycosylation, phosphorylation). Dans le SNC, ils sont exprimés en forte densité au niveau du noyau du nerf trijumeau, de l'*area postrema* (Chemoreceptor trigger zone (CTZ)) et du noyau du faisceau solitaire. Cette zone du cerveau est particulièrement connue pour son implication dans les phénomènes liés aux vomissements. Ils sont présents en quantité moindre dans l'hippocampe (principalement dans la couche granulaire du gyrus denté), le noyau accumbens, le putamen, le noyau caudé et l'amygdale (Figure 22).<sup>186,32</sup>

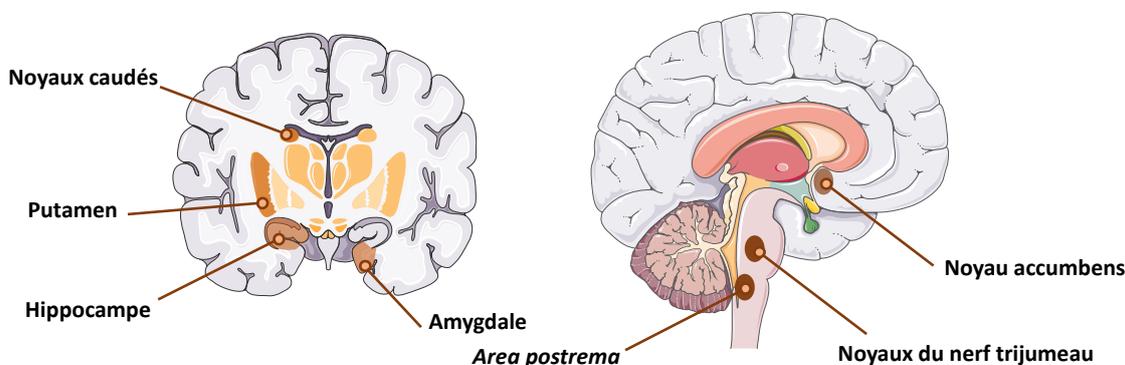


Figure 22: Répartition cérébrale des 5-HT<sub>3</sub>R

Les 5-HT<sub>3</sub>R sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques et désordres neuropsychiatriques comme la schizophrénie, la dépression, les troubles alimentaires, l'anxiété, la douleur, l'autisme, la bipolarité, l'apprentissage et la mémorisation. Ils ont notamment une action pro-émétique et sont devenus la cible de traitements *via* le développement d'une famille de médicaments antagonistes des 5-HT<sub>3</sub>R : les sétrons. Ils sont indiqués et particulièrement efficaces chez les patients présentant des nausées et vomissements aigus induits par l'administration de chimiothérapies cytotoxiques ou radiothérapies pro-émétisantes. Les sétrons sont désormais au centre de l'arsenal thérapeutique utilisé en oncologie confirmant l'intérêt porté pour les 5-HT<sub>3</sub>R.<sup>5</sup>

#### 4.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>3</sub>R

Actuellement, il n'existe aucun radiotracer affiné et sélectif des 5-HT<sub>3</sub>R utilisable chez l'homme. En effet, de nombreux essais ont été réalisés en s'inspirant notamment des composés ayant une action agoniste ou antagoniste vis-à-vis de ces récepteurs. Trois composés de la famille des sétrons ont ainsi été radiomarqués : le [<sup>18</sup>F]Fesetron, le [<sup>11</sup>C]Granisetron et le [<sup>18</sup>F]Fluoropalonosetron (Figure 23).<sup>187,188</sup> Toutefois, aucun d'entre eux n'a permis d'aboutir à un radiotracer efficace. Deux radioligands dérivés du (S)-Zacopride ont été synthétisés pour l'imagerie TEMP : le [<sup>125</sup>I]DAIZAC et le [<sup>125</sup>I]MIZAC. Ces molécules ont montré des résultats *in vitro* encourageants avec une bonne affinité et spécificité pour les 5-HT<sub>3</sub>R (respectivement K<sub>i</sub> = 0,19 nM et 1,52 nM).<sup>189,190</sup> Néanmoins, ils n'ont pas été testés chez l'homme.

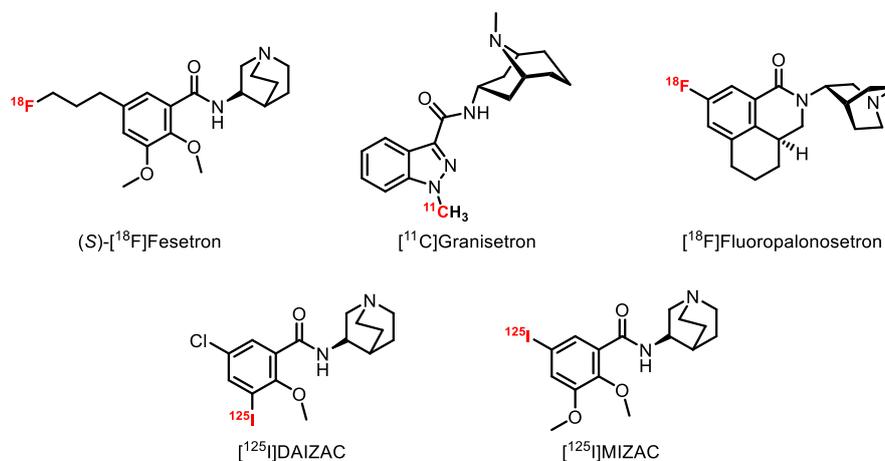


Figure 23: Sétrons radiomarqués et leurs dérivés

D'autres composés, de structures variées, ont fait l'objet d'études et n'ont pas pu aboutir à l'obtention d'un radiotracer principalement lié à des défauts de passage de la BHE ou d'un manque de sélectivité de ces radioligands (Figure 24).<sup>191,192,193,194,195</sup>

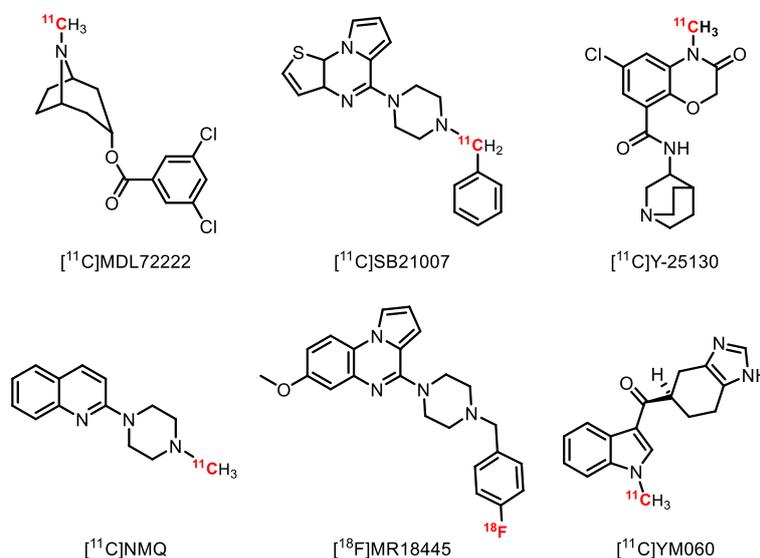


Figure 24: Autres radioligands des 5-HT<sub>3</sub>R décrits dans la littérature

## 5 Les 5-HT<sub>4</sub>R

### 5.1 Description et localisation du 5-HT<sub>4</sub>R

Après une longue période de scepticisme autour de son existence, le 5-HT<sub>4</sub>R fut identifié par Dumuis *et al.* en 1988.<sup>196</sup> Il fut décrit pour la première fois au niveau de l'hippocampe et des colliculis (tubercules quadrijumeaux) comme un récepteur à la sérotonine permettant d'augmenter la production d'AMPC intracellulaire et ne répondant pas aux antagonistes de référence des 5-HT<sub>1/2/3</sub>R. Le tropisétroton (antagoniste 5-HT<sub>3</sub>R) était la seule exception et induisait une réponse bien plus modérée que pour les 5-HT<sub>3</sub>R. A contrario, le métoclopramide, le cisapride et le zacopride furent rapidement identifiés comme de puissants agonistes permettant de faire le lien avec des récepteurs présents dans l'iléon de cochon d'Inde qui n'avaient pas pu être classés jusque-là. En 1995, Gerald *et al.* clonèrent le gène du 5-HT<sub>4</sub>R (chez le rat) et identifièrent deux ADNc de tailles différentes, le premier de 387 résidus nommé 5-HT<sub>4S</sub> (S = short) et le deuxième de 406 résidus nommé 5-HT<sub>4L</sub> (L = long) qui furent par la suite renommés 5-HT<sub>4A</sub> et 5-HT<sub>4B</sub>. Il ne s'agissait que des prémices puisqu'actuellement, 8 isoformes

de ce récepteur ont été identifiées et clonées chez l'homme (5-HT<sub>4a,b,c,d,e,f,g,n</sub>).<sup>197,198</sup> Ils se différencient par des variations d'épissage de l'extrémité C-terminale de la protéine avec des divergences de leurs séquences à partir de la leucine en position 358 (L<sup>358</sup>). La neuvième isoforme, nommée 5-HT<sub>4hb</sub>R, présente une structure identique au 5-HT<sub>4b</sub>R avec une insertion de 14 acides aminés supplémentaires au niveau de la deuxième boucle extracellulaire (e2) (Figure 25).



Figure 25: Variants d'épissage du gène humain des 5-HT<sub>4R</sub><sup>196</sup>

Dans le SNC humain, les 5-HT<sub>4R</sub> sont localisés majoritairement au niveau du système limbique (hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus, noyaux accubens et tubercules olfactifs), des noyaux gris centraux (striatum, putamen et globus pallidus), dans la substance noire et le cortex frontal (Figure 26). De nombreuses techniques ont été utilisées afin de déterminer leurs localisations précises au niveau cellulaire (ARNm, études pharmacologiques et électrophysiologiques). Les observations générales montrent une distribution neuronale avec une expression prédominante dans le compartiment somato-dendritique et dans le corps cellulaire des neurones GABAergique au sein du système nigro-striatal (récepteurs post-synaptiques). Dans le cortex, l'hippocampe et l'amygdale, les 5-HT<sub>4R</sub> sont localisés sur les neurones cholinergiques (stimulation de la libération d'acétylcholine) ainsi que sur les neurones glutamatergiques. Ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions cognitives comme l'apprentissage, la mémorisation ou la plasticité neuronale et jouent un rôle prépondérant dans le développement de certaines pathologies comme la dépression, la maladie d'Alzheimer et l'anorexie.<sup>196</sup>

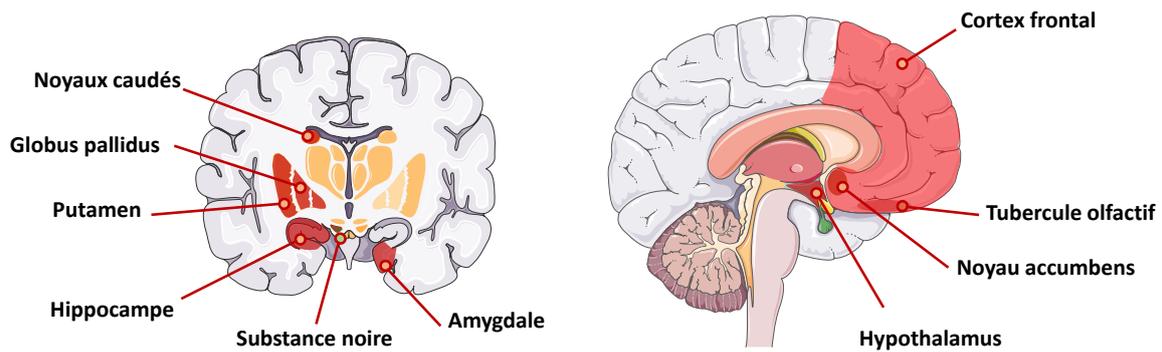


Figure 26: Répartition cérébrale des 5-HT<sub>4</sub>R

Dans le système périphérique, les 5-HT<sub>4</sub>R sont localisés principalement dans les neurones moteurs et les entérocytes du tractus gastro-intestinal, au niveau du tractus urinaire, du cortex surrénalien, du cœur ainsi que dans les poumons. Ces deux dernières décennies, de nombreux agonistes et antagonistes de ces récepteurs furent développés. Le tegaserod (Zelmac<sup>®</sup>) (Figure 27) est un agoniste des 5-HT<sub>4</sub>R qui était prescrit chez les patients présentant le syndrome du côlon irritable et qui a été retiré du marché à cause des effets secondaires cardiaques (allongement du Qt) provoqués par ce dernier. D'autres agonistes en série benzamide sont utilisés notamment pour leurs propriétés anti-émétiques. La molécule la plus couramment utilisée est le métoclopramide (Primpéran<sup>®</sup>) qui est prescrit dans un cadre préventif des nausées et vomissements induits par des chimiothérapies cytotoxiques et les radiothérapies.<sup>5</sup> Actuellement, aucun antagoniste des 5-HT<sub>4</sub>R est commercialisé à des fins médicales toutefois on peut noter l'intérêt porté par le GR113808 et son homologue tritié, le [<sup>3</sup>H]GR113808, qui permet de faire la première détermination de distribution des 5-HT<sub>4</sub>R centraux.<sup>199</sup> Actuellement, ce composé est toujours utilisé comme antagoniste de référence pour déterminer l'affinité *in vitro* pour ces récepteurs *via* des méthodes de déplacement de la radioactivité émise par le tritium (méthode compétitive).

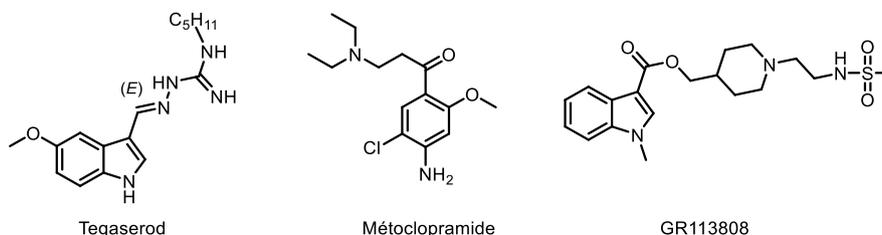


Figure 27: Agoniste et antagonistes des 5-HT<sub>4</sub>R

## 5.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>4</sub>R

Depuis leur découverte en 1989, les 5-HT<sub>4</sub>R ont suscité un intérêt particulier dans le développement d'outils diagnostics utilisables en imagerie TEP et TEMP. De nombreuses familles chimiques ont ainsi été explorées avec des résultats très variables. Dans ce manuscrit, nous allons concentrer notre attention sur une famille de radioligands qui est à la base de l'exploration de ce récepteur s'appuyant sur un motif benzodioxane issu du premier radiotraceur décrit : le [<sup>123</sup>I]SB207710 (Schéma 10).

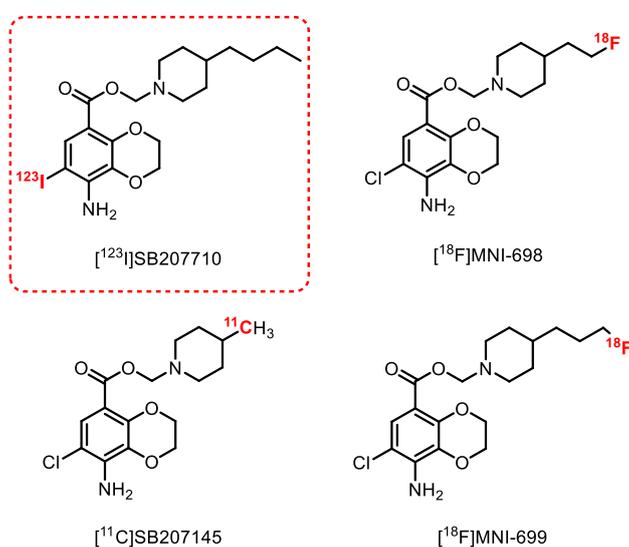


Schéma 10: [<sup>123</sup>I]SB207710 et ses dérivés

- [<sup>123</sup>I]SB207710

Le [<sup>123</sup>I]SB207710 est le premier radiotraceur des 5-HT<sub>4</sub>R utilisable en imagerie TEMP à avoir été synthétisé. En 2003, ce puissant antagoniste fut testé par Pike *et al.* sur le rat et le singe (*in vivo*) et permit d'observer un signal intense et spécifique des régions cérébrales riches en récepteurs (striatum, cortex frontal et cortex temporal). Ce composé offrit une nouvelle perspective de radiodétection des 5-HT<sub>4</sub>R *via* le développement de radiotraceurs utilisables en imagerie TEP et TEMP avec une optimisation du passage de la BHE et de l'intensité d'émission du signal.<sup>200</sup>

- [<sup>11</sup>C]SB207145

Le [<sup>11</sup>C]SB207145 est l'analogue du [<sup>123</sup>I]SB207710 le plus décrit pour caractériser et quantifier les 5-HT<sub>4</sub>R centraux en imagerie TEP. Cet antagoniste puissant (K<sub>i</sub> = 0,3 nM) fut testé, pour la première fois en 2009, chez le cochon nain et sur une petite cohorte de sujets sains volontaires (3 hommes et 3 femmes) permettant de mettre en évidence un radiomarquage spécifique des zones riches en 5-HT<sub>4</sub>R (striatum, hippocampe, cortex frontal).<sup>201,202</sup> De plus, cette étude révéla une métabolisation intense du [<sup>11</sup>C]SB207145 pouvant être responsable d'une accumulation de radiométabolites dans le cerveau ne remettant pas en cause son utilisation. En 2010, Marner *et al.* réalisèrent une étude complémentaire sur 16 sujets sains et confirmèrent la répartition des récepteurs observés précédemment. Ils complétèrent ces résultats en indiquant une diminution des 5-HT<sub>4</sub>R avec l'âge et l'absence de différence significative entre les genres masculin et féminin.<sup>203</sup> En 2011, Madsen *et al.* se penchèrent plus précisément sur ces deux derniers points (cohorte de 30 sujets sains volontaires) et conclurent à une diminution significative (19% inférieur) du radiomarquage de l'amygdale chez les femmes par rapport aux hommes pouvant expliquer la prévalence plus importante de la maladie d'Alzheimer et des troubles affectifs dans cette population.<sup>204</sup> La même équipe observa une corrélation positive entre les 5-HT<sub>4</sub>R et le développement de plaque Aβ chez des patients atteints par la MA.<sup>205</sup>

En 2014, Haahr *et al.* démontrèrent l'intérêt du [<sup>11</sup>C]SB207145 comme biomarqueur du tonus extracellulaire en 5-HT par l'exploration des fluctuations des 5-HT<sub>4</sub>R centraux avec de possibles applications cliniques comme outil d'évaluation thérapeutique.<sup>206</sup> Depuis 2015, il fut utilisé à plusieurs reprises en condition physiologique normale (influence des taux hormonaux en testostérone et cortisol) ainsi que chez des patients atteints de migraines.<sup>207,208,209</sup>

- [<sup>18</sup>F]MNI-698 et [<sup>18</sup>F]MNI-699

Le [<sup>18</sup>F]MNI-698 et 699 sont respectivement des analogues éthyl et propylfluoré du [<sup>123</sup>I]SB207710 qui possèdent de très fortes affinités pour les 5-HT<sub>4</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,2 et 0,07 nM). En 2013, ces antagonistes furent testés sur le singe (*in vivo*) et permirent d'apprécier un radiomarquage des régions cérébrales d'intérêt en corrélation avec celles obtenues avec les radiotraceurs de référence (striatum, putamen, noyaux caudés, globus pallidus, putamen, hippocampe et substance noire).<sup>210</sup> Des études additionnelles, avec le [<sup>18</sup>F]MNI-698, ont

permis d'apprécier un passage satisfaisant de la BHE malgré une métabolisation rapide du composé ne remettant pas en cause son intérêt pour des études sur l'homme.<sup>211,212</sup> Malgré cela, aucune publication récente ne fait référence à l'utilisation de ces radioligands chez l'homme.

Enfin, des radioligands en série azaphénanthridine et diazaphénanthridine ont été développés ces dernières années.<sup>213,214</sup> Les travaux de Fresneau *et al.* ont permis de mettre en évidence un intérêt particulier pour ces séries avec le développement de composés affins des 5-HT<sub>4</sub>R notamment le [<sup>125</sup>I]MR26132 ([<sup>125</sup>I]14 dans la publication) qui révéla un marquage des zones riches en récepteurs avec toutefois une spécificité limitée probablement liée à la forte lipophilie (logD = 3,47) de ce dernier (Figure 28).<sup>215</sup>

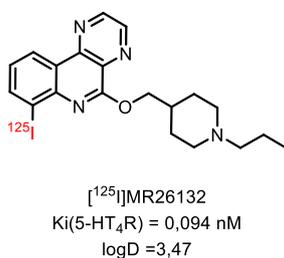


Figure 28: Radioligand affiné des 5-HT<sub>4</sub>R en série diazaphénanthridine

## 6 Les 5-HT<sub>5</sub>R

Actuellement, aucun radiotracteur et ligand froid affiné et sélectif des 5-HT<sub>5</sub>R n'est décrit dans la littérature, c'est pourquoi ces récepteurs ne seront pas développés dans ce manuscrit.

## 7 Les 5-HT<sub>6</sub>R

### 7.1 Description et localisation du 5-HT<sub>6</sub>R

Le 5-HT<sub>6</sub>R a été découvert et cloné pour la première fois en 1993 grâce au développement de nouvelles techniques innovantes en biologie moléculaire comme la PCR (Polymerase Chain Reaction). La protéine humaine est composée de 440 acides aminés (438 chez le rat), codée par le gène htr6 du chromosome 1 pouvant être à l'origine d'un épissage alternatif donnant une protéine tronquée non fonctionnelle. Il s'agit d'un RCPG, (protéine Gs) qui est présent

exclusivement dans le SNC des mammifères avec une expression prédominante au niveau du striatum, du noyau accumbens et du tubercule olfactif. Ils sont retrouvés en quantité plus modérée dans l'hippocampe (CA<sub>1</sub> et CA<sub>2</sub>), le thalamus, la substance noire ainsi que dans le cortex frontal et pariétal (Figure 29). Au niveau cellulaire, les 5-HT<sub>6</sub>R sont des hétérorécepteurs postsynaptiques retrouvés dans les régions somato-dendritiques du système GABAergique et cholinergique. Leur forte expression dans les zones corticales du cerveau explique leur rôle dans les processus cognitifs notamment dans les phénomènes de mémorisation et d'apprentissage mais aussi dans les troubles affectifs, la dépression, l'anxiété ainsi que dans l'obésité.

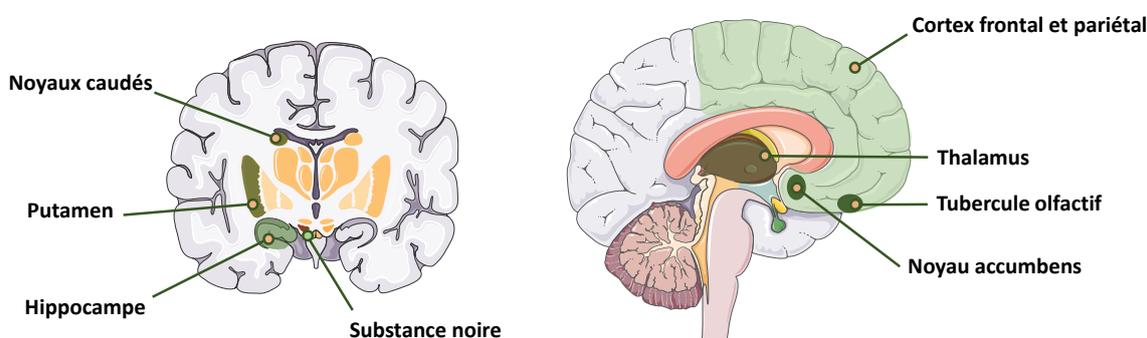


Figure 29: Répartition cérébrale des 5-HT<sub>6</sub>R

## 7.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>6</sub>R

Plusieurs radioligands affins vis-à-vis des 5-HT<sub>6</sub>R sont décrits dans la littérature toutefois très peu d'entre eux ont un réel potentiel dans l'étude de ces récepteurs *in vivo*. Dans ce manuscrit, nous concentrerons notre attention sur deux radiotraceurs d'intérêt, le [<sup>11</sup>C]GSK215083 et le [<sup>18</sup>F]5FNQ1P. Ces deux composés possèdent des structures très proches (structure quinoléinique) et font l'objet de nombreuses investigations.

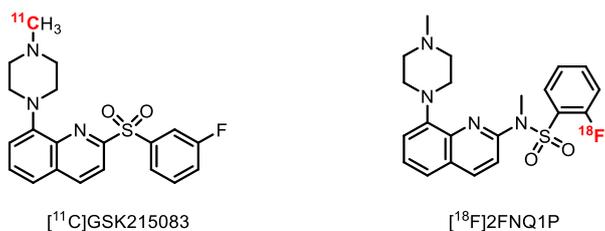


Schéma 11: radioligands des 5-HT<sub>6</sub>R décrits dans la littérature

- [<sup>11</sup>C]GSK215083

Le [<sup>11</sup>C]GSK215083 ou 3-benzenesulfonyl-8-piperazine-1-yl-quinoline est un des premiers radiotraceur des 5-HT<sub>6</sub>R à avoir été synthétisé. Les analyses *in vitro* ont permis d'apprécier sa forte affinité pour les 5-HT<sub>6</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,16 nM) avec une spécificité relative puisque ces derniers sont très affins vis-à-vis des 5-HT<sub>2A</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,79 nM). En 2012, Parker *et al.* publia une étude déterminante utilisant le [<sup>11</sup>C]GSK215083 pour l'évaluation *in vivo* des 5-HT<sub>6</sub>R sur le cochon, des primates non humains (*Papio anubis*) et chez l'homme ( 4 sujets sains volontaires).<sup>216</sup> Cet article révéla un marquage intense du striatum (putamen et noyau caudé) et du cortex frontal en corrélation avec les observations réalisées par autoradiographie sur le rat. Ces résultats sont soumis à une certaine méfiance puisque le [<sup>11</sup>C]GSK215083 est antagoniste mixte des 5-HT<sub>6</sub>R et 5-HT<sub>2A</sub>R. Malgré cela, les données récoltées dans le striatum (densité des 5-HT<sub>2A</sub>R = 128,5 fmol/ mg de protéine + K<sub>i</sub> = 0,79 nM) révèlent un marquage probablement spécifique qui permet de conclure favorablement à son utilisation comme radiotraceur des 5-HT<sub>6</sub>R pour des analyses ultérieures. En 2012 et 2018, deux études complémentaires ont été réalisées sur l'homme et permirent d'apprécier une bonne biodistribution du radiotraceur ainsi qu'une diminution significative des 5-HT<sub>6</sub>R liée à l'âge.<sup>217,218</sup> Enfin, le [<sup>11</sup>C]GSK215083 fut utilisé pour son action mixte chez des patients atteints par la maladie d'Alzheimer et de schizophrénie.<sup>219,220</sup>

- [<sup>18</sup>F]2FNQ1P

Le [<sup>18</sup>F]2FNQ1P est un analogue du [<sup>11</sup>C]GSK215083 qui suscita un intérêt particulier pour sa forte affinité et sélectivité pour les 5-HT<sub>6</sub>R (K<sub>i</sub> = 0,9 nM ; K<sub>i</sub>(5-HT<sub>2A</sub>R) > 1μM).<sup>221</sup> Les données préliminaires obtenues par autoradiographie, sur coupes de cerveau de rat, ont permis d'observer un radiomarquage en corrélation avec la distribution connue de ces récepteurs. De plus, la sélectivité fut appréciée par une technique compétitive utilisant un antagoniste de référence (SB258585). En 2014, une étude préclinique (*in vivo*) fut entreprise sur le rat, le chat et le macaque. Elle confirma l'intérêt du [<sup>18</sup>F]2FNQ1P avec un radiomarquage intense du striatum de macaque comparativement au cervelet (marquage non spécifique).<sup>222</sup> Ils appuyèrent ces résultats par des recherches menées en 2017 sur 5 macaques (*Macaca fascicularis*) mettant en évidence une bonne reproductibilité des valeurs de radioactivité collectées.<sup>223</sup> Enfin, l'étude publiée en 2020 révéla la très bonne stabilité du [<sup>18</sup>F]2FNQ1P (métabolisation < 12% dans le cerveau à 40 min) et donna les premières perspectives très

encourageantes chez l'homme (*post-mortem*) avec un radiomarquage spécifique du putamen, du noyau caudé et du cortex cingulaire.<sup>224</sup> Des études cliniques seront probablement menées ces prochaines années.

## 8 Les 5-HT<sub>7</sub>R

### 8.1 Description et localisation du 5-HT<sub>7</sub>R

En 1993, le 5-HT<sub>7</sub>R a été cloné et découvert indépendamment par plusieurs équipes scientifiques sur différentes espèces dont la souris, le rat et l'homme. Chez ce dernier, la protéine est codée par le gène HTR7 situé sur le bras long du chromosome 10 (10q23.31) comprenant 3 introns impliqués dans des phénomènes d'épissages alternatifs. L'épissage de l'intron 2 et 3 est responsable de l'existence de 3 isoformes distincts 5-HT<sub>7A</sub>, 5-HT<sub>7B</sub> et 5-HT<sub>7D</sub> ne présentant pas de différence pharmacologique. C'est pourquoi ils ne seront pas abordés indépendamment dans ce manuscrit. Les 5-HT<sub>7</sub>R sont des RCPG (couplés à une protéine Gs) qui vont diffuser l'influx nerveux *via* l'activation de l'adénylate cyclase et la production du messenger secondaire : l'AMPc (comme décrit précédemment). Dans le SNC, les 5-HT<sub>7</sub>R sont localisés principalement dans le thalamus, l'hypothalamus, le cortex cérébral, l'hippocampe, l'amygdale et le raphé dorsal (Figure 30). Ils sont impliqués dans les phénomènes d'apprentissage, de mémorisation ainsi que dans la régulation de la température et du rythme circadien. De plus, ils ont un rôle déterminant dans le développement de certaines pathologies comme la schizophrénie, la migraine et la maladie d'Alzheimer.<sup>225</sup> Dans le système périphérique, on les retrouve majoritairement au niveau des vaisseaux sanguins et des cellules gastro-intestinales et participent aux phénomènes de contraction et relaxation des muscles lisses.

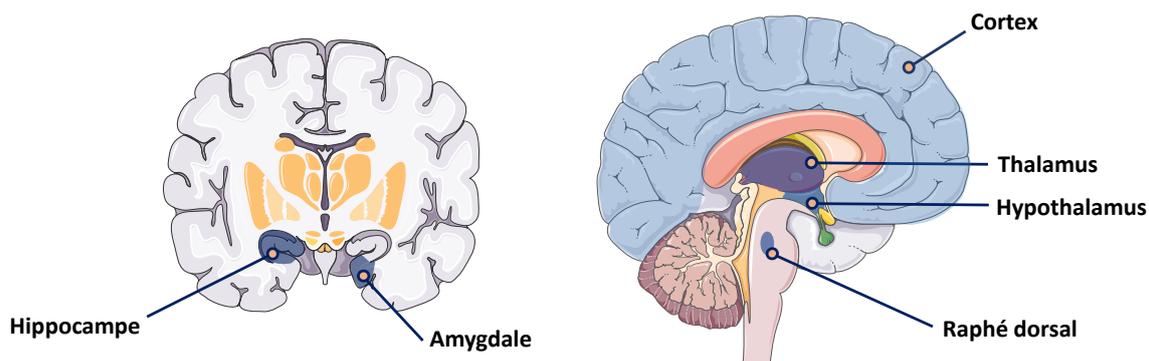


Figure 30: Répartition cérébrale des 5-HT<sub>7</sub>R

## 8.2 Radiotraceurs des 5-HT<sub>7</sub>R

Parmi les 14 récepteurs sérotoninergiques connus, le 5-HT<sub>7</sub>R est le plus récemment découvert et exploré. En effet, son implication dans la genèse de certaines pathologies comme la dépression, l'anxiété, l'épilepsie en font une cible de choix pour le développement d'outils curatifs et diagnostics. C'est pourquoi le développement de radiotraceurs permettant leur visualisation et quantification est devenu un axe majeur de recherche en chimie thérapeutique.

### 8.2.1 [<sup>11</sup>C]DR4446

En 2002, Zhang *et al.* publièrent la première étude utilisant un radiotraceur antagoniste affiné et sélectif des 5-HT<sub>7</sub>R (K<sub>i</sub> = 9,7 nM) : Le [<sup>11</sup>C]DR4446 (Figure 31).<sup>226</sup> Sur le singe (*in vivo*), ce composé présenta une bonne diffusion à travers la BHE ainsi qu'une métabolisation plutôt modérée. Malheureusement, cette étude n'a pas permis de conclure favorablement à son utilisation chez l'homme principalement lié à une spécificité de radiomarquage trop modérée.

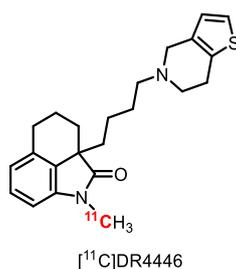
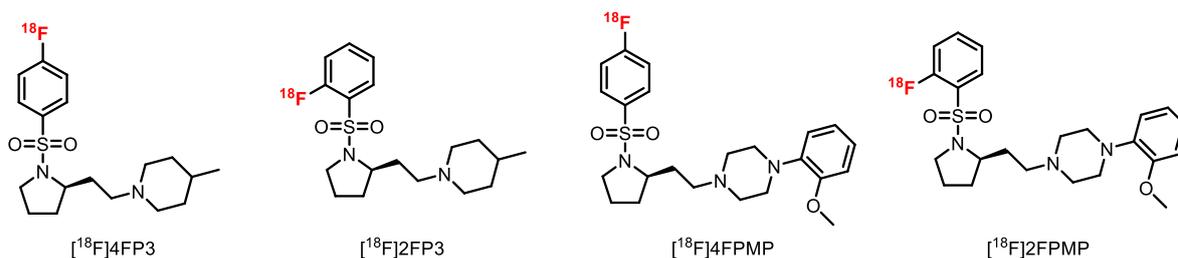


Figure 31: Formule chimique du [<sup>11</sup>C]DR4446

## 8.2.2 Radioligands dérivés du SB-269970

En 2011, Zimmer *et al.* développèrent une nouvelle série chimique de composés s'inspirant de la structure *N*-sulfo-pyrrole de l'antagoniste de référence des 5-HT<sub>7</sub>R : le SB-269970.<sup>227</sup> Elle a été rapidement complétée par une deuxième génération de radioligands variant par l'ajout d'un carbone supplémentaire entre le pyrrole et la chaîne latérale (Figure 32).<sup>228</sup>

### Radioligands de première génération



### Radioligands de deuxième génération

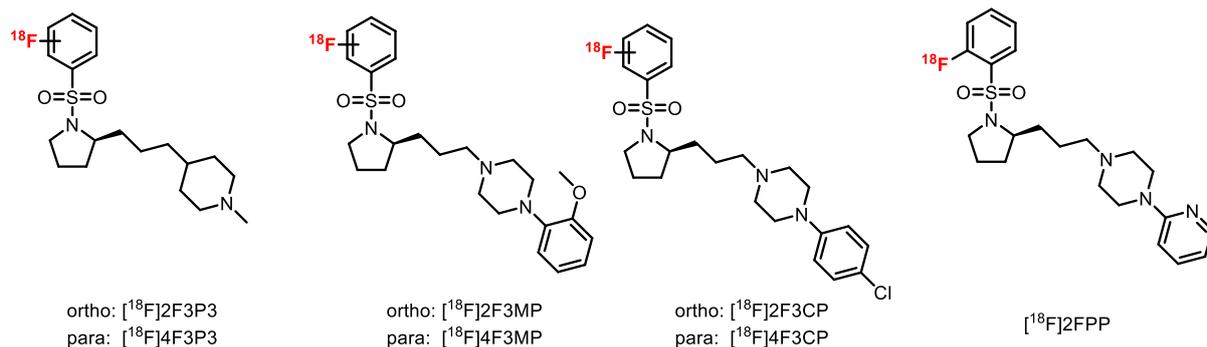


Figure 32: Pharmacomodulations de composés en série sulfopyrrole

Parmi les radioligands de première génération, le [<sup>18</sup>F]2FP3 se révéla être le plus prometteur. En effet, le [<sup>18</sup>F]4FP3, [<sup>18</sup>F]4FPMP et [<sup>18</sup>F]2FPMP présentèrent un radiomarquage non spécifique en présence d'un antagoniste de référence (SB269970) chez le rat (*ex vivo* et *in vivo*). Les radioligands de deuxième génération sont optimisés en termes de spécificité de radiomarquage des 5-HT<sub>7</sub>R toutefois des pharmacomodulations complémentaires seront nécessaires afin d'améliorer la biodistribution et le passage de la BHE.

- [<sup>18</sup>F]2FP3

Le [<sup>18</sup>F]2FP3 est un antagoniste affiné et sélectif des 5-HT<sub>7</sub>R (K<sub>D</sub> = 8,4 nM) qui fut testé préalablement chez le rat (autoradiographie *ex vivo*) et sur le chat (*in vivo*).<sup>227</sup> Les premiers



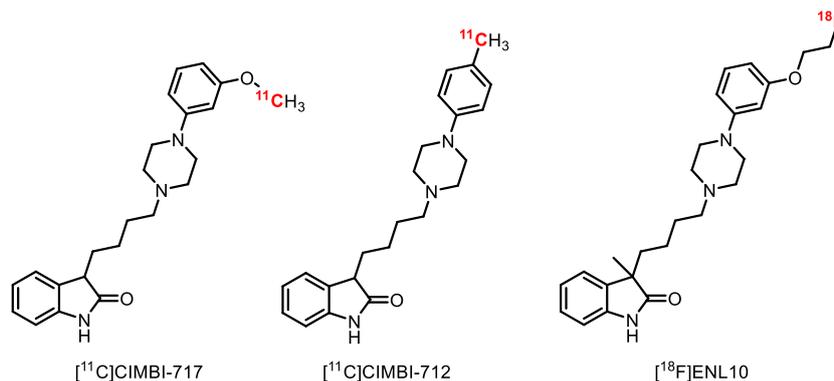


Figure 34: Formules chimiques des analogues oxindoliques

- [ $^{11}\text{C}$ ]CIMBI-717 et [ $^{11}\text{C}$ ]CIMBI-712

Les [ $^{11}\text{C}$ ]CIMBI-717 et 712 sont des antagonistes affins des 5-HT $_7$ R qui possèdent respectivement un  $K_i$  de 2,6 et 1,1 nM.<sup>232</sup> En 2014, Hansen *et al.* réalisèrent une étude sur les récepteurs centraux de cochon (*in vivo*) et observèrent, pour le [ $^{11}\text{C}$ ]CIMBI-717, un radiomarquage du thalamus, du striatum, de l'hippocampe et du cortex en corrélation avec les autoradiographies *in vitro* déterminées préalablement avec le [ $^3\text{H}$ ]SB-269970. La spécificité de ce radiomarquage fut démontrée par une technique de déplacement du radioligand après injection du SB-269970 permettant de conclure favorablement à son utilisation pour des études additionnelles.<sup>233</sup> Malgré ces résultats encourageants, aucune publication récente évoque son utilisation chez l'homme.

- [ $^{18}\text{F}$ ]ENL10

Le [ $^{18}\text{F}$ ]ENL10 est un antagoniste affiné et sélectif des 5-HT $_7$ R ( $K_i = 5,6$  nM) qui fut publié pour la première fois en 2019 par Herth et son équipe.<sup>234</sup> L'évaluation *in vivo* (chez le rat) révéla un passage dans le cerveau très modeste lié à des phénomènes d'efflux induits par une expression importante du transporteur P-gp chez le rat. En présence d'Elacridar (inhibiteur des P-gp) et de SB269970, l'étude révéla un radiomarquage spécifique des zones riches en 5-HT $_7$ R faisant de ce composé un candidat sérieux pour une éventuelle application de ces tests vers d'autres espèces (cochon, primate non-humain). Cette suggestion est motivée principalement par des observations récentes indiquant une expression moins importante des P-gp chez les non rongeurs rendant l'utilisation d'Elacridar probablement obsolète pour ces espèces.

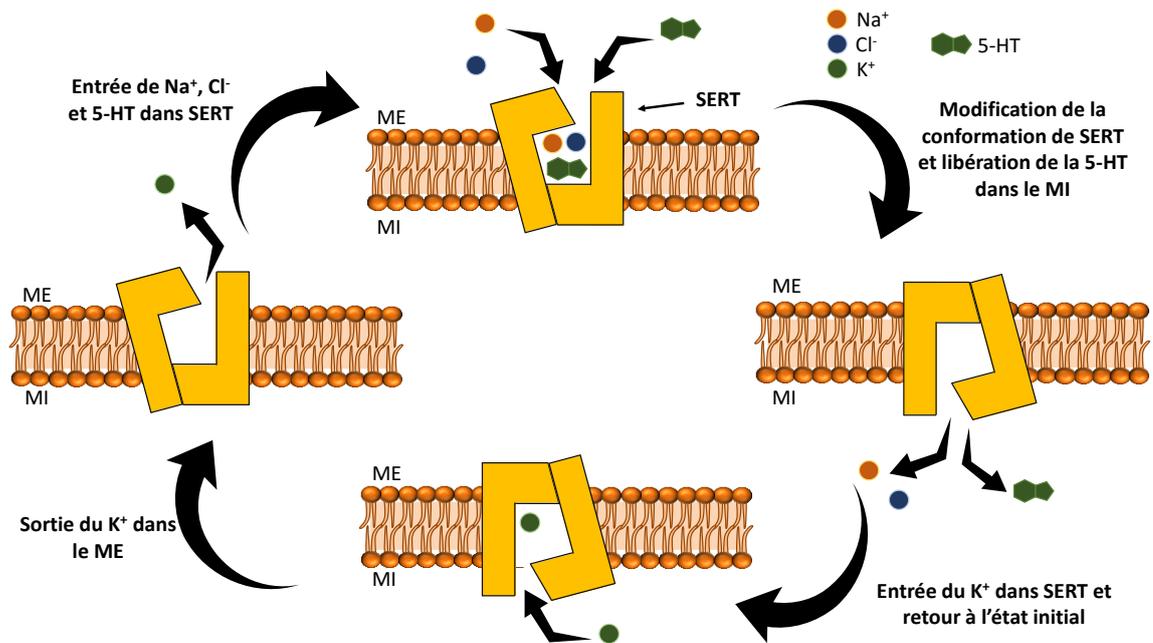
## 9 Les SERT

Dans la dernière partie de ce manuscrit, nous allons évoquer les radioligands associés au transporteur de la sérotonine (SERT). Il ne s'agit pas d'un récepteur sérotoninergique à proprement parlé, toutefois il est fortement impliqué dans la régulation de la 5-HT. Le développement de radioligands affins et sélectifs de ces transporteurs constituent un axe intéressant de développement en recherche clinique.

### 9.1 Description et localisation de SERT

Le SERT est une protéine constituée de 12 hélices transmembranaires qui a pour rôle principal de réguler la concentration de 5-HT dans l'espace inter-synaptique. La recapture de la 5-HT est issue d'une réaction catalytique complexe incorporant à la fois un transport symport et antiport faisant intervenir 3 ions distincts :  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et  $\text{K}^+$ . Ce transport se décompose en 3 étapes successives ([Schéma 12](#)) :<sup>235</sup>

- La première étape se traduit par la fixation stœchiométrique de la 5-HT, d'un ion  $\text{Na}^+$  et  $\text{Cl}^-$  issus du milieu extracellulaire dans le transporteur. Ceci provoque un changement de conformation du transporteur entraînant l'exposition des sites de liaisons vers le milieu intracellulaire.
- La deuxième étape correspond à la libération de la 5-HT, du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{Cl}^-$  dans le milieu intracellulaire. La 5-HT pourra d'une part être recyclée dans les vésicules d'endocytose permettant une libération supplémentaire dans l'espace intersynaptique. D'autre part, elle pourra être dégradée par les enzymes présentes dans le neurone sérotoninergique *via* la cascade de métabolisation décrite précédemment.
- Enfin, la fixation d'un ion  $\text{K}^+$  va entraîner à nouveau une modification de SERT qui pourra ainsi retrouver sa conformation d'origine et sera libre pour un nouveau transfert après libération du  $\text{K}^+$  dans le milieu extracellulaire.



*Schéma 12: Cycle de recapture de la 5-HT par SERT*

L'expression de SERT est étroitement régulée par la concentration de 5-HT dans l'espace intersynaptique. En présence d'une quantité accrue de 5-HT, il y a une diminution de l'internalisation du transporteur se traduisant par une augmentation de sa densité sur la membrane pré-synaptique. Au contraire, il est régulé à la baisse en présence d'une faible quantité de 5-HT. Dans ce contexte, un grand panel de composés a été développé avec pour objectif principal de bloquer la recapture de la sérotonine par inhibition de ces transporteurs. Cette classe médicamenteuse (Inhibiteurs de recapture de la sérotonine ou IRSS) incluant la fluoxétine (Prozac®), la sertraline (Zoloft®) et le citalopram (Celexa®) est utilisée quotidiennement dans le milieu médical pour traiter les troubles dépressifs majeurs ainsi que dans les troubles obsessionnels compulsifs.

Les SERT sont localisés en forte densité dans le mésencéphale, le tronc cérébral, les ganglions de la base, dans le thalamus et au niveau du lobe temporal médian. Ils sont retrouvés en moindre quantité dans le cortex préfrontal et la matière grise (Figure 35).<sup>235</sup>

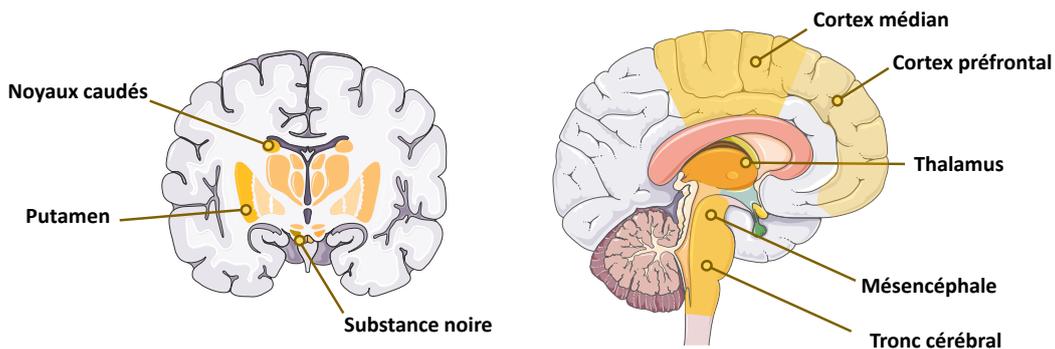


Figure 35: Répartition cérébrale des SERT

## 9.2 Radiotraceurs des SERT

Durant ces trois dernières décennies, le développement de nouveaux radiotraceurs affins et sélectifs des SERT devint un axe majeur de développement en recherche clinique et préclinique. En effet, leur fluctuation, dépendante des taux de 5-HT endogène, est un marqueur d'étude intéressant dans diverses pathologies comme la dépression, la bipolarité et les troubles alimentaires. De plus, ces études pourraient permettre d'évaluer l'impact d'une administration régulière des IRSS, sur le système sérotoninergique, nous permettant ainsi de mieux en comprendre les mécanismes.

### 9.2.1 Le [<sup>11</sup>C]McN5652 et ses dérivés

Le [<sup>11</sup>C]McN5652 est le premier radiotraceur des SERT à avoir été développé (Figure 34). Il existe deux énantiomères de ce composé mais seul l'énantiomère (+) possède une bonne affinité pour cette cible ( $K_i = 0,4 \text{ nM}$  versus  $58,4 \text{ nM}$  pour McN5655).<sup>236</sup> Les études préliminaires, réalisées sur la souris, ont permis d'apprécier la différence de radiomarquage entre les deux énantiomères avec des résultats nettement plus intéressants pour l'énantiomère (+). En 1995, une étude sur le cerveau de babouin permit d'observer une absorption importante du radiotraceur dans le mésencéphale, l'hypothalamus, le thalamus et le striatum. Cette répartition est en corrélation avec les résultats obtenus préalablement sur des coupes de cerveaux marquées à la [<sup>3</sup>H]paroxétine.<sup>237</sup> En 2000, Parsey *et al.* réalisèrent une étude sur 6 hommes sains volontaires et confirmèrent l'intérêt du (+)-[<sup>11</sup>C]McN5652 comme radiotraceur permettant de quantifier les SERT dans les régions limbique, striatale et thalamique. Toutefois, elle révéla des limitations majeures à son utilisation notamment par la

présence d'un marquage non sélectif au niveau du néocortex et un ratio de fixation spécifique/non spécifique (satisfaisant après 115 min) n'étant pas en adéquation avec l'utilisation de carbone-11 ( $t_{1/2} = 20,4$  min).<sup>238,237</sup> Par la suite, il fut utilisé à de nombreuses reprises pour évaluer les fluctuations de SERT dans diverses pathologies comme la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs et de l'humeur.<sup>239,240,241</sup> Afin d'améliorer ses propriétés, un analogue du (+)-[<sup>11</sup>C]McN5652 fut synthétisé : le [<sup>18</sup>F]FMe-(+)-McN5652 (Figure 36).

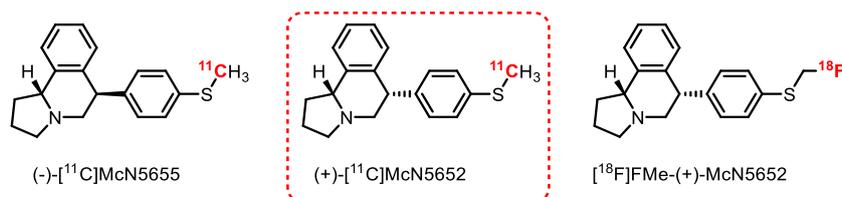


Figure 36: [<sup>11</sup>C]McN5652 et ses dérivés

- Le [<sup>18</sup>F]FMe-(+)-McN5652

Le [<sup>18</sup>F]FMe-(+)-McN5652 est l'analogue méthylfluoré du [<sup>11</sup>C]McN5652 qui fut synthétisé pour la première fois par Zessin *et al.* en 1991. Les évaluations préliminaires sur le rat (*ex vivo*) révélèrent un radiomarquage intense et spécifique (tests compétitifs en présence de fluoxétine, nioxétine et GBR12909) de l'amygdale, de l'hypothalamus, des noyaux du raphé, du thalamus et du locus coeruleus comparativement au cervelet (fixation non spécifique).<sup>242</sup> Elle fut complétée en 2003 par une étude complémentaire sur le cochon (*in vivo*) permettant de conclure favorablement à l'utilisation de ce radiotracer comme une alternative au [<sup>11</sup>C]McN5652.<sup>243</sup> Toutefois, son affinité pour SERT étant plus modérée ( $K_i = 2,3$  nM), ils estimèrent que ses paramètres de liaisons étaient moins fiables comparativement à la référence.<sup>244</sup> Malgré des résultats prometteurs, aucune publication ne fait état d'une utilisation de ce radioligand chez l'homme.

### 9.2.2 [<sup>123</sup>I]IDAM et ses analogues

Le [<sup>123</sup>I]IDAM est le premier radioligand en série diarylthioéther à avoir été synthétisé. Il fut rapidement abandonné en faveur de ses analogues qui possédaient des propriétés plus intéressantes pour l'étude et l'exploration du transporteur de la 5-HT *via* l'imagerie médicale (Schéma 13).

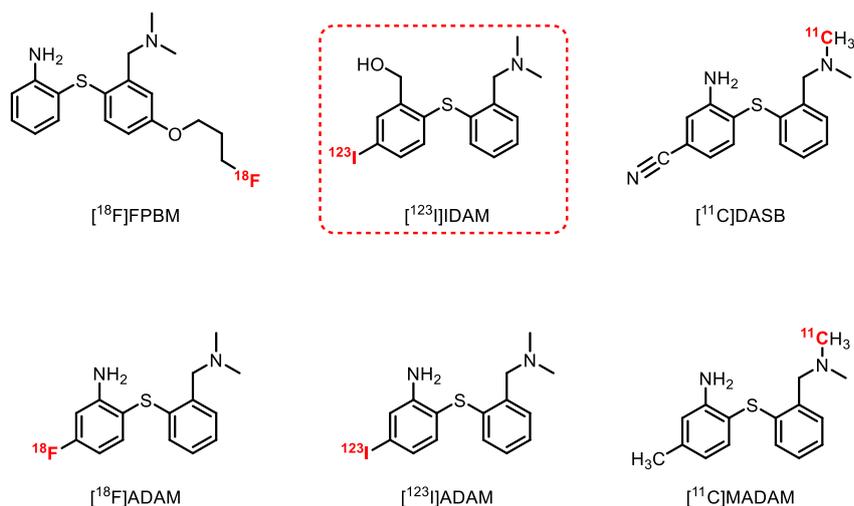


Schéma 13:  $[^{123}\text{I}]\text{IDAM}$  et ses dérivés

- $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$

Parmi les radioligands en série diaryléther, le  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  est probablement le plus décrit et utilisé pour explorer la distribution des SERT au niveau du SNC. Il a été synthétisé au début des années 2000 et les premières études ont rapidement confirmées qu'il s'agissait d'un composé très affiné et sélectif vis-à-vis de ce transporteur ( $K_i = 1,1 \text{ nM}$ ).<sup>245</sup> Les premières études chez l'homme (9 volontaires sains) furent réalisées par Wilson *et al.* et permirent d'observer une assimilation intense du radioligand dans le mésencéphale, le thalamus, l'hypothalamus et le striatum.<sup>246</sup> La spécificité fut confirmée par une prise orale préalable de citalopram diminuant la radioactivité de ces zones cérébrales à des valeurs équivalentes à celles obtenues au niveau du cervelet (marquage non spécifique). De plus, des essais comparatifs avec le  $[^{11}\text{C}]\text{McN5652}$  indiquèrent un ratio de liaison spécifique/ non spécifique bien plus intéressant pour cette nouvelle molécule.<sup>247,248</sup> Entre 2002 et 2004, plusieurs études furent réalisées sur l'animal (rat, chat et babouin) permettant d'évaluer notamment la distribution générale du  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  et conclurent favorablement à son utilisation pour déterminer l'influence de SERT dans divers troubles psychiatriques et neurologiques.<sup>249,250,251</sup> Ainsi, le  $[^{11}\text{C}]\text{DASB}$  fut utilisé à de nombreuses reprises chez des patients présentant diverses pathologies comme la dépression, la schizophrénie, les troubles obsessionnels compulsifs, la maladie de Parkinson, l'alcoolisme et la bipolarité.<sup>252,253,254,255,256,257,258</sup> A ce jour, il constitue une référence dans la quantification et la caractérisation de SERT au niveau cérébral.

- [<sup>11</sup>C]MADAM

Le [<sup>11</sup>C]MADAM est un analogue méthylé du [<sup>11</sup>C]DASB qui possède une très forte affinité et spécificité pour les SERT (K<sub>i</sub> = 0,013 nM).<sup>259</sup> Les premières études réalisées sur le babouin indiquèrent un radiomarquage cohérent des zones cérébrales riches en SERT.<sup>260</sup> En 2005, les recherches sur l'homme sain (9 sujets volontaires) confirmèrent les observations précédentes avec une absorption majoritaire du radioligand au niveau des noyaux du raphé, du putamen, de l'hippocampe et plus modérément dans le cortex frontal et cingulaire.<sup>261,262</sup> Enfin, il fut utilisé plus récemment pour étudier la densité des SERT cérébraux chez les personnes présentant des troubles de l'alimentation et de dépendance aux jeux d'argent.<sup>263</sup>

- [<sup>123</sup>I]ADAM

Le [<sup>123</sup>I]ADAM est le seul analogue de la série diarylthioéther à être utilisé en imagerie TEMP. Ce radioligand fut utilisé à de nombreuses reprises pour quantifier les SERT centraux. Il fut d'abord testé chez la souris, le rat, le lapin et des primates non-humains et permit d'observer un radiomarquage intense et spécifique du mésencéphale.<sup>264,265,266,267</sup> En 2002 et 2004, deux études préliminaires inspectèrent la biodistribution du radioligand chez l'homme (7 et 11 sujets sains volontaires) et permit d'observer le marquage spécifique du mésencéphale.<sup>268,269</sup> Ces résultats furent confirmés par plusieurs travaux complémentaires réalisés, entre 2004 à 2009, qui démontrèrent un marquage spécifique et reproductible dans le mésencéphale, le thalamus et le striatum notamment chez les personnes présentant un polymorphisme de SERT.<sup>270,271,272</sup> Enfin, un essai en double aveugle fut réalisé (12 hommes sains volontaires) afin de visualiser les différences de radiomarquage avec une administration de paroxétine versus placebo.<sup>273</sup> Le [<sup>123</sup>I]ADAM permit d'explorer les variations de SERT notamment en présence de diverses pathologies comme la dépression, la maladie de Parkinson et les troubles alimentaires.<sup>274,275,276,277,278,279</sup> Ce radiotraceur constitue une alternative de choix à l'utilisation des radiotraceurs TEP.

- [<sup>18</sup>F]ADAM

Le [<sup>18</sup>F]ADAM est l'analogue fluoré du [<sup>123</sup>I]ADAM possédant une bonne affinité et sélectivité pour SERT (K<sub>i</sub> = 4,8 nM).<sup>280</sup> Il fut d'abord testé sur le singe et permit d'observer un radiomarquage intense du striatum, du thalamus et du mésencéphale. La sélectivité fut confirmée en présence de doses croissantes de fluoxétine permettant de visualiser le

déplacement du radioligand.<sup>281</sup> Puis il fut utilisé chez l'homme présentant des troubles dépressifs majeurs et permit de constater une diminution significative du radiomarquage au niveau du mésencéphale et du striatum chez ceux qui avaient tenté de se suicider récemment. Ces résultats contradictoires sont probablement liés à une administration récente d'un IRSS qui peut induire une diminution des SERT centraux.<sup>282,283</sup> Les résultats obtenus avec le [<sup>18</sup>F]ADAM sont très encourageants et le place comme un radiotraceur d'avenir pour explorer et quantifier les SERT centraux.

- [<sup>18</sup>F]FPBM

Le [<sup>18</sup>F]FPBM est un radioligand très affiné et sélectif des SERT ( $K_i = 0,25$  nM) qui fut synthétisé en 2009 par *Wang et al.*<sup>284</sup> Les premières études chez l'animal (rat) ont révélé un marquage spécifique du mésencéphale, du cortex, du striatum et du thalamus. Elle fut complétée récemment par des essais sur le singe qui confirmèrent l'intérêt de ce composé comme nouveau radioligand des SERT centraux.<sup>285</sup>

### 9.2.3 Le $\beta$ -[<sup>123</sup>I]CIT et ses dérivés

- $\beta$ -[<sup>123</sup>I]CIT et le Nor- $\beta$ -[<sup>123</sup>I]CIT

Le  $\beta$ -[<sup>123</sup>I]CIT ou 2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)tropane est un des premiers radiotraceurs à avoir été synthétisé et testé chez l'homme *via* l'imagerie TEMP. Il possède une affinité mixte pour les transporteurs sérotoninergiques et dopaminergiques ce qui ne représente pas un inconvénient majeur puisqu'il existe au sein du cerveau une distribution différente pour ces deux cibles. Son homologue déméthylé : le Nor- $\beta$ -[<sup>123</sup>I]CIT possède une affinité 10 fois supérieure pour SERT et permet d'observer, dans le cerveau humain, une très forte accumulation de radioactivité au niveau du mésencéphale et du striatum.<sup>286</sup> Depuis, ils ont été utilisés à plusieurs reprises pour déterminer l'évolution de la densité des SERT en présence de pathologies comme la dépression, l'autisme et chez des personnes présentant des troubles obsessionnels compulsifs.<sup>287,288,289</sup>

Récemment, des composés de structure proche ont été synthétisés notamment les composés [ $^{11}\text{C}$ ]NS9762 et [ $^{11}\text{C}$ ]NS6417 qui pourraient s'avérer être des alternatives de choix dans les prochaines années (Schéma 14).<sup>290</sup>

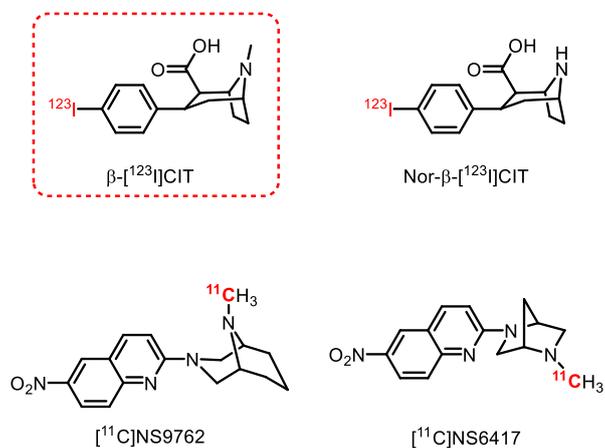


Schéma 14:  $\beta$ -[ $^{123}\text{I}$ ]CIT et ses dérivés

## Conclusions et perspectives

Au cours des dernières décennies, la mise au point de nouvelles technologies et les progrès réalisés dans de nombreux domaines scientifiques ont permis de développer des méthodes d'exploration innovantes du corps humain. C'est dans ce contexte favorable qu'un grand nombre de radiotraceurs des 5-HT fut développé et permit d'explorer leurs répartitions dans le SNC *via* l'imagerie TEP et TEMP. De nombreux essais ont été réalisés chez l'homme et l'animal mettant en évidence la difficulté de transposition des résultats d'une espèce à une autre lié aux variabilités de distribution et de structure de ces récepteurs. Actuellement, certains de ces radioligands constituent une véritable avancée scientifique et sont utilisés régulièrement chez l'homme. Trois radiotraceurs des 5-HT<sub>1A</sub>R ont suscité un engouement particulier : le [<sup>11</sup>C]WAY100635, [<sup>18</sup>F]MPPF et le [<sup>18</sup>F]FCWAY. Quatre sont utilisables pour l'exploration et la caractérisation des 5-HT<sub>2A</sub>R : le [<sup>123</sup>I]5-I-R91150 en imagerie TEMP, le [<sup>18</sup>F]setoperone, [<sup>18</sup>F]altanserine et le [<sup>11</sup>C]MDL100907 en imagerie TEP. Enfin pour les SERT, on note l'utilisation régulière du [<sup>123</sup>I]ADAM, le [<sup>11</sup>C]DASB et [<sup>11</sup>C]MADAM.

Les nombreuses recherches menées sur le 5-HT<sub>3</sub>R, 5-HT<sub>5</sub>R et 5-HT<sub>6</sub>R n'ont malheureusement pas permis d'aboutir à la mise au point d'un radiotraceur efficace. Cependant, de nouveaux composés récents comme le [<sup>18</sup>F]2FNQ1P permettent d'envisager des explorations futures notamment des 5-HT<sub>6</sub>R et représenteraient une véritable avancée en recherche clinique.

Ces dernières décennies, la synthèse de ligands affins et sélectifs des 5-HT<sub>4</sub>R est devenu un axe prioritaire en thérapie médicale avec pour objectif principal de traiter diverses neuropathologies émergentes comme la maladie d'Alzheimer. Il s'accompagne du développement de radiotraceurs utilisables comme outils diagnostique complémentaires qui permettraient une prise en charge précoce des patients par détection des aires cérébrales altérées. Ce contexte constitue la base d'un projet de recherche mené par notre équipe et dirigé par le Pr. Valérie Collot avec pour objectif principal de synthétiser un nouveau radioligand affin et sélectif des 5-HT<sub>4</sub>R. De nombreuses pharmacomodulations ont ainsi été

appliquées et nous ont permis d'obtenir un grand panel de composés en série indazolique. Nos premiers résultats sont très prometteurs et pourraient nous permettre d'envisager l'obtention d'un nouvel outil d'étude, de quantification et de caractérisation des 5-HT<sub>4</sub>R centraux (Figure 37).

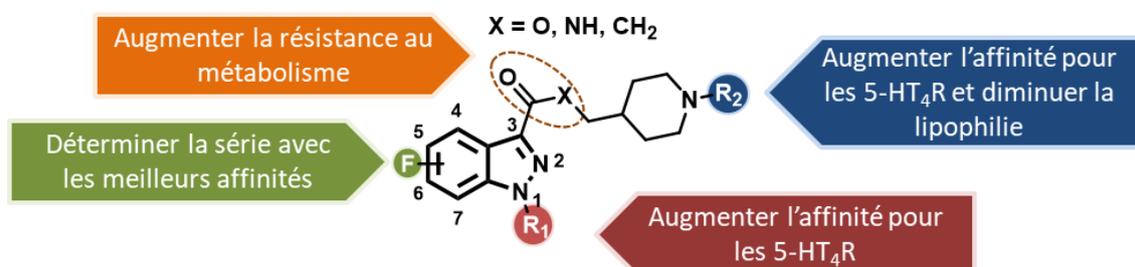


Figure 37: Pharmacomodulations du cycle indazole

## Bibliographie

- (1) Röntgen, W. *Über Eine Neue Art von Strahlen*; **1895**.
- (2) Dubois, P. A History of Scintigraphy. *Irbm* **2009**, 30 (2), 40–46.
- (3) Pallardy, G.; Pallardy, M.-J. *Histoire Abrégée Du Radiodiagnostic et de l'imagerie Médicale*; **2007**.
- (4) Processus d'acquisition d'un PETscan [www.cea.fr](http://www.cea.fr).
- (5) [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org).
- (6) Pike, V. W. PET Radiotracers: Crossing the Blood-Brain Barrier and Surviving Metabolism. *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, 30 (8), 431–440.
- (7) Kah, M.; Brown, C. D. LogD: Lipophilicity for Ionisable Compounds. *Chemosphere* **2008**, 72 (10), 1401–1408.
- (8) Erspamer, V.; Assero, B. Identification of Enteramine, the Specific Hormone of the Enterochromaffin Cell System, as 5-Hydroxytryptamine. *Nat. Publ. Gr.* **1952**, 169, 800–801.
- (9) Erspamer, V. Active Substances in the Posterior Salivary Glands of Oetopoda . *Acta Pharmacol.* **1948**, 4, 213–223.
- (10) Erspamer, V.; Ghiretti, F. The Action of Enteramine on the Heart of Molluscs. *J. Physiol.* **1951**, 115 (4), 470–481.
- (11) Rapport, M. M.; Green, A. A.; Page, I. H. Serum Vasoconstrictor, Serotonin; Isolation and Characterization. *J. Biol. Chem* **1948**, No. 176, 1243–1251.
- (12) Walther, D. J.; Bader, M. A Unique Central Tryptophan Hydroxylase Isoform. *Biochem. Pharmacol.* **2003**, 66 (9), 1673–1680.
- (13) Stone, T. W.; Darlington, L. G. Endogenous Kynurenines as Targets for Drug Discovery and Development. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1 (8), 609–620.
- (14) Fidalgo, S.; Ivanov, D. K.; Wood, S. H. Serotonin: From Top to Bottom. *Biogerontology* **2013**, 14 (1), 21–45.

- (15) David, D. J.; Gardier, A. M. Les Bases de Pharmacologie Fondamentale Du Système Sérotoninergique : Application à La Réponse Antidépressive. *Encephale*. **2016**, *42* (3), 255–263.
- (16) Kvols, L. K.; Buck, M. Chemotherapy of Metastatic Carcinoid and Islet Cell Tumors: A Review. *Am. J. Med.* **1987**, *82* (5), 77–83.
- (17) Meneses, A.; Liy-Salmeron, G. Serotonin and Emotion, Learning and Memory. *Rev. Neurosci.* **2012**, *23* (5–6), 543–553.
- (18) Yohn, C. N.; Gergues, M. M.; Samuels, B. A. The Role of 5-HT Receptors in Depression. *Mol. Brain* **2017**, *10* (1), 28.
- (19) Nichols, D. E.; Nichols, C. D. Serotonin Receptors. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (5), 1614–1641.
- (20) Hoyer, D.; Clarke, D. E.; Fozard, J. R.; Hartig, P. R.; Martin, G. R.; Mylecharane, E. J.; Saxena, P. R.; Humphrey, P. P. International Union of Pharmacology Classification of Receptors for 5-Hydroxytryptamine (Serotonin). *Pharmacol. Rev.* **1994**, *46* (2), 157–203.
- (21) Fredriksson, R.; Lagerström, M. C.; Lundin, L.-G.; Schiöth, H. B. The G-Protein-Coupled Receptors in the Human Genome Form Five Main Families. Phylogenetic Analysis, Paralogon Groups, and Fingerprints. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63* (6), 1256–1272.
- (22) Venkatakrishnan, A. J. Structure and Activation Mechanism of GPCRs. In *Top Med Chem.* **2019**, *9*, 53–64.
- (23) Bockaert, J.; Roussignol, G.; Bécamel, C.; Gavarini, S.; Joubert, L.; Dumuis, A.; Fagni, L.; Marin, P. GPCR-Interacting Proteins (GIPs): Nature and Functions. *Biochem. Soc. Trans.* **2004**, *32* (5), 851–855.
- (24) Bockaert, J.; Marin, P.; Dumuis, A.; Fagni, L. The ‘Magic Tail’ of G Protein-Coupled Receptors: An Anchorage for Functional Protein Networks. *FEBS Lett.* **2003**, *546* (1), 65–72.
- (25) Gilman, A. G.; Rodbell, M. Les Protéines G, Relais de Transmission Du Signal Entre Récepteur et Second Messenger Cellulaire. *Médecine/science* **1994**, *10*, 1183–1884.

- (26) Murbartian, J.; Lei, Q.; Sando, J. J.; Bayliss, D. A. Sequential Phosphorylation Mediates Receptor- and Kinase-Induced Inhibition of TREK-1 Background Potassium Channels. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280* (34), 30175–30184.
- (27) Reisine, T. Pertussis Toxin in the Analysis of Receptor Mechanisms. *Biochem. Pharmacol.* **1990**, *39* (10), 1499–1504.
- (28) Conn, P. J.; Sanders-Bush, E. Selective 5HT-2 Antagonists Inhibit Serotonin Stimulated Phosphatidylinositol Metabolism in Cerebral Cortex. *Neuropharmacology* **1984**, *23* (8), 993–996.
- (29) Sah, V. P.; Seasholtz, T. M.; Sagi, S. A.; Brown, J. H. The Role of Rho in G Protein-Coupled Receptor Signal Transduction. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **2000**, *40* (1), 459–489.
- (30) Narumiya, S.; Tanji, M.; Ishizaki, T. Rho Signaling, ROCK and MDia1, in Transformation, Metastasis and Invasion. *Cancer Metastasis Rev.* **2009**, *28* (1–2), 65–76.
- (31) Lester, H.; Dibas, M.; Dahan, D.; Leite, J.; Dougherty, D. Cys-Loop Receptors: New Twists and Turns. *Trends Neurosci.* **2004**, *27* (6), 329–336.
- (32) Thompson, A. J.; Lummis, S. C. R. The 5-HT<sub>3</sub> Receptor as a Therapeutic Target. *Expert Opin. Ther. Targets* **2007**, *11* (4), 527–540.
- (33) Jansen, M.; Bali, M.; Akabas, M. H. Modular Design of Cys-Loop Ligand-Gated Ion Channels: Functional 5-HT<sub>3</sub> and GABA P1 Receptors Lacking the Large Cytoplasmic M3M4 Loop. *J. Gen. Physiol.* **2008**, *131* (2), 137–146.
- (34) Humphrey, P. P. A.; Hartig, P.; Hoyer, D. A Proposed New Nomenclature for 5-HT Receptors. *Trends Pharmacol. Sci.* **1993**, *14* (6), 233–236.
- (35) Kobilka, B. K.; Frielle, T.; Collins, S.; Yang-Feng, T.; Kobilka, T. S.; Francke, U.; Lefkowitz, R. J.; Caron, M. G. An Intronless Gene Encoding a Potential Member of the Family of Receptors Coupled to Guanine Nucleotide Regulatory Proteins. *Nature* **1987**, *329* (6134), 75–79.
- (36) Fargin, A.; Raymond, J. R.; Lohse, M. J.; Kobilka, B. K.; Caron, M. G.; Lefkowitz, R. J. The Genomic Clone G-21 Which Resembles a Beta-Adrenergic Receptor Sequence Encodes

- the 5-HT<sub>1A</sub> Receptor. *Nature* **1988**, 332, 358–360.
- (37) Zhou, F. C.; Patel, T. D.; Swartz, D.; Xu, Y.; Kelley, M. R. Production and Characterization of an Anti-Serotonin 1A Receptor Antibody Which Detects Functional 5-HT<sub>1A</sub> Binding Sites. *Mol. Brain Res.* **1999**, 69 (2), 186–201.
- (38) Pompeiano, M.; Palacios, J.; Mengod, G. Distribution and Cellular Localization of mRNA Coding for 5-HT<sub>1A</sub> Receptor in the Rat Brain: Correlation with Receptor Binding. *J. Neurosci.* **1992**, 12 (2), 440–453.
- (39) Richardson-Jones, J. W.; Craige, C. P.; Guiard, B. P.; Stephen, A.; Metzger, K. L.; Kung, H. F.; Gardier, A. M.; Dranovsky, A.; David, D. J.; Beck, S. G.; Hen, R.; Leonardo, E. D. 5-HT<sub>1A</sub> Autoreceptor Levels Determine Vulnerability to Stress and Response to Antidepressants. *Neuron* **2010**, 65 (1), 40–52.
- (40) Sprouse, J. S.; Aghajanian, G. K. Electrophysiological Responses of Serotonergic Dorsal Raphe Neurons to 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>1B</sub> Agonists. *Synapse* **1987**, 1 (1), 3–9.
- (41) Riad, M.; Garcia, S.; Watkins, K. C.; Jodoin, N.; Doucet, Edith; Langlois, X.; El Mestikawy, S.; Hamon, M.; Descarries, L. Somatodendritic Localization of 5-HT<sub>1A</sub> and Preterminal Axonal Localization of 5-HT<sub>1B</sub> Serotonin Receptors in Adult Rat Brain. *J. Comp. Neurol.* **2000**, 417 (2), 181–194.
- (42) Maier, S. F.; Grahn, R. E.; Watkins, L. R. 8-OH-DPAT Microinjected in the Region of the Dorsal Raphe Nucleus Blocks and Reverses the Enhancement of Fear Conditioning and Interference with Escape Produced by Exposure to Inescapable Shock. *Behav. Neurosci.* **1995**, 109 (3), 404–412.
- (43) Mendelson, S. D.; Quartermain, D.; Francisco, T.; Shemer, A. 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonists Induce Anterograde Amnesia in Mice through a Postsynaptic Mechanism. *Eur. J. Pharmacol.* **1993**, 236 (2), 177–182.
- (44) Zhuang, X. Altered Emotional States in Knockout Mice Lacking 5-HT<sub>1A</sub> or 5-HT<sub>1B</sub> Receptors. *Neuropsychopharmacology* **1999**, 21 (2), 52S-60S.
- (45) Forster, E. A.; Cliffe, I. A.; Bill, D. J.; Dover, G. M.; Jones, D.; Reilly, Y.; Fletcher, A. A Pharmacological Profile of the Selective Silent 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Antagonist, WAY-

100635. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *281* (1), 81–88.
- (46) Hall, H.; Lundkvist, C.; Halldin, C.; Farde, L.; Pike, V. .; McCarron, J. .; Fletcher, A.; Cliffe, I. .; Barf, T.; Wikström, H.; Sedvall, G. Autoradiographic Localization of 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in the Post-Mortem Human Brain Using [3H]WAY-100635 and [11C]WAY-100635. *Brain Res.* **1997**, *745* (1–2), 96–108.
- (47) Mathis, C. A.; Simpson, N. R.; Mahmood, K.; Kinahan, P. E.; Mintun, M. A. [11C]WAY 100635: A Radioligand for Imaging 5-HT<sub>1A</sub> Receptors with Positron Emission Tomography. *Life Sci.* **1994**, *55* (20), 403–407.
- (48) Pike, V. W.; McCarron, J. A.; Lammerstma, A. A.; Hume, S. P.; Poole, K.; Grasby, P. M.; Malizia, A.; Cliffe, I. A.; Fletcher, A.; Bench, C. J. First Delineation of 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in Human Brain with PET and [11C]WAY-100635. *Eur. J. Pharmacol.* **1995**, *283* (1–3), R1–R3.
- (49) Hwang, D.-R.; Simpson, N. R.; Montoya, J.; Mann, J. J.; Laruelle, M. An Improved One-Pot Procedure for the Preparation of [11C-Carbonyl]-WAY100635. *Nucl. Med. Biol.* **1999**, *26* (7), 815–819.
- (50) Rabiner, E. A.; Messa, C.; Sargent, P. A.; Husted-Kjaer, K.; Montgomery, A.; Lawrence, A. D.; Bench, C. J.; Gunn, R. N.; Cowen, P.; Grasby, P. M. A Database of [11C]WAY-100635 Binding to 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in Normal Male Volunteers: Normative Data and Relationship to Methodological, Demographic, Physiological, and Behavioral Variables. *Neuroimage* **2002**, *15* (3), 620–632.
- (51) Sullivan, G. M.; Ogden, R. T.; Oquendo, M. A.; Kumar, J. S. D.; Simpson, N.; Huang, Y.; Mann, J. J.; Parsey, R. V. Positron Emission Tomography Quantification of Serotonin-1A Receptor Binding in Medication-Free Bipolar Depression. *Biol. Psychiatry* **2009**, *66* (3), 223–230.
- (52) Penttilä, J.; Hirvonen, J.; Tuominen, L.; Lumme, V.; Ilonen, T.; Någren, K.; Hietala, J. Verbal Memory and 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in Healthy Volunteers – A PET Study with [Carbonyl-11C]WAY-100635. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *26* (3), 570–577.
- (53) Metts, A. V.; Rubin-Falcone, H.; Ogden, R. T.; Lin, X.; Wilner, D. E.; Burke, A. K.; Sublette, M. E.; Oquendo, M. A.; Miller, J. M.; Mann, J. J. Antidepressant Medication

- Exposure and 5-HT 1A Autoreceptor Binding in Major Depressive Disorder. *Synapse* **2019**, *73* (6), 1–10.
- (54) Zhuang, Z.; Kung, M.; Kung, H. F. Synthesis And Evaluation of 4-(2'-Methoxyphenyl)-1-[2'-[N-(2''-Pyridinyl)- p-Iodobenzamido]Ethyl]Piperazine (p-MPPI): A New Iodinated 5-HT1A Ligand. *J. Med. Chem.* **1994**, *37* (10), 1406–1407.
- (55) Shiue, C.-Y.; Shiue, G. G.; Mozley, P. D.; Kung, M.-P.; Zhuang, Z.-P.; Kim, H.-J.; Kung, H. F. P-[18F]-MPPF: A Potential Radioligand for PET Studies of 5-HT1A Receptors in Humans. *Synapse* **1997**, *25* (2), 147–154.
- (56) Aznavour, N.; Zimmer, L. [18F]MPPF as a Tool for the in Vivo Imaging of 5-HT1A Receptors in Animal and Human Brain. *Neuropharmacology* **2007**, *52* (3), 695–707.
- (57) Pauwelyn, G.; Vlerick, L.; Dockx, R.; Verhoeven, J.; Dobbeleir, A.; Peremans, K.; Goethals, I.; Bosmans, T.; Vanhove, C.; De Vos, F.; Polis, I. PET Quantification of [18F]MPPF in the Canine Brain Using Blood Input and Reference Tissue Modelling. *PLoS One* **2019**, *14* (6), e0218237.
- (58) Plenevaux, A.; Lemaire, C.; Aerts, J.; Lacan, G.; Rubins, D.; Melega, W. .; Brihaye, C.; Degueldre, C.; Fuchs, S.; Salmon, E.; Maquet, P.; Laureys, S.; Damhaut, P.; Weissmann, D.; Le Bars, D.; Pujol, J.-F.; Luxen, A. [18F]p-MPPF: A Radiolabeled Antagonist for the Study of 5-HT1A Receptors with PET. *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27* (5), 467–471.
- (59) Costes, N.; Merlet, I.; Ostrowsky, K.; Faillenot, I.; Lavenne, F.; Zimmer, L.; Ryvlin, P.; Le Bars, D. A 18F-MPPF PET Normative Database of 5-HT1A Receptor Binding in Men and Women over Aging. *J. Nucl. Med.* **2005**, *46* (12), 1980–1989.
- (60) Merlet, I.; Ostrowsky, K.; Costes, N.; Ryvlin, P.; Isnard, J.; Faillenot, I.; Lavenne, F.; Dufournel, D.; Le Bars, D.; Mauguère, F. 5-HT1A Receptor Binding and Intracerebral Activity in Temporal Lobe Epilepsy: An [18F]MPPF-PET Study. *Brain* **2004**, *127* (4), 900–913.
- (61) Kepe, V.; Barrio, J. R.; Huang, S.-C.; Ercoli, L.; Siddarth, P.; Shoghi-Jadid, K.; Cole, G. M.; Satyamurthy, N.; Cummings, J. L.; Small, G. W.; Phelps, M. E. Serotonin 1A Receptors in the Living Brain of Alzheimer's Disease Patients. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2006**, *103* (3), 702–707.

- (62) Lothe, A.; Didelot, A.; Hammers, A.; Costes, N.; Saoud, M.; Gilliam, F.; Ryvlin, P. Comorbidity between Temporal Lobe Epilepsy and Depression: A [18 F]MPPF PET Study. *Brain* **2008**, *131* (10), 2765–2782.
- (63) Defraiteur, C.; Lemaire, C.; Luxen, A.; Plenevaux, A. Radiochemical Synthesis and Tissue Distribution of P-[18F]DMPPF, a New 5-HT1A Ligand for PET, in Rats. *Nucl. Med. Biol.* **2006**, *33* (5), 667–675.
- (64) Bengt, A.; Halldin, C.; Pike, V. W.; Gunn, R. N.; Olsson, H.; Farde, L. The PET Radioligand [ Carbonyl - 11 C ] Desmethyl- Provides a Higher Radioactive Signal Than. *J. Nucl. Med.* **2002**, *43* (3), 292–304.
- (65) Houle, S.; Wilson, A. A.; Inaba, T.; Fisher, N.; Dasilva, J. N. Imaging 5-Ht1a Receptors with Positron Emission Tomography Initial Human Studies with [11C]CPC-222. *Nuclear Medicine Communications.* **1997**, 1130–1134.
- (66) Lang, L.; Jagoda, E.; Schmall, B.; Vuong, B.; Adams, H. R.; Nelson, D. L.; Carson, R. E.; Eckelman, W. C. Development of Fluorine-18-Labeled 5-HT 1A Antagonists. *J. Med. Chem.* **1999**, *42* (9), 1576–1586.
- (67) Toczek, M. T.; Carson, R. E.; Lang, L.; Ma, Y.; Spanaki, M. V.; Der, M. G.; Fazilat, S.; Kopylev, L.; Herscovitch, P.; Eckelman, W. C.; Theodore, W. H. PET Imaging of 5-HT1A Receptor Binding in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Neurology* **2003**, *60* (5), 749–756.
- (68) Neumeister, A.; Bain, E.; Nugent, A. C.; Carson, R. E.; Bonne, O.; Luckenbaugh, D. A.; Eckelman, W.; Herscovitch, P.; Charney, D. S.; Drevets, W. C. Reduced Serotonin Type 1A Receptor Binding in Panic Disorder. *J. Neurosci.* **2004**, *24* (3), 589–591.
- (69) Bonne, O.; Bain, E.; Neumeister, A.; Nugent, A. C.; Vythilingam, M.; Carson, R. E.; Luckenbaugh, D. A.; Eckelman, W.; Herscovitch, P.; Drevets, W. C.; Charney, D. S. No Change in Serotonin Type 1A Receptor Binding in Patients With Posttraumatic Stress Disorder. *Am. J. Psychiatry* **2005**, *162* (2), 383–385.
- (70) Ryu, Y. H.; Liow, J.-S.; Zoghbi, S.; Fujita, M.; Collins, J.; Tipre, D.; Sangare, J.; Hong, J.; Pike, V. W.; Innis, R. B. Disulfiram Inhibits Defluorination of 18F-FCWAY, Reduces Bone Radioactivity, and Enhances Visualization of Radioligand Binding to Serotonin 5-HT1A

- Receptors in Human Brain. *J. Nucl. Med.* **2007**, *48* (7), 1154–1161.
- (71) Saigal, N.; Bajwa, A. K.; Faheem, S. S.; Coleman, R. A.; Pandey, S. K.; Constantinescu, C. C.; Fong, V.; Mukherjee, J. Evaluation of Serotonin 5-HT 1A Receptors in Rodent Models Using [ 18 F]Mefway PET. *Synapse* **2013**, *67* (9), 596–608.
- (72) Wooten, D. W.; Hillmer, A. T.; Moirano, J. M.; Ahlers, E. O.; Slesarev, M.; Barnhart, T. E.; Mukherjee, J.; Schneider, M. L.; Christian, B. T. Measurement of 5-HT 1A Receptor Density and in-Vivo Binding Parameters of 18Fmefway in the Nonhuman Primate. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2012**, *32* (8), 1546–1558.
- (73) Hillmer, A. T.; Wooten, D. W.; Bajwa, A. K.; Higgins, A. T.; Lao, P. J.; Betthausen, T. J.; Barnhart, T. E.; Rowley, H. A.; Stone, C. K.; Johnson, S. C.; Mukherjee, J.; Christian, B. T. First-in-Human Evaluation of 18F-Mefway, a PET Radioligand Specific to Serotonin-1A Receptors. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55* (12), 1973–1979.
- (74) Choi, J. Y.; Lyoo, C. H.; Kim, J. S.; Kim, K. M.; Kang, J. H.; Choi, S.-H.; Kim, J.-J.; Ryu, Y. H. 18F-Mefway PET Imaging of Serotonin 1A Receptors in Humans: A Comparison with 18F-FCWAY. *PLoS One* **2015**, *10* (4), 1-11.
- (75) Karamkam, M.; Hinnen, F.; Berrehouma, M.; Hlavacek, C.; Vaufrey, F.; Halldin, C.; McCarron, J. A.; Pike, V. W.; Dollé, F. Synthesis of a [6- Pyridinyl - 18 F]-Labelled Fluoro Derivative of WAY-100635 as a Candidate Radioligand for Brain 5-HT 1A Receptor Imaging with PET. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (13), 2769–2782.
- (76) McCarron, J. The Pyridinyl-6 Position of WAY-100635 as a Site for Radiofluorination— Effect on 5-HT1A Receptor Radioligand Behavior in Vivo. *Mol. Imaging Biol.* **2004**, *6* (1), 17–26.
- (77) García, G.; Abet, V.; Alajarín, R.; Álvarez-Builla, J.; Delgado, M.; García-García, L.; Bascuñana-Almarcha, P.; Peña-Salcedo, C.; Kelly, J.; Pozo, M. A. N-(4-[18F]-Fluoropyridin-2-Yl)-N-{2-[4-(2-Methoxyphenyl)Piperazin-1-Yl]Ethyl}carboxamides as Analogs of WAY100635. New PET Tracers of Serotonin 5-HT1A Receptors. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 795–806.
- (78) Kumar, J. S. D.; Prabhakaran, J.; Majo, V. J.; Milak, M. S.; Hsiung, S.-C.; Tamir, H.; Simpson, N. R.; Van Heertum, R. L.; Mann, J. J.; Parsey, R. V. Synthesis and in Vivo

- Evaluation of a Novel 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist Radioligand [O-Methyl-<sup>11</sup>C]2-(4-(4-(2-Methoxyphenyl)Piperazin-1-yl)Butyl)-4-Methyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)Dione in Nonhuman Primates. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2007**, *34* (7), 1050–1060.
- (79) Milak, M. S.; DeLorenzo, C.; Zanderigo, F.; Prabhakaran, J.; Kumar, J. S. D.; Majo, V. J.; Mann, J. J.; Parsey, R. V. In Vivo Quantification of Human Serotonin 1A Receptor Using <sup>11</sup>C-CUMI-101, an Agonist PET Radiotracer. *J. Nucl. Med.* **2010**, *51* (12), 1892–1900.
- (80) Hines, C. S.; Liow, J.-S.; Zanotti-Fregonara, P.; Hirvonen, J.; Morse, C.; Pike, V. W.; Innis, R. B. Human Biodistribution and Dosimetry of <sup>11</sup>C-CUMI-101, an Agonist Radioligand for Serotonin-1A Receptors in Brain. *PLoS One* **2011**, *6* (9), 1-9.
- (81) Majo, V. J.; Milak, M. S.; Prabhakaran, J.; Mali, P.; Savenkova, L.; Simpson, N. R.; Mann, J. J.; Parsey, R. V.; Kumar, J. S. D. Synthesis and in Vivo Evaluation of [<sup>18</sup>F]2-(4-(4-(2-(2-Fluoroethoxy)Phenyl)Piperazin-1-yl)Butyl)-4-Methyl-1,2,4-Triazine-3,5(2H,4H)-Dione ([<sup>18</sup>F]FECUMI-101) as an Imaging Probe for 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist in Nonhuman Primates. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (17), 5598–5604.
- (82) Collier, T. L.; Liang, S. H.; Mann, J. J.; Vasdev, N.; Kumar, J. S. D. Microfluidic Radiosynthesis of [<sup>18</sup>F]FEMPT, a High Affinity PET Radiotracer for Imaging Serotonin Receptors. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 2922–2927.
- (83) Newman-Tancredi, A.; Martel, J.-C.; Assié, M.-B.; Buritova, J.; Laressergues, E.; Cosi, C.; Heusler, P.; Bruins Slot, L.; Colpaert, F.; Vacher, B.; Cussac, D. Signal Transduction and Functional Selectivity of F15599, a Preferential Post-Synaptic 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist. *Br. J. Pharmacol.* **2009**, *156* (2), 338–353.
- (84) Lemoine, L.; Verdurand, M.; Vacher, B.; Blanc, E.; Le Bars, D.; Newman-Tancredi, A.; Zimmer, L. [<sup>18</sup>F]F15599, a Novel 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist, as a Radioligand for PET Neuroimaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37* (3), 594–605.
- (85) Lemoine, L.; Becker, G.; Vacher, B.; Billard, T.; Lancelot, S.; Newman-Tancredi, A.; Zimmer, L. Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of <sup>18</sup>F-F13714 as a Fluorinated 5-HT<sub>1A</sub> Receptor Agonist Radioligand for PET Neuroimaging. *J. Nucl. Med.* **2012**, *53* (6), 969–976.
- (86) Yokoyama, C.; Mawatari, A.; Kawasaki, A.; Takeda, C.; Onoe, K.; Doi, H.; Newman-

- Tancredi, A.; Zimmer, L.; Onoe, H. Marmoset Serotonin 5-HT 1A Receptor Mapping with a Biased Agonist PET Probe 18 F-F13714: Comparison with an Antagonist Tracer 18 F-MPPF in Awake and Anesthetized States. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *19* (12), 1-12.
- (87) Heusler, P.; Palmier, C.; Tardif, S.; Bernois, S.; Colpaert, F. C.; Cussac, D. [3H]-F13640, a Novel, Selective and High-Efficacy Serotonin 5-HT1A Receptor Agonist Radioligand. *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **2010**, *382* (4), 321–330.
- (88) Xu, X.-J.; Colpaert, F.; Wiesenfeld-Hallin, Z. Opioid Hyperalgesia and Tolerance versus 5-HT1A Receptor-Mediated Inverse Tolerance. *Trends Pharmacol. Sci.* **2003**, *24* (12), 634–639.
- (89) Vidal, B.; Fieux, S.; Colom, M.; Billard, T.; Bouillot, C.; Barret, O.; Constantinescu, C.; Tamagnan, G.; Newman-Tancredi, A.; Zimmer, L. 18F-F13640 Preclinical Evaluation in Rodent, Cat and Primate as a 5-HT1A Receptor Agonist for PET Neuroimaging. *Brain Struct. Funct.* **2018**, *223* (6), 2973–2988.
- (90) Verdurand, M.; Zimmer, L. Hippocampal 5-HT 1A Receptor Expression Changes in Prodromal Stages of Alzheimer's Disease: Beneficial or Deleterious? *Neuropharmacology* **2017**, *123*, 446–454.
- (91) Colom, M.; Costes, N.; Redouté, J.; Dailier, F.; Gobert, F.; Le Bars, D.; Billard, T.; Newman-Tancredi, A.; Zimmer, L. 18F-F13640 PET Imaging of Functional Receptors in Humans. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2020**, *47* (1), 220–221.
- (92) Singh, N.; Hazari, P. P.; Prakash, S.; Chuttani, K.; Khurana, H.; Chandra, H.; Mishra, A. K. A Homodimeric Bivalent Radioligand Derived from 1-(2-Methoxyphenyl)Piperazine with High Affinity for in Vivo 5-HT1A Receptor Imaging. *Medchemcomm* **2012**, *3* (7), 814.
- (93) Hazari, P. P.; Prakash, S.; Meena, V. K.; Singh, N.; Chuttani, K.; Chadha, N.; Singh, P.; Kukreti, S.; Mishra, A. K. Synthesis, Preclinical Evaluation and Molecular Modelling of Macrocyclic Appended 1-(2-Methoxyphenyl)Piperazine for 5-HT 1A Neuroreceptor Imaging. *RSC Adv.* **2016**, *6* (9), 7288–7301.
- (94) Sari, Y. Serotonin Receptors: From Protein to Physiological Function and Behavior.

- Neurosci. Biobehav. Rev.* **2004**, *28* (6), 565–582.
- (95) Rutz, S.; Riegert, C.; Rothmaier, A. K.; Buhot, M.-C.; Cassel, J.-C.; Jackisch, R. Presynaptic Serotonergic Modulation of 5-HT and Acetylcholine Release in the Hippocampus and the Cortex of 5-HT1B-Receptor Knockout Mice. *Brain Res. Bull.* **2006**, *70* (1), 81–93.
- (96) Olivier, B.; van Oorschot, R. 5-HT1B Receptors and Aggression: A Review. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *526* (1–3), 207–217.
- (97) Pierson, M. E.; Andersson, J.; Nyberg, S.; McCarthy, D. J.; Finnema, S. J.; Varnäs, K.; Takano, A.; Karlsson, P.; Gulyás, B.; Medd, A. M.; Lee, C.-M.; Powell, M. E.; Heys, J. R.; Potts, W.; Seneca, N.; Mrzljak, L.; Farde, L.; Halldin, C. [<sup>11</sup>C]AZ10419369: A Selective 5-HT1B Receptor Radioligand Suitable for Positron Emission Tomography (PET). Characterization in the Primate Brain. *Neuroimage* **2008**, *41* (3), 1075–1085.
- (98) Maier, D. L.; Sobotka-Briner, C.; Ding, M.; Powell, M. E.; Jiang, Q.; Hill, G.; Heys, J. R.; Elmore, C. S.; Pierson, M. E.; Mrzljak, L. [N-Methyl-<sup>3</sup>H]AZ10419369 Binding to the 5-HT 1B Receptor: In Vitro Characterization and in Vivo Receptor Occupancy. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2009**, *330* (1), 342–351.
- (99) Varnäs, K.; Nyberg, S.; Halldin, C.; Varrone, A.; Takano, A.; Karlsson, P.; Andersson, J.; McCarthy, D.; Smith, M.; Pierson, M. E.; Söderström, J.; Farde, L. Quantitative Analysis of [<sup>11</sup>C]AZ10419369 Binding to 5-HT 1B Receptors in Human Brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2011**, *31* (1), 113–123.
- (100) Nord, M.; Finnema, S. J.; Schain, M.; Halldin, C.; Farde, L. Test–Retest Reliability of [<sup>11</sup>C]AZ10419369 Binding to 5-HT1B Receptors in Human Brain. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2014**, *41* (2), 301–307.
- (101) Tiger, M.; Farde, L.; Rück, C.; Varrone, A.; Forsberg, A.; Lindfors, N.; Halldin, C.; Lundberg, J. Low Serotonin1B Receptor Binding Potential in the Anterior Cingulate Cortex in Drug-Free Patients with Recurrent Major Depressive Disorder. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2016**, *253*, 36–42.
- (102) Varrone, A.; Svenningsson, P.; Forsberg, A.; Varnäs, K.; Tiger, M.; Nakao, R.; Halldin, C.; Nilsson, L.-G.; Farde, L. Positron Emission Tomography Imaging of 5-

- Hydroxytryptamine<sub>1B</sub> Receptors in Parkinson's Disease. *Neurobiol. Aging* **2014**, *35* (4), 867–875.
- (103) Lindberg, A.; Nag, S.; Schou, M.; Takano, A.; Matsumoto, J.; Amini, N.; Elmore, C. S.; Farde, L.; Pike, V. W.; Halldin, C. [11C]AZ10419096 – a Full Antagonist PET Radioligand for Imaging Brain 5-HT<sub>1B</sub> Receptors. *Nucl. Med. Biol.* **2017**, *54*, 34–40.
- (104) Lindberg, A.; Arakawa, R.; Nogami, T.; Nag, S.; Schou, M.; Elmore, C. S.; Farde, L.; Pike, V. W.; Halldin, C. Potential for Imaging the High-Affinity State of the 5-HT<sub>1B</sub> Receptor: A Comparison of Three PET Radioligands with Differing Intrinsic Activity. *EJNMMI Res.* **2019**, *9* (1), 100.
- (105) Lindberg, A.; Nag, S.; Schou, M.; Arakawa, R.; Nogami, T.; Moein, M. M.; Elmore, C. S.; Pike, V. W.; Halldin, C. Development of a 18F-Labeled PET Radioligand for Imaging 5-HT<sub>1B</sub> Receptors: [18F]AZ10419096. *Nucl. Med. Biol.* **2019**, *78–79*, 11–16.
- (106) Ridler, K.; Plisson, C.; Rabiner, E. A.; Gunn, R. N.; Easwaramoorthy, B.; Abi-Dargham, A.; Laruelle, M.; Slifstein, M. Characterization of in Vivo Pharmacological Properties and Sensitivity to Endogenous Serotonin of [11C] P943: A Positron Emission Tomography Study in Papio Anubis. *Synapse* **2011**, *65* (11), 1119–1127.
- (107) Murrough, J. W.; Henry, S.; Hu, J.; Gallezot, J.-D.; Planeta-Wilson, B.; Neumaier, J. F.; Neumeister, A. Reduced Ventral Striatal/Ventral Pallidal Serotonin<sub>1B</sub> Receptor Binding Potential in Major Depressive Disorder. *Psychopharmacology (Berl.)* **2011**, *213* (2–3), 547–553.
- (108) Matuskey, D.; Bhagwagar, Z.; Planeta, B.; Pittman, B.; Gallezot, J.-D.; Chen, J.; Wanyiri, J.; Najafzadeh, S.; Ropchan, J.; Geha, P.; Huang, Y.; Potenza, M. N.; Neumeister, A.; Carson, R. E.; Malison, R. T. Reductions in Brain 5-HT<sub>1B</sub> Receptor Availability in Primarily Cocaine-Dependent Humans. *Biol. Psychiatry* **2014**, *76* (10), 816–822.
- (109) Hu, J.; Henry, S.; Gallezot, J. D.; Ropchan, J.; Neumaier, J. F.; Potenza, M. N.; Sinha, R.; Krystal, J. H.; Huang, Y.; Ding, Y. S.; Carson, R. E.; Neumeister, A. Serotonin 1B Receptor Imaging in Alcohol Dependence. *Biol. Psychiatry* **2010**, *67* (9), 800–803.
- (110) Leysen, J. 5-HT<sub>2</sub> Receptors. *Curr. Drug Target -CNS Neurol. Disord.* **2004**, *3* (1), 11–26.

- (111) Nichols, D. E. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* **2004**, *101* (2), 131–181.
- (112) Hall, H.; Farde, L.; Halldin, C.; Lundkvist, C.; Sedvall, G. Autoradiographic Localization of 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in the Human Brain Using [3H]M100907 and [11C]M100907. *Synapse* **2000**, *38* (4), 421–431.
- (113) Hasuo, H.; Matsuoka, T.; Akasu, T. Activation of Presynaptic 5-Hydroxytryptamine 2A Receptors Facilitates Excitatory Synaptic Transmission via Protein Kinase C in the Dorsolateral Septal Nucleus. *J. Neurosci.* **2002**, *22* (17), 7509–7517.
- (114) Naughton, M.; Mulrooney, J. B.; Leonard, B. E. A Review of the Role of Serotonin Receptors in Psychiatric Disorders. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2000**, *15* (6), 397–415.
- (115) Lemaire, C.; Cantineau, R.; Guillaume, M.; Plenevaux, A.; Christiaens, L. Fluorine-18-Altanserin: A Radioligand for the Study of Serotonin Receptors with PET: Radiolabeling and in Vivo Biologic Behavior in Rats. *J. Nucl. Med.* **1991**, *32* (12), 2266–2272.
- (116) Biver, F.; Goldman, S.; Luxen, A.; Monclus, M.; Forestini, M.; Mendlewicz, J.; Lotstra, F. Multicompartmental Study of Fluorine-18 Altanserin Binding to Brain 5HT<sub>2</sub> Receptors in Humans Using Positron Emission Tomography. *Eur. J. Nucl. Med.* **1994**, *21* (9), 937–946.
- (117) Price, J. C.; Lopresti, B. J.; Mason, N. S.; Holt, D. P.; Huang, Y.; Mathis, C. A. Analyses of [18F]Altanserin Bolus Injection PET Data. I: Consideration of Radiolabeled Metabolites in Baboons. *Synapse* **2001**, *41* (1), 1–10.
- (118) Tan, P.-Z.; Baldwin, R. .; Van Dyck, C. .; Al-Tikriti, M.; Roth, B.; Khan, N.; Charney, D. .; Innis, R. . Characterization of Radioactive Metabolites of 5-HT<sub>2A</sub> Receptor PET Ligand [18F]Altanserin in Human and Rodent. *Nucl. Med. Biol.* **1999**, *26* (6), 601–608.
- (119) Adams, K. H.; Pinborg, L. H.; Svarer, C.; Hasselbalch, S. G.; Holm, S.; Haugbøl, S.; Madsen, K.; Frøkjær, V.; Martiny, L.; Paulson, O. B.; Knudsen, G. M. A Database of [18F]-Altanserin Binding to 5-HT<sub>2A</sub> Receptors in Normal Volunteers: Normative Data and Relationship to Physiological and Demographic Variables. *Neuroimage* **2004**, *21* (3), 1105–1113.

- (120) Frank, G. K.; Kaye, W. H.; Meltzer, C. C.; Price, J. C.; Greer, P.; McConaha, C.; Skovira, K. Reduced 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding after Recovery from Anorexia Nervosa. *Biol. Psychiatry* **2002**, *52* (9), 896–906.
- (121) Rasmussen, H.; Frokjaer, V. G.; Hilker, R. W.; Madsen, J.; Anhøj, S.; Oranje, B.; Pinborg, L. H.; Glenthøj, B.; Knudsen, G. M. Low Frontal Serotonin 2A Receptor Binding Is a State Marker for Schizophrenia? *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2016**, *26* (7), 1248–1250.
- (122) Mintun, M. A.; Sheline, Y. I.; Moerlein, S. M.; Vlassenko, A. G.; Huang, Y.; Snyder, A. Z. Decreased Hippocampal 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding in Major Depressive Disorder: In Vivo Measurement with [<sup>18</sup>F]Altanserin Positron Emission Tomography. *Biol. Psychiatry* **2004**, *55* (3), 217–224.
- (123) Adams, K. H.; Hansen, E. S.; Pinborg, L. H.; Hasselbalch, S. G.; Svarer, C.; Holm, S.; Bolwig, T. G.; Knudsen, G. M. Patients with Obsessive–Compulsive Disorder Have Increased 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding in the Caudate Nuclei. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2005**, *8* (3), 391–401.
- (124) Marner, L.; Frokjaer, V. G.; Kalbitzer, J.; Lehel, S.; Madsen, K.; Baaré, W. F. C.; Knudsen, G. M.; Hasselbalch, S. G. Loss of Serotonin 2A Receptors Exceeds Loss of Serotonergic Projections in Early Alzheimer’s Disease: A Combined [<sup>11</sup>C]DASB and [<sup>18</sup>F]Altanserin-PET Study. *Neurobiol. Aging* **2012**, *33* (3), 479–487.
- (125) Blin, J.; Pappata, S.; Kiyosawa, M.; Crouzel, C.; Baron, J. C. [<sup>18</sup>F]Setoperone: A New High-Affinity Ligand for Positron Emission Tomography Study of the Serotonin-2 Receptors in Baboon Brain in Vivo. *Eur. J. Pharmacol.* **1988**, *147* (1), 73–82.
- (126) Blin, J.; Sette, G.; Fiorelli, M.; Bletry, O.; Elghozi, J. L.; Crouzel, C.; Baron, J. C. A Method for the In Vivo Investigation of the Serotonergic 5-HT<sub>2</sub> Receptors in the Human Cerebral Cortex Using Positron Emission Tomography and <sup>18</sup>F-Labeled Setoperone. *J. Neurochem.* **1990**, *54* (5), 1744–1754.
- (127) Meyer, J. H.; Kapur, S.; Houle, S.; DaSilva, J.; Owczarek, B.; Brown, G. M.; Wilson, A. A.; Kennedy, S. H. Prefrontal Cortex 5-HT<sub>2</sub> Receptors in Depression: An [<sup>18</sup>F]Setoperone PET Imaging Study. *Am. J. Psychiatry* **1999**, *156* (7), 1029–1034.

- (128) Massou, J. M.; Trichard, C.; Attar-Levy, D.; Feline, A.; Corruble, E.; Beaufiles, B.; Martinot, J. L. Frontal 5-HT(2A) Receptors Studied in Depressive Patients during Chronic Treatment by Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)*. **1997**, *133* (1), 99–101.
- (129) Chabriat, H.; Tehindrazanarivelo, A.; Vera, P.; Samson, Y.; Pappata, S.; Boullais, N.; Bousser, M. 5HT 2 Receptors in Cerebral Cortex of Migraineurs Studied Using PET and 18 F-Fluorosetoperone. *Cephalalgia* **1995**, *15* (2), 104–108.
- (130) Blin, J.; Baron, J. C.; Dubois, B.; Crouzel, C.; Fiorelli, M.; Attar-Lévy, D.; Pillon, B.; Fournier, D.; Vidailhet, M.; Agid, Y. Loss of Brain 5-HT 2 Receptors in Alzheimer's Disease. *Brain* **1993**, *116* (3), 497–510.
- (131) Staley, J. K.; Van Dyck, C. H.; Tan, P.-Z.; Al Tikriti, M.; Ramsby, Q.; Klump, H.; Ng, C.; Garg, P.; Soufer, R.; Baldwin, R. M.; Innis, R. B. Comparison of [18F]Altanserin and [18F]Deuteroaltanserin for PET Imaging of Serotonin2A Receptors in Baboon Brain: Pharmacological Studies. *Nucl. Med. Biol.* **2001**, *28* (3), 271–279.
- (132) van Dyck, C. H.; Soares, J. C.; Tan, P.-Z.; Staley, J. K.; Baldwin, R. M.; Amici, L. A.; Fu, X.; Garg, P. K.; Seibyl, J. P.; Charney, D. S.; Innis, R. B. Equilibrium Modeling of 5-Ht2a Receptors with [18f]Deuteroaltanserin and Pet: Feasibility of a Constant Infusion Paradigm. *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27* (8), 715–722.
- (133) Soares, J. C.; van Dyck, C. H.; Tan, P.-Z.; Zoghbi, S. S.; Garg, P.; Soufer, R.; Baldwin, R. M.; Fujita, M.; Staley, J. K.; Fu, X.; Amici, L.; Seibyl, J.; Innis, R. B. Reproducibility of in Vivo Brain Measures of 5-HT2A Receptors with PET and [18F]Deuteroaltanserin. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2001**, *106* (2), 81–93.
- (134) Santhosh, L.; Estok, K. M.; Vogel, R. S.; Tamagnan, G. D.; Baldwin, R. M.; Mitsis, E. M.; MacAvoy, M. G.; Staley, J. K.; van Dyck, C. H. Regional Distribution and Behavioral Correlates of 5-HT2A Receptors in Alzheimer's Disease with [18F]Deuteroaltanserin and PET. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2009**, *173* (3), 212–217.
- (135) Ito, H.; Nyberg, S.; Halldin, C.; Lundkvist, C.; Farde, L. PET Imaging of Central 5-HT(2A) Receptors with Carbon-11-MDL 100,907. *J. Nucl. Med.* **1998**, *39* (1), 208–214.
- (136) Lopez-Gimenez, J. F.; Vilaro, M. T.; Palacios, M.; Mengod, G. [ 3 H ] MDL 100 , 907

- Labels 5-HT 2A Serotonin Receptors Selectively in Primate Brain. *Neuropharmacology* **1998**, *37*, 1147–1158.
- (137) López-Giménez, J. F.; Mengod, G.; Palacios, J. M.; Vilaró, M. T. Selective Visualization of Rat Brain 5-HT<sub>2A</sub> Receptors by Autoradiography with [<sup>3</sup>H]MDL 100,907. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **1997**, *356* (4), 446–454.
- (138) Lundkvist, C.; Halldin, C.; Ginovart, N.; Nyberg, S.; Swahn, C.-G.; Carr, A. A.; Brunner, F.; Farde, L. [<sup>11</sup>C]MDL 100907, a Radioligand for Selective Imaging of 5-HT<sub>2A</sub> Receptors with Positron Emission Tomography. *Life Sci.* **1996**, *58* (10), 187–192.
- (139) Ito, H.; Nyberg, S.; Halldin, C.; Lundkvist, C.; Farde, L. PET Imaging of Central 5-HT<sub>2A</sub> Receptors with Carbon-11-MDL 100,907. *J. Nucl. Med.* **1998**, *39* (1), 208–214.
- (140) Talbot, P. S.; Slifstein, M.; Hwang, D.-R.; Huang, Y.; Scher, E.; Abi-Dargham, A.; Laruelle, M. Extended Characterisation of the Serotonin 2A (5-HT<sub>2A</sub>) Receptor-Selective PET Radiotracer <sup>11</sup>C-MDL100907 in Humans: Quantitative Analysis, Test–Retest Reproducibility, and Vulnerability to Endogenous 5-HT Tone. *Neuroimage* **2012**, *59* (1), 271–285.
- (141) Bhagwagar, Z.; Hinz, R.; Taylor, M.; Fancy, S.; Cowen, P.; Grasby, P. Increased 5-HT 2A Receptor Binding in Euthymic, Medication-Free Patients Recovered From Depression: A Positron Emission Study With [<sup>11</sup>C]MDL 100,907. *Am. J. Psychiatry* **2006**, *163* (9), 1580–1587.
- (142) Girgis, R. R.; Slifstein, M.; Xu, X.; Frankle, W. G.; Anagnostou, E.; Wasserman, S.; Pepa, L.; Kolevzon, A.; Abi-Dargham, A.; Laruelle, M.; Hollander, E. The 5-HT 2A Receptor and Serotonin Transporter in Asperger's Disorder: A PET Study with [<sup>11</sup>C]MDL 100907 and [<sup>11</sup>C]DASB. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2011**, *194* (3), 230–234.
- (143) Simpson, H. B.; Slifstein, M.; Bender, J.; Xu, X.; Hackett, E.; Maher, M. J.; Abi-Dargham, A. Serotonin 2A Receptors in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with [<sup>11</sup>C]MDL 100907. *Biol. Psychiatry* **2011**, *70* (9), 897–904.
- (144) Scott, D. O.; Heath, T. G. Investigation of the CNS Penetration of a Potent 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Antagonist (MDL 100,907) and an Active Metabolite (MDL 105,725) Using in Vivo Microdialysis Sampling in the Rat. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1998**, *17* (1), 17–25.

- (145) Ren, H.; Wey, H.-Y.; Strebl, M.; Neelamegam, R.; Ritter, T.; Hooker, J. M. Synthesis and Imaging Validation of [ 18 F]MDL100907 Enabled by Ni-Mediated Fluorination. *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5* (7), 611–615.
- (146) Herth, M. M.; Piel, M.; Debus, F.; Schmitt, U.; Lüddens, H.; Rösch, F. Preliminary in Vivo and Ex Vivo Evaluation of the 5-HT<sub>2A</sub> Imaging Probe [18F]MH.MZ. *Nucl. Med. Biol.* **2009**, *36* (4), 447–454.
- (147) Debus, F.; Herth, M. M.; Piel, M.; Buchholz, H.-G.; Bausbacher, N.; Kramer, V.; Lüddens, H.; Rösch, F. 18F-Labeling and Evaluation of Novel MDL 100907 Derivatives as Potential 5-HT<sub>2A</sub> Antagonists for Molecular Imaging. *Nucl. Med. Biol.* **2010**, *37* (4), 487–495.
- (148) Hansen, H. D.; Ettrup, A.; Herth, M. M.; Dyssegaard, A.; Ratner, C.; Gillings, N.; Knudsen, G. M. Direct Comparison of [ 18 F]MH.MZ and [ 18 F]Altanserin for 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Imaging with PET. *Synapse* **2013**, *67* (6), 328–337.
- (149) Ettrup, A.; Palner, M.; Gillings, N.; Santini, M. A.; Hansen, M.; Kornum, B. R.; Rasmussen, L. K.; Någren, K.; Madsen, J.; Begtrup, M.; Knudsen, G. M. Radiosynthesis and Evaluation Of 11C-CIMBI-5 as a 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Agonist Radioligand for PET. *J. Nucl. Med.* **2010**, *51* (11), 1763–1770.
- (150) Prabhakaran, J.; DeLorenzo, C.; Zanderigo, F.; Knudsen, G. M.; Gilling, N.; Pratap, M.; Jorgensen, M. J.; Daunais, J.; Kaplan, J. R.; Parsey, R. V.; Mann, J. J.; Kumar, D. In Vivo PET Imaging of [11C]CIMBI-5, a 5-HT<sub>2A</sub> Agonist Radiotracer in Nonhuman Primates. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2019**, *22* (10), 352–364.
- (151) Ettrup, A.; Hansen, M.; Santini, M. A.; Paine, J.; Gillings, N.; Palner, M.; Lehel, S.; Herth, M. M.; Madsen, J.; Kristensen, J.; Begtrup, M.; Knudsen, G. M. Radiosynthesis and in Vivo Evaluation of a Series of Substituted 11C-Phenethylamines as 5-HT<sub>2A</sub> Agonist PET Tracers. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2011**, *38* (4), 681–693.
- (152) Johansen, A.; Hansen, H. D.; Svarer, C.; Lehel, S.; Leth-Petersen, S.; Kristensen, J. L.; Gillings, N.; Knudsen, G. M. The Importance of Small Polar Radiometabolites in Molecular Neuroimaging: A PET Study with [ 11 C]Cimbi-36 Labeled in Two Positions. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2018**, *38* (4), 659–668.

- (153) Johansen, A.; Holm, S.; Dall, B.; Keller, S.; Kristensen, J. L.; Knudsen, G. M.; Hansen, H. D. Human Biodistribution and Radiation Dosimetry of the 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Agonist Cimbi-36 Labeled with Carbon-11 in Two Positions. *EJNMMI Res.* **2019**, *9* (1), 71.
- (154) Jørgensen, L. M.; Weikop, P.; Villadsen, J.; Visnapuu, T.; Ettrup, A.; Hansen, H. D.; Baandrup, A. O.; Andersen, F. L.; Bjarkam, C. R.; Thomsen, C.; Jespersen, B.; Knudsen, G. M. Cerebral 5-HT Release Correlates with [ <sup>11</sup> C]Cimbi36 PET Measures of 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Occupancy in the Pig Brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2017**, *37* (2), 425–434.
- (155) Yang, K. C.; Stepanov, V.; Martinsson, S.; Ettrup, A.; Takano, A.; Knudsen, G. M.; Halldin, C.; Farde, L.; Finnema, S. J. Fenfluramine Reduces [<sup>11</sup>C]Cimbi-36 Binding to the 5-HT<sub>2A</sub> Receptor in the Nonhuman Primate Brain. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *20* (9), 683–691.
- (156) da Cunha-Bang, S.; Ettrup, A.; Mc Mahon, B.; Skibsted, A. P.; Schain, M.; Lehel, S.; Dyssegaard, A.; Jørgensen, L. M.; Møller, K.; Gillings, N.; Svarer, C.; Knudsen, G. M. Measuring Endogenous Changes in Serotonergic Neurotransmission with [<sup>11</sup>C]Cimbi-36 Positron Emission Tomography in Humans. *Transl. Psychiatry* **2019**, *9* (1), 134.
- (157) Erritzoe, D.; Ashok, A. H.; Searle, G. E.; Colasanti, A.; Turton, S.; Lewis, Y.; Huiban, M.; Moz, S.; Passchier, J.; Saleem, A.; Beaver, J.; Lingford-Hughes, A.; Nutt, D. J.; Howes, O. D.; Gunn, R. N.; Knudsen, G. M.; Rabiner, E. A. Serotonin Release Measured in the Human Brain: A PET Study with [<sup>11</sup>C]CIMBI-36 and d-Amphetamine Challenge. *Neuropsychopharmacology* **2020**, *45* (5), 804–810.
- (158) Ettrup, A.; Svarer, C.; McMahan, B.; da Cunha-Bang, S.; Lehel, S.; Møller, K.; Dyssegaard, A.; Ganz, M.; Beliveau, V.; Jørgensen, L. M.; Gillings, N.; Knudsen, G. M. Serotonin 2A Receptor Agonist Binding in the Human Brain with [<sup>11</sup>C]Cimbi-36: Test–Retest Reproducibility and Head-to-Head Comparison with the Antagonist [<sup>18</sup>F]Altanserin. *Neuroimage* **2016**, *130*, 167–174.
- (159) Prabhakaran, J.; Underwood, M. D.; Kumar, J. S. D.; Simpson, N. R.; Kassir, S. A.; Bakalian, M. J.; Mann, J. J.; Arango, V. Synthesis and in Vitro Evaluation of [<sup>18</sup>F]FECIMBI-36: A Potential Agonist PET Ligand for 5-HT<sub>2A/2C</sub> Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25* (18), 3933–3936.

- (160) Prabhakaran, J.; Solingapuram Sai, K. K.; Zanderigo, F.; Rubin-Falcone, H.; Jorgensen, M. J.; Kaplan, J. R.; Tooke, K. I.; Mintz, A.; Mann, J. J.; Kumar, J. S. D. In Vivo Evaluation of [ $^{18}\text{F}$ ]FECIMBI-36, an Agonist 5-HT $_{2A/2C}$  Receptor PET Radioligand in Nonhuman Primate. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27* (1), 21–23.
- (161) Sargent, T.; Budinger, T. F.; Braun, G.; Shulgin, A. T. An Iodinated Catecholamine Congener for Brain Imaging and Metabolic Studies. *J. Nucl. Med.* **1978**, *19* (1), 71–76.
- (162) Glennon, R. A.; Seggel, M. R.; Soine, W. H.; Herrick-Davis, K.; Lyon, R. A.; Titeler, M. Iodine-125 Labeled 1-(2,5-Dimethoxy-4-Iodophenyl)-2-Aminopropane: An Iodinated Radioligand That Specifically Labels the Agonist High-Affinity State of 5-HT $_2$  Serotonin Receptors. *J. Med. Chem.* **1988**, *31* (1), 5–7.
- (163) Nazarali, A. J.; Mckenna, D. J.; Saavedra, J. M. Autoradiographic Localization of 5-Ht $_2$  Receptors in Rat Brain Using [ $^{125}\text{I}$ ]-DOI, a Selective Psychomimetic Radioligand. *Neuro-psychopharmacol. biol. psychiat.* **1989**, *13*, 573–581.
- (164) Zea-Ponce, Y.; Kegeles, L. S.; Guo, N.; Raskin, L.; Bakthavachalam, V.; Laruelle, M. Pharmacokinetics and Brain Distribution in Non Human Primate of R(-)[ $^{123}\text{I}$ ]DOI, A 5HT $_{2A/2C}$  Serotonin Agonist. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29* (5), 575–583.
- (165) Terriere, D.; Janssen, P. M. F.; Gommeren, W.; Gysemans, M.; Mertens, J. J. R.; Leysen, J. E. Evaluation of Radioiodo-4-Amino-N-[1-[3-(4-Fluorophenoxy)-Propyl]-4-Methyl-4-Piperidiny]-5-iodo-2-methoxybenzamide as a Potential 5HT $_2$  Receptor Tracer for SPE(C)T. *Nucl. Med. Biol.* **1995**, *22* (8), 1005–1010.
- (166) Abi-Dargham, A.; Zea-Ponce, Y.; Terriere, D.; Al-Tikriti, M.; Baldwin, R. M.; Hoffer, P.; Charney, D.; Leysen, J. E.; Laruelle, M.; Mertens, J.; Innis, R. B. Preclinical Evaluation of [ $^{123}\text{I}$ ]R93274 as a SPECT Radiotracer for Imaging 5-HT(2A) Receptors. *Eur. J. Pharmacol.* **1997**, *321* (3), 285–293.
- (167) Busatto, G. F.; Pilowsky, L. S.; Costal, D. C.; Mertens, J.; Terrierel, D.; Ell, P. J.; Mulligan, R.; Travis, M. J.; Leysen, J. E.; Lui, D.; Gacinovic, S.; Waddington, W.; Lingford-Hughes, A.; Kerwin, R. W. Initial Evaluation Of $^{123}\text{I}$ -5-I-R91150, a Selective 5-HT $_{2A}$  Ligand for Single-Photon Emission Tomography, in Healthy Human Subjects. *Eur. J. Nucl. Med.* **1997**, *24* (6), 707–707.

- (168) Catafau, A. M.; Danus, M.; Bullich, S.; Llop, J.; Perich, J.; Cunningham, V. J.; Plaza, P.; Penengo, M. M.; Eersels, J. L. H.; Squassante, L.; Ros, D.; Barbanøj, M. Characterization of the SPECT 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Ligand <sup>123</sup>I-R91150 in Healthy Volunteers: Part 1 - Pseudoequilibrium Interval and Quantification Methods. *J. Nucl. Med.* **2006**, *47* (6), 919–928.
- (169) Baeken, C.; D’haenen, H.; Flamen, P.; Mertens, J.; Terriere, D.; Chavatte, K.; Boumon, R.; Bossuyt, A. <sup>123</sup>I-5-I-R91150, a New Single-Photon Emission Tomography Ligand for 5-HT<sub>2A</sub> Receptors: Influence of Age and Gender in Healthy Subjects. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **1998**, *25* (12), 1617–1622.
- (170) Versijpt, J.; Van Laere, K. J.; Dumont, F.; Decoo, D.; Vandecapelle, M.; Santens, P.; Goethals, I.; Audenaert, K.; Slegers, G.; Dierckx, R. A.; Korf, J. Imaging of the 5-HT<sub>2A</sub> System: Age-, Gender-, and Alzheimer’s Disease-Related Findings. *Neurobiol. Aging* **2003**, *24* (4), 553–561.
- (171) Melse, M.; Tan, S. K. H.; Temel, Y.; van Kroonenburgh, M. J. P. G.; Leentjens, A. F. G. Changes in 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Expression in Untreated, de Novo Patients with Parkinson’s Disease. *J. Parkinsons. Dis.* **2014**, *4* (2), 283–287.
- (172) Travis, M. J.; Busatto, G. F.; Pilowsky, L. S.; Mulligan, R.; Acton, P. D.; Gacinovic, S.; Mertens, J.; Terrière, D.; Costa, D. C.; Ell, P. J.; Kerwin, R. W. 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Blockade in Patients with Schizophrenia Treated with Risperidone or Clozapine. *Br. J. Psychiatry* **1998**, *173* (3), 236–241.
- (173) Baeken, C.; De Raedt, R.; Bossuyt, A.; Van Hove, C.; Mertens, J.; Dobbeleir, A.; Blankaert, P.; Goethals, I. The Impact of HF-RTMS Treatment on Serotonin<sub>2A</sub> Receptors in Unipolar Melancholic Depression. *Brain Stimul.* **2011**, *4* (2), 104–111.
- (174) Vermeire, S. T.; Audenaert, K. R.; Dobbeleir, A. A.; De Meester, R. H.; De Vos, F. J.; Peremans, K. Y. Evaluation of the Brain 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding Index in Dogs with Anxiety Disorders, Measured with <sup>123</sup>I-5I-R91150 and SPECT. *J. Nucl. Med.* **2009**, *50* (2), 284–289.
- (175) Audenaert, K.; Laere, K. Van; Dumont, F.; Vervaet, M. Decreased 5-HT<sub>2a</sub> Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa. *J. Nucl. Med.* **2003**, *44*, 163–170.

- (176) Goethals, I.; Vervaet, M.; Audenaert, K.; Jacobs, F.; Ham, H.; Van de Wiele, C.; Vandecapelle, M.; Slegers, G.; Dierckx, R.; van Heeringen, C. Differences of Cortical 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Binding Index with SPECT in Subtypes of Anorexia Nervosa: Relationship with Personality Traits? *J. Psychiatr. Res.* **2007**, *41* (5), 455–458.
- (177) Audenaert, K.; Van Laere, K.; Dumont, F.; Slegers, G.; Mertens, J.; van Heeringen, C.; Dierckx, R. A. Decreased Frontal Serotonin 5-HT<sub>2a</sub> Receptor Binding Index in Deliberate Self-Harm Patients. *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, *28* (2), 175–182.
- (178) van Heeringen, C.; Audenaert, K.; Van Laere, K.; Dumont, F.; Slegers, G.; Mertens, J.; Dierckx, R. A. Prefrontal 5-HT<sub>2a</sub> Receptor Binding Index, Hopelessness and Personality Characteristics in Attempted Suicide. *J. Affect. Disord.* **2003**, *74* (2), 149–158.
- (179) Dumas, N.; Moulin-Sallanon, M.; Ginovart, N.; Tournier, B. B.; Suzanne, P.; Cailly, T.; Fabis, F.; Rault, S.; Charnay, Y.; Millet, P. Small-Animal Single-Photon Emission Computed Tomographic Imaging of the Brain Serotonergic Systems in Wild-Type and Mdr1a Knockout Rats. *Mol. Imaging* **2014**, *13* (1), 1–12.
- (180) Mühlhausen, U.; Ermert, J.; Coenen, H. H. Synthesis, Labelling and First Evaluation of [<sup>18</sup>F]R91150 as a Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Antagonist for PET. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2009**, *52* (1), 13–22.
- (181) Samnick, S.; Remy, N.; Ametamey, S.; Bader, J. B.; Brandau, W.; Kirsch, C.-M. 123I-MSP and F[<sup>11</sup>C]MSP: New Selective 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Radiopharmaceuticals for in Vivo Studies of Neuronal 5-HT<sub>2</sub> Serotonin Receptors. Synthesis, in Vitro Binding Study with Unlabelled Analogues and Preliminary in Vivo Evaluation in Mice. *Life Sci.* **1998**, *63* (22), 2001–2013.
- (182) Fu, X.; Tan, P.-Z.; Kula, N. S.; Baldessarini, R.; Tamagnan, G.; Innis, R. B.; Baldwin, R. M. Synthesis, Receptor Potency, and Selectivity of Halogenated Diphenylpiperidines as Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Ligands for PET or SPECT Brain Imaging. *J. Med. Chem.* **2002**, *45* (11), 2319–2324.
- (183) Blanckaert, P. B. M.; Burvenich, I.; Wyffels, L.; De Bruyne, S.; Moerman, L.; De Vos, F. In Vivo Evaluation in Rodents of [<sup>123</sup>I]-3-I-CO as a Potential SPECT Tracer for the Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor. *Nucl. Med. Biol.* **2008**, *35* (8), 861–867.

- (184) Kim, J.; Moon, B. S.; Lee, B. C.; Lee, H.-Y.; Kim, H.-J.; Choo, H.; Pae, A. N.; Cho, Y. S.; Min, S.-J. A Potential PET Radiotracer for the 5-HT<sub>2C</sub> Receptor: Synthesis and in Vivo Evaluation of 4-(3-[<sup>18</sup>F]Fluorophenethoxy)Pyrimidine. *ACS Chem. Neurosci.* **2017**, *8* (5), 996–1003.
- (185) Zeng, F.; Nye, J. A.; Voll, R. J.; Howell, L.; Goodman, M. M. Synthesis and Evaluation of Pyridyloxypyridyl Indole Carboxamides as Potential PET Imaging Agents for 5-HT<sub>2C</sub> Receptors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2018**, *9* (3), 188–192.
- (186) Bloom, F. E.; Morales, M. The Central 5-HT<sub>3</sub> Receptor in CNS Disorders. *Neurochem. Res.* **1998**, *23* (5), 653–659.
- (187) Pithia, N. K.; Liang, C.; Pan, X.-Z.; Pan, M.-L.; Mukherjee, J. Synthesis and Evaluation of (S)-[<sup>18</sup>F]Fesetron in the Rat Brain as a Potential PET Imaging Agent for Serotonin 5-HT<sub>3</sub> Receptors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26* (8), 1919–1924.
- (188) Mu, L.; Müller Herde, A.; Rüefli, P. M.; Sladojevich, F.; Milicevic Sephton, S.; Krämer, S. D.; Thompson, A. J.; Schibli, R.; Ametamey, S. M.; Lochner, M. Synthesis and Pharmacological Evaluation of [<sup>11</sup>C]Granisetron and [<sup>18</sup>F]Fluoropalonosetron as PET Probes for 5-HT<sub>3</sub> Receptor Imaging. *ACS Chem. Neurosci.* **2016**, *7* (11), 1552–1564.
- (189) De Paulis, T.; Hewlett, W.; Schmidt, D.; Mason, N.; Trivedi, B.; Ebert, M. Synthesis and 5-HT<sub>3</sub> Receptor Binding Activity of 5-[<sup>125</sup>I]Iodo-2,3-Dimethoxy-N-(1-Azabicyclo[2.2.2]Oct-3-yl)Benzamide and Its 5-Halogen-2-Alkoxy Homologues. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32* (5), 385–396.
- (190) Hewlett, W. A.; Fridman, S.; Trivedi, B. L.; Schmidt, D. E.; De Paulis, T.; Ebert, M. H. Characterization of Desamino-5-[<sup>125</sup>I]Iodo-3-Methoxy-Zacopride ([<sup>125</sup>I]MIZAC) Binding to 5-HT<sub>3</sub> Receptors in the Rat Brain. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **1998**, *22* (2), 397–410.
- (191) Barré, L.; Debruyne, D.; Lasne, M. C.; Gourand, F.; Bonvento, G.; Camsonne, R.; Moulin, M.; Baron, J. C. Synthesis and Regional Rat Brain Distribution of [<sup>11</sup>C]MDL 72222: A 5HT<sub>3</sub> Receptor Antagonist. *Int. J. Radiat. Appl. Instrumentation. Part A. Appl. Radiat. Isot.* **1992**, *43* (4), 509–516.
- (192) Besret, L.; Dauphin, F.; Guillouet, S.; Dhilly, M.; Gourand, F.; Blaizot, X.; Young, A. R.;

- Petit-Taboué, M. C.; Mickala, P.; Barbelivien, A.; Rault, S.; Barré, L.; Baron, J. C. [11C]S21007, A Putative partial agonist for 5-HT<sub>3</sub> receptors PET studies. Rat and primate *in vivo* biological evaluation. *Life Sci.* **1997**, *62* (2), 115–129.
- (193) Thorell, J.-O.; Stone-Elander, S.; Eriksson, L.; Ingvar, M. N-Methylquipazine: Carbon-11 Labelling of the 5-HT<sub>3</sub> Agonist and *in Vivo* Evaluation of Its Biodistribution Using PET. *Nucl. Med. Biol.* **1997**, *24* (5), 405–412.
- (194) Ishiwata, K.; Ishii, K.; Ishii, S.-I.; Senda, M. Synthesis of 5-HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists, [11C]Y-25130 and [11C]YM060. *Appl. Radiat. Isot.* **1995**, *46* (9), 907–910.
- (195) Katounina, T.; Besret, L.; Dhilly, M.; Petit-Taboué, M.-C.; Barbelivien, A.; Baron, J.-C.; Dauphin, F.; Barré, L. Synthesis and Biological Investigations of [18F]MR18445, a 5-HT<sub>3</sub> Receptor Partial Agonist. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6* (6), 789–795.
- (196) Bockaert, J.; Claeysen, S.; Compan, V.; Dumuis, A. 5-HT<sub>4</sub> Receptors. *Curr. Drug Targets - CNS Neurol. Disord.* **2004**, 39–51.
- (197) Claeysen, S.; Sebben, M.; Becamel, C.; Bockaert, J.; Dumuis, A. Novel Brain-Specific 5-HT<sub>4</sub> Receptor Splice Variants Show Marked Constitutive Activity: Role of the C-Terminal Intracellular Domain. *Mol. Pharmacol.* **1999**, *55* (5), 910–920.
- (198) Blondel, O.; Vandecasteele, G.; Gastineau, M.; Leclerc, S.; Dahmoune, Y.; Langlois, M.; Fischmeister, R. Molecular and Functional Characterization of a 5-HT<sub>4</sub> Receptor Cloned from Human Atrium. *FEBS Lett.* **1997**, *412* (3), 465–474.
- (199) Gale, J. D.; Grossman, C. J.; Whitehead, J. W. F.; Oxford, A. W.; Bunce, K. T.; Humphrey, P. P. A. GR113808: A Novel, Selective Antagonist with High Affinity at the 5-HT<sub>4</sub> Receptor. *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *111* (1), 332–338.
- (200) Pike, V. W.; Halldin, C.; Nobuhara, K.; Hiltunen, J.; Mulligan, R. S.; Swahn, C.-G.; Karlsson, P.; Olsson, H.; Hume, S. P.; Hirani, E.; Whalley, J.; Pilowsky, L. S.; Larsson, S.; Schnell, P.-O.; Ell, P. J.; Farde, L. Radioiodinated SB 207710 as a Radioligand *in Vivo*: Imaging of Brain 5-HT<sub>4</sub> Receptors with SPET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30* (11), 1520–1528.
- (201) Kornum, B. R.; Lind, N. M.; Gillings, N.; Marnier, L.; Andersen, F.; Knudsen, G. M.

- Evaluation of the Novel 5-HT<sub>4</sub> Receptor PET Ligand [ 11 C]SB207145 in the Göttingen Minipig. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2009**, *29* (1), 186–196.
- (202) Marner, L.; Gillings, N.; Comley, R. A.; Baare, W. F. C.; Rabiner, E. A.; Wilson, A. A.; Houle, S.; Hasselbalch, S. G.; Svarer, C.; Gunn, R. N.; Laruelle, M.; Knudsen, G. M. Kinetic Modeling of 11C-SB207145 Binding to 5-HT<sub>4</sub> Receptors in the Human Brain In Vivo. *J. Nucl. Med.* **2009**, *50* (6), 900–908.
- (203) Marner, L.; Gillings, N.; Madsen, K.; Erritzoe, D.; Baaré, W. F. C.; Svarer, C.; Hasselbalch, S. G.; Knudsen, G. M. Brain Imaging of Serotonin 4 Receptors in Humans with [11C]SB207145-PET. *Neuroimage* **2010**, *50* (3), 855–861.
- (204) Madsen, K.; Haahr, M. T.; Marner, L.; Keller, S. H.; Baaré, W. F.; Svarer, C.; Hasselbalch, S. G.; Knudsen, G. M. Age and Sex Effects on 5-HT<sub>4</sub> Receptors in the Human Brain: A 11 CSB207145 PET Study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **2011**, *31* (6), 1475–1481.
- (205) Madsen, K.; Neumann, W.-J.; Holst, K.; Marner, L.; Haahr, M. T.; Lehel, S.; Knudsen, G. M.; Hasselbalch, S. G. Cerebral Serotonin 4 Receptors and Amyloid- $\beta$  in Early Alzheimer's Disease. *J. Alzheimer's Dis.* **2011**, *26* (3), 457–466.
- (206) Haahr, M. E.; Fisher, P. M.; Jensen, C. G.; Frokjaer, V. G.; Mahon, B. M.; Madsen, K.; Baaré, W. F. C.; Lehel, S.; Norremolle, A.; Rabiner, E. A.; Knudsen, G. M. Central 5-HT<sub>4</sub> Receptor Binding as Biomarker of Serotonergic Tonus in Humans: A [11C]SB207145 PET Study. *Mol. Psychiatry* **2014**, *19* (4), 427–432.
- (207) Perfalk, E.; Cunha-Bang, S. da; Holst, K. K.; Keller, S.; Svarer, C.; Knudsen, G. M.; Frokjaer, V. G. Testosterone Levels in Healthy Men Correlate Negatively with Serotonin 4 Receptor Binding. *Psychoneuroendocrinology* **2017**, *81*, 22–28.
- (208) Jakobsen, G. R.; Fisher, P. M.; Dyssegaard, A.; McMahon, B.; Holst, K. K.; Lehel, S.; Svarer, C.; Jensen, P. S.; Knudsen, G. M.; Frokjaer, V. G. Brain Serotonin 4 Receptor Binding Is Associated with the Cortisol Awakening Response. *Psychoneuroendocrinology* **2016**, *67*, 124–132.
- (209) Deen, M.; Hansen, H. D.; Hougaard, A.; Nørgaard, M.; Eiberg, H.; Lehel, S.; Ashina, M.; Knudsen, G. M. High Brain Serotonin Levels in Migraine between Attacks: A 5-HT<sub>4</sub> Receptor Binding PET Study. *NeuroImage Clin.* **2018**, *18*, 97–102.

- (210) Caillé, F.; Morley, T. J.; Tavares, A. A. S.; Papin, C.; Twardy, N. M.; Alagille, D.; Lee, H. S.; Baldwin, R. M.; Seibyl, J. P.; Barret, O.; Tamagnan, G. D. Synthesis and Biological Evaluation of Positron Emission Tomography Radiotracers Targeting Serotonin 4 Receptors in Brain: [18F]MNI-698 and [18F]MNI-699. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23* (23), 6243–6247.
- (211) Tavares, A. A. S.; Caille, F.; Barret, O.; Papin, C.; Lee, H.; Morley, T. J.; Fowles, K.; Holden, D.; Seibyl, J. P.; Alagille, D.; Tamagnan, G. D. In Vivo Evaluation of 18F-MNI698: An 18F-Labeled Radiotracer for Imaging of Serotonin 4 Receptors in Brain. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55* (5), 858–864.
- (212) Tavares, A. A. S.; Caillé, F.; Barret, O.; Papin, C.; Lee, H.; Morley, T. J.; Fowles, K.; Holden, D.; Seibyl, J. P.; Alagille, D.; Tamagnan, G. D. Whole-Body Biodistribution and Dosimetry Estimates of a Novel Radiotracer for Imaging of Serotonin 4 Receptors in Brain: [18F]MNI-698. *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41* (5), 432–439.
- (213) Dubost, E.; Dumas, N.; Fossey, C.; Magnelli, R.; Butt-Gueulle, S.; Ballandonne, C.; Caignard, D. H.; Dulin, F.; Sopkova de-Oliveira Santos, J.; Millet, P.; Charnay, Y.; Rault, S.; Cailly, T.; Fabis, F. Synthesis and Structure–Affinity Relationships of Selective High-Affinity 5-HT 4 Receptor Antagonists: Application to the Design of New Potential Single Photon Emission Computed Tomography Tracers. *J. Med. Chem.* **2012**, *55* (22), 9693–9707.
- (214) Babin, V.; Tournier, B. B.; Davis, A.; Dubost, E.; Pigrée, G.; Lohier, J.-F.; Reboul, V.; Cailly, T.; Bouillon, J.-P.; Millet, P.; Fabis, F. Design of Iodinated Radioligands for SPECT Imaging of Central Human 5-HT<sub>4</sub>R Using a Ligand Lipophilicity Efficiency Approach. *Bioorg. Chem.* **2020**, *96*, 1–13.
- (215) Fresneau, N.; Dumas, N.; Tournier, B. B.; Fossey, C.; Ballandonne, C.; Lesnard, A.; Millet, P.; Charnay, Y.; Cailly, T.; Bouillon, J. P.; Fabis, F. Design of a Serotonin 4 Receptor Radiotracer with Decreased Lipophilicity for Single Photon Emission Computed Tomography. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 386–396.
- (216) Parker, C. A.; Gunn, R. N.; Rabiner, E. A.; Slifstein, M.; Comley, R.; Salinas, C.; Johnson, C. N.; Jakobsen, S.; Houle, S.; Laruelle, M.; Cunningham, V. J.; Martarello, L. Radiosynthesis and Characterization of <sup>11</sup>C-GSK215083 as a PET Radioligand for the 5-

- HT6 Receptor. *J. Nucl. Med.* **2012**, *53* (2), 295–303.
- (217) Comley, R. A.; Salinas, C.; Mizrahi, R.; Vitcu, I.; Ng, A.; Hallett, W.; Keat, N.; Wilson, A. A.; Rabiner, E. A.; Laruelle, M.; Houle, S. Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Serotonin 5-HT<sub>6</sub> Ligand [11C]GSK215083 Determined from Human Whole-Body PET. *Mol. Imaging Biol.* **2012**, *14* (4), 517–521.
- (218) Radhakrishnan, R.; Nabulsi, N.; Gaiser, E.; Gallezot, J.-D.; Henry, S.; Planeta, B.; Lin, S.; Ropchan, J.; Williams, W.; Morris, E.; D'Souza, D. C.; Huang, Y.; Carson, R. E.; Matuskey, D. Age-Related Change in 5-HT<sub>6</sub> Receptor Availability in Healthy Male Volunteers Measured with 11 C-GSK215083 PET. *J. Nucl. Med.* **2018**, *59* (9), 1445–1450.
- (219) Parker, C. A.; Rabiner, E. A.; Gunn, R. N.; Searle, G.; Martarello, L.; Comley, R. A.; Davy, M.; Wilson, A. A.; Houle, S.; Mizrahi, R.; Laruelle, M.; Cunningham, V. J. Human Kinetic Modeling of the 5HT<sub>6</sub> PET Radioligand 11C-GSK215083 and Its Utility for Determining Occupancy at Both 5HT<sub>6</sub> and 5HT<sub>2A</sub> Receptors by SB742457 as a Potential Therapeutic Mechanism of Action in Alzheimer Disease. *J. Nucl. Med.* **2015**, *56* (12), 1901–1909.
- (220) Radhakrishnan, R.; Matuskey, D.; Nabulsi, N.; Gaiser, E.; Gallezot, J.-D.; Henry, S.; Planeta, B.; Lin, S.; Ropchan, J.; Huang, Y.; Carson, R. E.; D'Souza, D. C. In Vivo 5-HT<sub>6</sub> and 5-HT<sub>2A</sub> Receptor Availability in Antipsychotic Treated Schizophrenia Patients vs. Unmedicated Healthy Humans Measured with [11C]GSK215083 PET. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2020**, *295* (May 2019), 1-13.
- (221) Colomb, J.; Becker, G.; Fieux, S.; Zimmer, L.; Billard, T. Syntheses, Radiolabelings, and in Vitro Evaluations of Fluorinated PET Radioligands of 5-HT<sub>6</sub> Serotonergic Receptors. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (9), 3884–3890.
- (222) Becker, G.; Colomb, J.; Sgambato-Faure, V.; Tremblay, L.; Billard, T.; Zimmer, L. Preclinical Evaluation of [18F]2FNQ1P as the First Fluorinated Serotonin 5-HT<sub>6</sub> Radioligand for PET Imaging. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2015**, *42* (3), 495–502.
- (223) Sgambato-Faure, V.; Billard, T.; Météreau, E.; Duperrier, S.; Fieux, S.; Costes, N.; Tremblay, L.; Zimmer, L. Characterization and Reliability of [18F]2FNQ1P in

- Cynomolgus Monkeys as a PET Radiotracer for Serotonin 5-HT<sub>6</sub> Receptors. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 1–11.
- (224) Emery, S.; Fieux, S.; Vidal, B.; Courault, P.; Bouvard, S.; Tourvieille, C.; Iecker, T.; Billard, T.; Zimmer, L.; Lancelot, S. Preclinical Validation of [18F]2FNQ1P as a Specific PET Radiotracer of 5-HT<sub>6</sub> Receptors in Rat, Pig, Non-Human Primate and Human Brain Tissue. *Nucl. Med. Biol.* **2020**, *82–83*, 57–63.
- (225) Cifariello, A.; Pompili, A.; Gasbarri, A. 5-HT<sub>7</sub> Receptors in the Modulation of Cognitive Processes. *Behav. Brain Res.* **2008**, *195* (1), 171–179.
- (226) Zhang, M.-R.; Haradahira, T.; Maeda, J.; Okauchi, T.; Kida, T.; Obayashi, S.; Suzuki, K.; Suhara, T. Synthesis and Preliminary PET Study of the 5-HT<sub>7</sub> Receptor Antagonist [11C]DR4446. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2002**, *45* (10), 857–866.
- (227) Lemoine, L.; Andries, J.; Le Bars, D.; Billard, T.; Zimmer, L. Comparison of 4 Radiolabeled Antagonists for Serotonin 5-HT<sub>7</sub> Receptor Neuroimaging: Toward the First PET Radiotracer. *J. Nucl. Med.* **2011**, *52* (11), 1811–1818.
- (228) Colomb, J.; Becker, G.; Forcellini, E.; Meyer, S.; Buisson, L.; Zimmer, L.; Billard, T. Synthesis and Pharmacological Evaluation of a New Series of Radiolabeled Ligands for 5-HT<sub>7</sub> Receptor PET Neuroimaging. *Nucl. Med. Biol.* **2014**, *41* (4), 330–337.
- (229) Hansen, H. D.; Constantinescu, C. C.; Barret, O.; Herth, M. M.; Magnussen, J. H.; Lehel, S.; Dyssegaard, A.; Colomb, J.; Billard, T.; Zimmer, L.; Tamagnan, G.; Knudsen, G. M. Evaluation of [18 F]2FP3 in Pigs and Non-Human Primates. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2019**, *62* (1), 34–42.
- (230) Tampio L'Estrade, E.; Edgar, F. G.; Xiong, M.; Shalgunov, V.; Baerentzen, S. L.; Erlandsson, M.; Ohlsson, T. G.; Palner, M.; Knudsen, G. M.; Herth, M. M. Synthesis, Radiolabeling, and in Vitro and in Vivo Evaluation of [18 F]ENL30: A Potential PET Radiotracer for the 5-HT<sub>7</sub> Receptor. *ACS Omega* **2019**, *4* (4), 7344–7353.
- (231) L'Estrade, E. T.; Shalgunov, V.; Edgar, F. G.; Strebl-Bantillo, M. G.; Xiong, M.; Crestey, F.; Neelamegam, R.; Dyssegaard, A.; Lehel, S.; Erlandsson, M.; Ohlsson, T.; Hooker, J. M.; Knudsen, G. M.; Herth, M. M.; Hansen, H. D. Radiosynthesis and Preclinical Evaluation of [11 C]Cimbi-701 - Towards the Imaging of Cerebral 5-HT<sub>7</sub> Receptors. *J.*

*Label. Compd. Radiopharm.* **2020**, *63* (2), 46–55.

- (232) Herth, M. M.; Volk, B.; Pallagi, K.; Kofoed Bech, L.; Antoni, F. A.; Knudsen, G. M.; Kristensen, J. L. Synthesis and In Vitro Evaluation of Oxindole Derivatives as Potential Radioligands for 5-HT<sub>7</sub> Receptor Imaging with PET. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3* (12), 1002–1007.
- (233) Hansen, H. D.; Herth, M. M.; Ettrup, A.; Andersen, V. L.; Lehel, S.; Dyssegaard, A.; Kristensen, J. L.; Knudsen, G. M. Radiosynthesis and In Vivo Evaluation of Novel Radioligands for PET Imaging of Cerebral 5-HT<sub>7</sub> Receptors. *J. Nucl. Med.* **2014**, *55* (4), 640–646.
- (234) Tampio L'Estrade, E.; Xiong, M.; Shalgunov, V.; Edgar, F. G.; Volk, B.; Baerentzen, S. L.; Palner, M.; Erlandsson, M.; Ohlsson, T.; Knudsen, G. M.; Herth, M. M. Development and Evaluation of Two Potential 5-HT<sub>7</sub> Receptor PET Tracers: [18 F]ENL09 and [18 F]ENL10. *ACS Chem. Neurosci.* **2019**, *10* (9), 3961–3968.
- (235) Rudnick, G. Serotonin Transporters - Structure and Function. *J. Membr. Biol.* **2006**, *213* (2), 101–110.
- (236) Suehiro, M.; Scheffel, U.; Ravert, H. T.; Dannals, R. F.; Wagner, H. N. [11C](+)McN5652 as a Radiotracer for Imaging Serotonin Uptake Sites with Pet. *Life Sci.* **1993**, *53* (11), 883–892.
- (237) Szabo, Z.; Scheffel, U.; Suehiro, M.; Dannals, R. F.; Kim, S. E.; Ravert, H. T.; Ricaurte, G. A.; Wagner, H. N. Positron Emission Tomography of 5-HT Transporter Sites in the Baboon Brain with [11 C]McN5652. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **1995**, *15* (5), 798–805.
- (238) Parsey, R. V.; Kegeles, L. S.; Hwang, D. R.; Simpson, N.; Abi-Dargham, A.; Mawlawi, O.; Slifstein, M.; Van Heertum, R. L.; Mann, J. J.; Laruelle, M. In Vivo Quantification of Brain Serotonin Transporters in Humans Using [11C]McN 5652. *J. Nucl. Med.* **2000**, *41* (9), 1465–1477.
- (239) Reivich, M.; Amsterdam, J. D.; Brunswick, D. J.; Yann Shiue, C. PET Brain Imaging with [11C](+)McN5652 Shows Increased Serotonin Transporter Availability in Major Depression. *J. Affect. Disord.* **2004**, *82* (2), 321–327.

- (240) Simpson, H. B.; Lombardo, I.; Slifstein, M.; Huang, H. Y.; Hwang, D.-R.; Abi-Dargham, A.; Liebowitz, M. R.; Laruelle, M. Serotonin Transporters in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with [11C]McN 5652. *Biol. Psychiatry* **2003**, *54* (12), 1414–1421.
- (241) Ichimiya, T.; Suhara, T.; Sudo, Y.; Okubo, Y.; Nakayama, K.; Nankai, M.; Inoue, M.; Yasuno, F.; Takano, A.; Maeda, J.; Shibuya, H. Serotonin Transporter Binding in Patients with Mood Disorders: A PET Study with [11C](+)McN5652. *Biol. Psychiatry* **2002**, *51* (9), 715–722.
- (242) Marjamäki, P.; Zessin, J.; Eskola, O.; Grönroos, T.; Haaparanta, M.; Bergman, J.; Lehtikoinen, P.; Forsback, S.; Brust, P.; Steinbach, J.; Solin, O. S-[ 18 F]Fluoromethyl-(+)-McN5652, a PET Tracer for the Serotonin Transporter: Evaluation in Rats. *Synapse* **2003**, *47* (1), 45–53.
- (243) Brust, P.; Zessin, J.; Kuwabara, H.; Pawelke, B.; Kretschmar, M.; Hinz, R.; Bergman, J.; Eskola, O.; Solin, O.; Steinbach, J.; Johannsen, B. Positron Emission Tomography Imaging of the Serotonin Transporter in the Pig Brain Using [11C](+)-McN5652 and S-([18F]Fluoromethyl)-(+)McN5652. *Synapse* **2003**, *47* (2), 143–151.
- (244) Brust, P.; Hinz, R.; Kuwabara, H.; Hesse, S.; Zessin, J.; Pawelke, B.; Stephan, H.; Bergmann, R.; Steinbach, J.; Sabri, O. In Vivo Measurement of the Serotonin Transporter with (S)-([18F]Fluoromethyl)-(+)McN5652. *Neuropsychopharmacology* **2003**, *28* (11), 2010–2019.
- (245) Wilson, A. A.; Ginovart, N.; Schmidt, M.; Meyer, J. H.; Threlkeld, P. G.; Houle, S. Novel Radiotracers for Imaging the Serotonin Transporter by Positron Emission Tomography: Synthesis, Radiosynthesis, and in Vitro and Ex Vivo Evaluation of 11 C-Labeled 2-(Phenylthio)Araalkylamines. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (16), 3103–3110.
- (246) Houle, S.; Ginovart, N.; Hussey, D.; Meyer, J. H.; Wilson, A. A. Imaging the Serotonin Transporter with Positron Emission Tomography: Initial Human Studies with [11C]DAPP and [11C]DASB. *Eur. J. Nucl. Med.* **2000**, *27* (11), 1719–1722.
- (247) Szabo, Z.; McCann, U. D.; Wilson, A. A.; Scheffel, U.; Owonikoko, T.; Mathews, W. B.; Ravert, H. T.; Hilton, J.; Dannals, R. F.; Ricaurte, G. A. Comparison of (+)-11C-McN5652

- and 11C-DASB as Serotonin Transporter Radioligands under Various Experimental Conditions. *J. Nucl. Med.* **2002**, *43* (5), 678–692.
- (248) Buckley, P. F. Comparative Evaluation of Serotonin Transporter Radioligands 11C-DASB and 11C-McN 5652 in Healthy Humans. *Yearb. Psychiatry Appl. Ment. Heal.* **2006**, *2006* (4), 288–289.
- (249) Bélanger, M.-J.; Simpson, N. R.; Wang, T.; Van Heertum, R. L.; Mann, J. J.; Parsey, R. V. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [11C]DASB in Baboons. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31* (8), 1097–1102.
- (250) Wilson, A. A.; Ginovart, N.; Hussey, D.; Meyer, J.; Houle, S. In Vitro and in Vivo Characterisation of [11C]-DASB: A Probe for in Vivo Measurements of the Serotonin Transporter by Positron Emission Tomography. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29* (5), 509–515.
- (251) Ginovart, N.; Wilson, A. A.; Meyer, J. H.; Hussey, D.; Houle, S. [11C]-DASB, a Tool for in Vivo Measurement of SSRI-Induced Occupancy of the Serotonin Transporter: PET Characterization and Evaluation in Cats. *Synapse* **2003**, *47* (2), 123–133.
- (252) Meyer, J. H.; Wilson, A. A.; Ginovart, N.; Goulding, V.; Hussey, D.; Hood, K.; Houle, S. Occupancy of Serotonin Transporters by Paroxetine and Citalopram During Treatment of Depression: A [11C]DASB PET Imaging Study. *Am. J. Psychiatry* **2001**, *158* (11), 1843–1849.
- (253) Kim, J.-H.; Son, Y.-D.; Kim, J.-H.; Choi, E.-J.; Lee, S.-Y.; Lee, J. E.; Cho, Z.-H.; Kim, Y.-B. Serotonin Transporter Availability in Thalamic Subregions in Schizophrenia: A Study Using 7.0-T MRI with [11C]DASB High-Resolution PET. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2015**, *231* (1), 50–57.
- (254) Matsumoto, R.; Ichise, M.; Ito, H.; Ando, T.; Takahashi, H.; Ikoma, Y.; Kosaka, J.; Arakawa, R.; Fujimura, Y.; Ota, M.; Takano, A.; Fukui, K.; Nakayama, K.; Suhara, T. Reduced Serotonin Transporter Binding in the Insular Cortex in Patients with Obsessive–Compulsive Disorder: A [11C]DASB PET Study. *Neuroimage* **2010**, *49* (1), 121–126.
- (255) Lee, J.; Kim, B.-H.; Kim, E.; Howes, O. D.; Cho, K. I. K.; Yoon, Y. B.; Kwon, J. S. Higher Serotonin Transporter Availability in Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder

- Patients Undergoing Escitalopram Treatment: A [ 11 C]DASB PET Study. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* **2018**, *33* (1), 1-6.
- (256) Politis, M.; Wu, K.; Loane, C.; Kiferle, L.; Molloy, S.; Brooks, D. J.; Piccini, P. Staging of Serotonergic Dysfunction in Parkinson's Disease: An in Vivo 11C-DASB PET Study. *Neurobiol. Dis.* **2010**, *40* (1), 216–221.
- (257) Brown, A. K.; George, D. T.; Fujita, M.; Liow, J.-S.; Ichise, M.; Hibbeln, J.; Ghose, S.; Sangare, J.; Hommer, D.; Innis, R. B. PET [ 11 C]DASB Imaging of Serotonin Transporters in Patients with Alcoholism. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* **2007**, *31* (1), 28–32.
- (258) Cannon, D. M.; Ichise, M.; Rollis, D.; Klaver, J. M.; Gandhi, S. K.; Charney, D. S.; Manji, H. K.; Drevets, W. C. Elevated Serotonin Transporter Binding in Major Depressive Disorder Assessed Using Positron Emission Tomography and [11C]DASB; Comparison with Bipolar Disorder. *Biol. Psychiatry* **2007**, *62* (8), 870–877.
- (259) Tarkiainen, J.; Vercouillie, J.; Emond, P.; Sandell, J.; Hiltunen, J.; Frangin, Y.; Guilloteau, D.; Halldin, C. Carbon-11 Labelling of MADAM in Two Different Positions: A Highly Selective PET Radioligand for the Serotonin Transporter. *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2001**, *44* (14), 1013–1023.
- (260) Halldin, C.; Lundberg, J.; Sóvágó, J.; Gulyás, B.; Guilloteau, D.; Vercouillie, J.; Emond, P.; Chalon, S.; Tarkiainen, J.; Hiltunen, J.; Farde, L. [11C]MADAM, a New Serotonin Transporter Radioligand Characterized in the Monkey Brain by PET. *Synapse* **2005**, *58* (3), 173–183.
- (261) Lundberg, J.; Odano, I.; Olsson, H.; Halldin, C.; Farde, L. Quantification of 11C-MADAM Binding to the Serotonin Transporter in the Human Brain. *J. Nucl. Med.* **2005**, *46* (9), 1505–1515.
- (262) Lundberg, J.; Halldin, C.; Farde, L. Measurement of Serotonin Transporter Binding with PET and [11C]MADAM: A Test–Retest Reproducibility Study. *Synapse* **2006**, *60* (3), 256–263.
- (263) Majuri, J.; Joutsa, J.; Johansson, J.; Voon, V.; Parkkola, R.; Alho, H.; Arponen, E.; Kaasinen, V. Serotonin Transporter Density in Binge Eating Disorder and Pathological Gambling: A PET Study with [ 11 C]MADAM. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **2017**, *27*

- (12), 1281–1288.
- (264) Ye, X.-X.; Hwang, J.-J.; Hsieh, J.-F.; Chen, J.-C.; Chou, Y.-T.; Tu, K.-Y.; Wey, S.-P.; Ting, G. In Vivo Quantification by SPECT of [123I] ADAM Bound to Serotonin Transporters in the Brains of Rabbits. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, *31* (8), 995–1003.
- (265) Lin, K.-J.; Ye, X.-X.; Yen, T.-C.; Wey, S.-P.; Tzen, K.-Y.; Ting, G.; Hwang, J.-J. Biodistribution Study of [123I] ADAM in Mice: Correlation with Whole Body Autoradiography. *Nucl. Med. Biol.* **2002**, *29* (6), 643–650.
- (266) Acton, P. D.; Choi, S. R.; Hou, C.; Plössl, K.; Kung, H. F. Quantification of Serotonin Transporters in Nonhuman Primates Using [123I]ADAM and SPECT. *J. Nucl. Med.* **2001**, *42* (10), 1556–1562.
- (267) Lin, K. J.; Yen, T. C.; Wey, S. P.; Hwang, J. J.; Ye, X. X.; Tzen, K. Y.; Fu, Y. K.; Chen, J. C. Characterization of the Binding Sites for 123I-ADAM and the Relationship to the Serotonin Transporter in Rat and Mouse Brains Using Quantitative Autoradiography. *J. Nucl. Med.* **2004**, *45* (4), 673–681.
- (268) Kauppinen, T. A.; Bergström, K. A.; Heikman, P.; Hiltunen, J.; Ahonen, A. K. Biodistribution and Radiation Dosimetry of [123I]ADAM in Healthy Human Subjects: Preliminary Results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2003**, *30* (1), 132–136.
- (269) Newberg, A. B.; Plössl, K.; Mozley, P. D.; Stubbs, J. B.; Wintering, N.; Udeshi, M.; Alavi, A.; Kauppinen, T.; Kung, H. F. Biodistribution and Imaging with 123I-ADAM: A Serotonin Transporter Imaging Agent. *J. Nucl. Med.* **2004**, *45* (5), 834–841.
- (270) Catafau, A. M.; Pérez, V.; Penengo, M. M.; Bullich, S.; Danus, M.; Puigdemont, D.; Pascual, J. C.; Corripio, I.; Llop, J.; Perich, J.; Alvarez, E. SPECT of Serotonin Transporters Using 123 I-ADAM : Optimal Imaging Time After Bolus Injection and Long-Term Test – Retest in Healthy Volunteers. *J. nucl* **2005**, *46*, 1301–1309.
- (271) Frokjaer, V. G.; Pinborg, L. H.; Madsen, J.; de Nijs, R.; Svarer, C.; Wagner, A.; Knudsen, G. M. Evaluation of the Serotonin Transporter Ligand 123I-ADAM for SPECT Studies on Humans. *J. Nucl. Med.* **2008**, *49* (2), 247–254.
- (272) Chou, Y.-H.; Yang, B.-H.; Chung, M.-Y.; Chen, S.-P.; Su, T.-P.; Chen, C.-C.; Wang, S.-J.

- Imaging the Serotonin Transporter Using 123I-ADAM in the Human Brain. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2009**, *172* (1), 38–43.
- (273) Van De Giessen, E.; Booij, J. The SPECT Tracer [123I]ADAM Binds Selectively to Serotonin Transporters: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Healthy Young Men. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2010**, *37* (8), 1507–1511.
- (274) Herold, N.; Uebelhack, K.; Franke, L.; Amthauer, H.; Luedemann, L.; Bruhn, H.; Felix, R.; Uebelhack, R.; Plotkin, M. Imaging of Serotonin Transporters and Its Blockade by Citalopram in Patients with Major Depression Using a Novel SPECT Ligand [123I]-ADAM. *J. Neural Transm.* **2006**, *113* (5), 659–670.
- (275) Catafau, A. M.; Perez, V.; Plaza, P.; Pascual, J. C.; Bullich, S.; Suarez, M.; Penengo, M. M.; Corripio, I.; Puigdemont, D.; Danus, M.; Perich, J.; Alvarez, E. Serotonin Transporter Occupancy Induced by Paroxetine in Patients with Major Depression Disorder: A 123I-ADAM SPECT Study. *Psychopharmacology (Berl)*. **2006**, *189* (2), 145–153.
- (276) Lundgren, J. D.; Newberg, A. B.; Allison, K. C.; Wintering, N. A.; Ploessl, K.; Stunkard, A. J. 123I-ADAM SPECT Imaging of Serotonin Transporter Binding in Patients with Night Eating Syndrome: A Preliminary Report. *Psychiatry Res. Neuroimaging* **2008**, *162* (3), 214–220.
- (277) Ma, K.-H.; Huang, W.-S.; Huang, S.-Y.; Cheng, C.-Y.; Chen, C.-Y.; Shen, L.-H.; Liu, J.-C.; Fu, Y.-K. Imaging Serotonin Transporters Using [123I]ADAM SPECT in a Parkinsonian Primate Model. *Appl. Radiat. Isot.* **2008**, *66* (12), 1799–1803.
- (278) Amsterdam, J. D.; Newberg, A. B.; Newman, C. F.; Shults, J.; Wintering, N.; Soeller, I. Change Over Time in Brain Serotonin Transporter Binding in Major Depression: Effects of Therapy Measured with [123I]-ADAM SPECT. *J. Neuroimaging* **2013**, *23* (4), 469–476.
- (279) Wu, C.-H.; Chang, C.-S.; Yang, Y. K.; Shen, L.-H.; Yao, W.-J. Comparison of Brain Serotonin Transporter Using [123I]-ADAM between Obese and Non-Obese Young Adults without an Eating Disorder. *PLoS One* **2017**, *12* (2), 1-10.
- (280) Shiue, G. G.; Choi, S.; Fang, P.; Hou, C.; Acton, P. D.; Cardi, C.; Saffer, J. R.; Greenberg,

- J. H.; Karp, J. S.; Kung, H. F. Radioligand for Serotonin Transporters. **2003**, *44* (12), 1890–1897.
- (281) Chen, Y.-A.; Huang, W.-S.; Lin, Y.-S.; Cheng, C.-Y.; Liu, R.-S.; Wang, S.-J.; Li, I.-H.; Huang, S.-Y.; Shiue, C.-Y.; Chen, C.-Y.; Ma, K.-H. Characterization of 4-[<sup>18</sup>F]-ADAM as an Imaging Agent for SERT in Non-Human Primate Brain Using PET: A Dynamic Study. *Nucl. Med. Biol.* **2012**, *39* (2), 279–285.
- (282) Yeh, Y.-W.; Ho, P.-S.; Chen, C.-Y.; Kuo, S.-C.; Liang, C.-S.; Ma, K.-H.; Shiue, C.-Y.; Huang, W.-S.; Cheng, C.-Y.; Wang, T.-Y.; Lu, R.-B.; Huang, S.-Y. Incongruent Reduction of Serotonin Transporter Associated with Suicide Attempts in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[<sup>18</sup>F]-ADAM. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18* (3), 1–9.
- (283) Yeh, Y.-W.; Ho, P.-S.; Kuo, S.-C.; Chen, C.-Y.; Liang, C.-S.; Yen, C.-H.; Huang, C.-C.; Ma, K.-H.; Shiue, C.-Y.; Huang, W.-S.; Shyu, J.-F.; Wan, F.-J.; Lu, R.-B.; Huang, S.-Y. Disproportionate Reduction of Serotonin Transporter May Predict the Response and Adherence to Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: A Positron Emission Tomography Study with 4-[<sup>18</sup>F]-ADAM. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2015**, *18* (7), 1–12.
- (284) Wang, J. L.; Parhi, A. K.; Oya, S.; Lieberman, B.; Kung, H. F. In Vivo Characterization of a Series of <sup>18</sup>F-Diaryl Sulfides (18F-2-(2'-((Dimethylamino)Methyl)-4'-(Fluoroalkoxy)Phenylthio)Benzenamine) for PET Imaging of the Serotonin Transporter. *J. Nucl. Med.* **2009**, *50* (9), 1509–1517.
- (285) Qiao, H.; Zhang, Y.; Wu, Z.; Zhu, L.; Choi, S. R.; Ploessl, K.; Kung, H. F. One-Step Preparation of [<sup>18</sup>F]FPBM for PET Imaging of Serotonin Transporter (SERT) in the Brain. *Nucl. Med. Biol.* **2016**, *43* (8), 470–477.
- (286) Hiltunen, J.; Akerman, K. K.; Kuikka, J. T.; Bergström, K. A.; Halldin, C.; Nikula, T.; Räsänen, P.; Tiihonen, J.; Vauhkonen, M.; Karhu, J.; Kupila, J.; Länsimies, E.; Farde, L. Iodine-123 Labeled nor-Beta-CIT as a Potential Tracer for Serotonin Transporter Imaging in the Human Brain with Single-Photon Emission Tomography. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **1997**, *25* (1), 19–23.

- (287) Lehto, S. M.; Tolmunen, T.; Kuikka, J.; Valkonen-Korhonen, M.; Joensuu, M.; Saarinen, P. I.; Vanninen, R.; Ahola, P.; Tiihonen, J.; Lehtonen, J. Midbrain Serotonin and Striatum Dopamine Transporter Binding in Double Depression: A One-Year Follow-up Study. *Neurosci. Lett.* **2008**, *441* (3), 291–295.
- (288) Makkonen, I.; Riikonen, R.; Kokki, H.; Airaksinen, M. M.; Kuikka, J. T. Serotonin and Dopamine Transporter Binding in Children with Autism Determined by SPECT. *Dev. Med. Child Neurol.* **2008**, *50* (8), 593–597.
- (289) Zitterl, W.; Aigner, M.; Stompe, T.; Zitterl-Eglseer, K.; Gutierrez-Lobos, K.; Wenzel, T.; Zettinig, G.; Hornik, K.; Pirker, W.; Thau, K. Changes in Thalamus–Hypothalamus Serotonin Transporter Availability during Clomipramine Administration in Patients with Obsessive–Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* **2008**, *33* (13), 3126–3134.
- (290) Dam, J. H.; Bender, D.; Peters, D.; Någren, K. [11C]NS9531, [11C]NS9762 and [11C]NS6417, Specific SERT Tracers: Pre-Clinical Evaluation in Pigs and Optimization of Synthesis Conditions Using [11C]Methyl Triflate. *Nucl. Med. Biol.* **2016**, *43* (1), 42–51.



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE  
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

## TITRE

RADIOTRACEURS DES RECEPTEURS SEROTONINERGIQUES UTILISES CHEZ L'HOMME

---

## Résumé

Au cours de ces vingt dernières années, l'imagerie médicale s'est imposée comme un domaine indispensable de la médecine moderne. Rayonnante dans de nombreuses disciplines médicales comme l'oncologie, la neurologie et la cardiologie, elle est utilisée quotidiennement dans le dépistage, le suivi et le traitement de diverses pathologies. Elle s'est considérablement affinée *via* la synthèse de nouveaux radiopharmaceutiques utilisables en imagerie TEP et TEMP. Leur développement est issu des nombreuses études et recherches réalisées sur des cibles d'intérêt permettant ainsi de mieux comprendre les mécanismes et fonctionnements biologiques du corps humain. Parmi elles, les récepteurs sérotoninergiques ont rapidement suscité un intérêt particulier. En effet, leur abondance dans le système nerveux central et leur implication dans de nombreux troubles neuropsychiatriques comme la dépression, l'anorexie ou la maladie d'Alzheimer ont encouragé les équipes du monde entier à rechercher des nouvelles méthodes d'explorations notamment par le développement d'agonistes et d'antagonistes affins et sélectifs pour ces cibles. Dans ce manuscrit, nous présenterons les différents types de récepteurs composant cette famille en précisant pour chacun d'entre eux, les fonctions, répartitions et les radiotraceurs issus de ces technologies innovantes.

---

## TITLE

RADIOTRACERS OF SEROTONIN RECEPTORS USED IN HUMANS

---

## Summary

Over the past twenty years, medical imagery has emerged as an indispensable field in modern medicine. Involved in many medical disciplines such as oncology, neurology and cardiology, it is used daily in the screening, monitoring and as treatment of various pathologies. It has been considerably refined through the synthesis of new radiopharmaceuticals used in PET and SPECT imaging. Their development is the result of numerous studies and research carried out on targets of interest, thus making it possible a better understanding of the biological mechanisms and functions of the human body. Among them, serotonergic receptors quickly aroused particular interest. Indeed, their abundance in the central nervous system and their involvement in many neuropsychiatric disorders such as depression, anorexia or Alzheimer's disease have encouraged teams around the world to seek new methods of exploration. In particular through development of potent and selective agonists and antagonists toward these targets. In this manuscript, we will present the different types of receptors of this family, specifying for each of them, the functions, locations and radiotracers derived from these innovative technologies.

---

## Mots-clés

Radiotraceurs ; Sérotonine ; Tomographie par émission de positons ; Tomographie par émission monophotonique ; Imagerie médicale ; Récepteurs sérotoninergiques ; Radiodiagnostic

---