

Open Post doc position in organometallic and radiopharmaceutical chemistry at Nantes Université (24 months)

Design and evaluation of organometallic complexes labelled with astatine-211

(Annonce en français en fin de document)

Background:

Astatine-211 is an alpha-emitting radioisotope with a 7.2-hour half-life that holds great promise for cancer therapy. Associated with a specific vector molecule of a type of tumor cell, astatine-211 can be transported as close as possible to tumor sites to deliver its high-energy radiation, allowing the destruction of targeted cells. Astatine-211 is artificially produced using a particle accelerator. In particular, the Arronax cyclotron located in Nantes is one of the most powerful accelerators in the world allowing its production. It is expected to enable clinical applications of astatine-211 in various cancer pathologies in the coming years.

In order to produce an astatine-211-based radiopharmaceutical, chemical synthesis steps are required. As astatine is the heaviest of halogens, synthetic approaches typical of halogens are most often implemented with the formation of astatine-carbon bonds. However, this type of bonding is most often found to be insufficiently stable in vivo, and astatine dissociates from its vector before reaching its tumor target, leading to unwanted irradiation of healthy tissues. It is therefore necessary to find alternatives to the astatine-carbon bond.¹ Astatine is the rarest chemical element on Earth, so it has been studied very little and the possibilities of new developments are numerous.

The SAt-Radio project (Stable ²¹¹At-labeled radiopharmaceuticals for targeted α therapy) has been funded for 5 years from October 2023 by the European Research Council (ERC). The work on astatine carried out over the last 10 years positions Nantes Université as a major global player in radiolabeling chemistry with this chemical element of growing interest.

The CIRCI²NA laboratory (UMR 1307) is one of the few in France to develop cancer therapy modalities using alpha-emitting radiopharmaceuticals. In the nuclear Oncology team, the chemistry group currently comprises a research director, a

research scientist, 3 PhD students, 1 post-doctoral student and a research engineer. They are developing new approaches for introducing radionuclides onto biological vectors of interest.

The ERC program will be carried out in close collaboration with Dr. Nicolas Galland of the CEISAM laboratory (UMR 6230, Nantes) for molecular modeling aspects.

Hypotheses and research program of the thesis:

N-heterocyclic carbenes (NHCs) are known to form stable complexes with metals of low oxidation state, which in turn can stabilize the astatide anion (At^-).² More recent results on simple models (unpublished) have enabled us to identify gold(I) as a promising metal for implementing this type of radiolabeling strategy. But several other unexplored metal centers are also conceivable, while NHC ligands offer great modularity for optimizing complex stability.

The aim of the project will be to design new complexes for radiolabeling with astatine-211, and to evaluate them in terms of efficiency and chemical and biological stability. The best complexes will be functionalized for subsequent coupling to biological vectors of interest. The results will be compared with conventional radiolabeling chemistry using the C-At bond in preclinical tumor models studied by the team.^{3,4} In addition, the results can be compared with molecular modeling studies conducted by laboratory partner CEISAM to guide the design of optimal complexes.

Candidate Profile:

The candidate will have obtained his/her PhD in organic chemistry or radiochemistry before October 2023, with a strong initial background in organic synthesis. Good experience in radiolabeling chemistry is desirable. Experience at the interface of chemistry and biology is not mandatory, but is an added advantage. Good communication skills are required to interact with the partners involved in this interdisciplinary project.

Salary :

From €2,833 to €4,003 gross per month, depending on experience (CNRS grids) over 24 months.

Application:

Candidates will send a CV and a cover letter as well as the names of two referees to francois.guerard@univ-nantes.fr.

References in relation with the project:

1. F. Guérard, C. Maingueneau, L. Liu, R. Eychenne, J.-F. Gestin, G. Montavon, N. Galland, *Acc. Chem. Res.*, 54, 3264–3275 (2021).
2. H. Rajerison, F. Guérard, M. Mougín-Degraef, M. Bourgeois, I. Da Silva, M. Chérel, J. Barbet, A. Faivre-Chauvet, J.-F. Gestin, *Nucl. Med. Biol.*, 41, e23–e29 (2014).
3. Berdal, M., Gouard, S., Eychenne, R., Marionneau-Lambot, S., Croyal, M., Faivre-Chauvet, A., Chérel, M., Gaschet, J., Gestin, J.-F. & Guérard, F. Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with arylboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies. *Chem. Sci.* 12, 1458–1468 (2021).
4. Maingueneau, C., Berdal, M., Eychenne, R., Gaschet, J., Chérel, M., Gestin, J.-F. & Guérard, F. ²¹¹At and ¹²⁵I-Labeling of (Hetero)Aryliodonium Ylides: Astatine Wins Again. *Chem. Eur. J.* 28, e202104169 (2022).

Offre de post-doctorat en chimie organométallique et de radiomarquage à Nantes Université (24 mois)

Conception et évaluation de complexes organométalliques radiomarqués à l'astate-211

Contexte :

L'astate-211 est un radioisotope émetteur de particules alpha d'une demi-vie de 7,2 h extrêmement prometteur pour la thérapie des cancers. Associé à une molécule vectrice spécifique d'un type de cellule tumorale, l'astate-211 peut être transporté au plus près des sites tumoraux pour y délivrer son rayonnement radioactif de haute énergie, permettant la destruction des cellules traversées. L'astate-211 peut être produit artificiellement à l'aide d'un accélérateur de particule. En particulier, le cyclotron nantais Arronax est l'un des accélérateurs les plus puissants au monde permettant sa production. Il devrait permettre dans les prochaines années des applications cliniques de l'astate-211 dans diverses pathologies cancéreuses.

Afin de produire un radiopharmaceutique à base d'astate-211, des étapes de synthèse chimique sont nécessaires. L'astate étant le plus lourd des halogènes, des approches synthétiques typiques des halogènes sont le plus souvent mises en place avec notamment la formation de liaisons astate-carbone. Or, ce type de liaison se révèle le plus souvent insuffisamment stable in vivo, et l'astate se dissocie de son vecteur avant d'atteindre sa cible tumorale, conduisant alors à l'irradiation non souhaitée de tissus sains. Il est donc nécessaire de trouver des alternatives à la liaison astate-carbone.¹

L'astate est le plus rare des éléments chimiques sur Terre, il n'a donc été que très peu étudié et les possibilités de nouveaux développements sont nombreux.

Le projet SAt-Radio (Stable ²¹¹At-labeled radiopharmaceuticals for targeted α therapy) a été financé pour 5 ans à partir d'octobre 2023 par le conseil européen de la recherche (ERC). Les travaux sur l'astate conduits ces 10 dernières années placent la recherche Nantaise comme un acteur majeur mondial de la chimie de radiomarquage avec cet élément chimique d'intérêt grandissant.

Le laboratoire CRCI²NA (UMR 1307) est l'un des rares en France qui développe des modalités de thérapie des cancers via des radiopharmaceutiques émetteurs de particules alpha. L'équipe de chimie est actuellement constituée d'un directeur de recherche, un chargé de recherche, 3 doctorants, 1 post doctorant et un ingénieur de recherche. Ils développent de nouvelles approches permettant l'introduction de radionucléides sur des vecteurs biologiques d'intérêt.

Le programme ERC s'effectuera en étroite collaboration avec le Dr. Nicolas Galland du laboratoire CEISAM (UMR6230, Nantes) pour les aspects de modélisation moléculaire.

Hypothèses et programme de recherche :

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHCs) sont connus pour former des complexes stables avec les métaux de faible degré d'oxydation, qui peuvent eux-mêmes stabiliser l'anion astature (At^-).² Des résultats plus récents sur des modèles simples (non publiés) nous ont permis d'identifier l'or(I) comme métal prometteur pour la mise en place de ce type de stratégie de radiomarquage. Mais plusieurs autres centres métalliques encore inexplorés sont également envisageables, tandis que les ligands NHC offrent une grande modularité permettant d'optimiser la stabilité des complexes.

L'objectif du projet sera de concevoir de nouveaux complexes pour le radiomarquage à l'astate-211 et de les évaluer en termes d'efficacité et de stabilité chimique et biologique. Les meilleurs complexes seront fonctionnalisés afin de réaliser ensuite le couplage à des vecteurs biologiques d'intérêt. Les résultats seront comparés à la chimie classique de radiomarquage employant la liaison C-At dans des modèles tumoraux précliniques étudiés dans l'équipe.^{3,4} De plus, les résultats pourront être confrontés aux études de modélisation moléculaire conduites par le partenaire du laboratoire CEISAM permettant de guider la conception de complexes optimaux.

Profil du candidat :

Le candidat aura obtenu son doctorat en chimie organique ou radiochimie avant octobre 2023, avec une formation initiale solide en synthèse organique. Une bonne expérience en chimie de radiomarquage est souhaitable. Une expérience à l'interface de la chimie et de la biologie n'est pas obligatoire mais est un atout supplémentaire. De bonnes capacités de communications sont nécessaires pour échanger avec les partenaires associés à ce projet interdisciplinaire.

Salaire :

De 2 833€ à 4 003€ bruts mensuels, selon expérience (grilles CNRS) sur 24 mois.

Candidature :

Les candidats enverront un CV et une lettre de motivation ainsi que le nom de deux référents à francois.guerard@univ-nantes.fr.

Références du laboratoire en lien avec le sujet :

1. F. Guérard, C. Maingueneau, L. Liu, R. Eychenne, J.-F. Gestin, G. Montavon, N. Galland, *Acc. Chem. Res.*, 54, 3264–3275 (2021).
2. H. Rajerison, F. Guérard, M. Mougin-Degraef, M. Bourgeois, I. Da Silva, M. Chérel, J. Barbet, A. Faivre-Chauvet, J.-F. Gestin, *Nucl. Med. Biol.*, 41, e23–e29 (2014).
3. Berdal, M., Gouard, S., Eychenne, R., Marionneau-Lambot, S., Croyal, M., Faivre-Chauvet, A., Chérel, M., Gaschet, J., Gestin, J.-F. & Guérard, F. Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with arylboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies. *Chem. Sci.* 12, 1458–1468 (2021).
4. Maingueneau, C., Berdal, M., Eychenne, R., Gaschet, J., Chérel, M., Gestin, J.-F. & Guérard, F. ²¹¹At and ¹²⁵I-Labeling of (Hetero)Aryliodonium Ylides: Astatine Wins Again. *Chem. Eur. J.* 28, e202104169 (2022).

