

Proposition sujet de thèse (3 ans)

Titre du sujet : « Développement de radiotraceurs pour la radiothérapie interne vectorisée du mélanome »

Date de début de thèse : janvier 2024

Mots-clés : chimie organique, chimie médicinale, radiochimie, mélanome, radiothérapie interne vectorisée

Résumé du projet :

Malgré de récents progrès en immunothérapie, les mélanomes avancés demeurent associés à un sombre pronostic. Nous avons précédemment développé un traceur de faible poids moléculaire, spécifique de la mélanine, nommé ICF01012, qui une fois marqué par l'iode-131 a été évalué dans différents modèles animaux pour la radiothérapie interne vectorisée du mélanome pigmenté. Les résultats très prometteurs obtenus lors de ces travaux nous ont conduit à réaliser actuellement une étude clinique de phase 1 (NCT03784625). Toutefois, les contraintes réglementaires liées à la radiosynthèse et la manipulation des radionucléides de l'iode et des radiotraceurs dérivés ainsi que la prise en charge spécifique des patients ayant reçu de fortes doses thérapeutiques d' ^{131}I ICF01012 nous conduisent à envisager le développement de traceurs de seconde génération radiomarqués par des radionucléides métalliques dont la manipulation est moins contraignants que l'iode-131 (e.g. cuivre-67, lutécium-177 et terbium-161 (émetteurs β^-) ou actinium-225 (émetteur α)). Dans ce cadre, le ou la doctorant(e) aura en charge la synthèse et la caractérisation d'analogues d'ICF01012 conjugués à des chélatants polyazamacrocycliques. Il ou elle devra optimiser les radiomarquages et participera aux évaluations précliniques incluant les études de stabilité, de sélectivité, de captation cellulaire, de biodistribution et d'efficacité antitumorale sur modèles murins. Ces travaux de recherche, intégrés au programme SIRIC LYriCAN+, bénéficieront des expertises complémentaires et multidisciplinaires des laboratoires IMoST (Clermont-Fd) et LAGEPP (Lyon), spécialisés dans le développement de radiopharmaceutiques.

Profil recherché : nous recherchons un(e) candidat(e) motivé(e) ayant le désir de contribuer à un programme de recherche multidisciplinaire, à l'interface entre la chimie et la biologie. Le ou la candidate devra être titulaire d'un diplôme de Master (ou équivalent) en chimie. Il ou elle devra disposer de solides connaissances en chimie organique (pratiques et théoriques) ainsi qu'en techniques de purification et d'analyse (CLHP, Flash chromatographie, RMN, spectrométrie de masse, ...). Une expérience en radiochimie serait très appréciée. Un bon niveau en anglais (écrit et oral) est demandé. Une mobilité entre les sites de Clermont-Fd et de Lyon est également prévue.

Procédure de candidature : Fournir un CV, une lettre de motivation, une lettre de recommandation du responsable de stage de M2, ainsi qu'un relevé des notes obtenues en Master 1 et 2 ou équivalent à l'adresse email suivante :

Dr Aurélie Maisonial-Besset : aurelie.maisonial@uca.fr (UMR 1240 IMoST Uni. Clermont Auvergne/Inserm).

Date limite de candidature : 31 novembre 2023

Financement : Institut National du Cancer (INCA), programme SIRIC LYriCAN+

Directeur de thèse/laboratoire d'accueil :

Dr Aurélie Maisonial-Besset; e-mail : aurelie.maisonial@uca.fr ; Tél. : +33(0)473150803. UMR 1240 IMoST Uni. Clermont Auvergne/Inserm.

Co-directeurs de thèse/laboratoires d'accueil :

Dr David Kryza; e-mail : david.kryza@chu-lyon.fr ; Tél. : +33(0) 469856006. UMR 5007 LAGEPP Uni. Lyon 1/CNRS.

Pr Jean-Michel Chezal; e-mail : j-michel.chezal@uca.fr ; Tél. : +33(0)473150811. UMR 1240 IMoST Uni. Clermont Auvergne/Inserm.

Références :

[1] Thivat E, Rouanet J, Auzeloux P, Sas N, Jouberton E, Levesque S, Billoux T, Mansard S, Molnar I, Chanchou M, Fois G, Maigne L, Chezal JM, Miot-Noirault E, D'Incan M, Durando X, Cachin F. Phase I study of [¹³¹I]ICF01012, a targeted radionuclide therapy, in metastatic melanoma: MELRIV-1 protocol. *BMC Cancer* 2022, 22(1):417. doi: 10.1186/s12885-022-09495-3.

[2] Parat A, Kryza D, Degoul F, Taleb J, Viallard C, Janier M, Garofalo A, Bonazza P, Heinric-Balard L, Cohen R, Miot-Noirault E, Chezal JM, Billotey C, Felder-Flesch D. Radiolabeled dendritic probes as tools for high in vivo tumor targeting: application to melanoma. *J Mater Chem B* 2015 3(12):2560-71. doi: 10.1039/c5tb00235d.

[3] Maisonial A, Kuhnast B, Papon J, Boisgard R, Bayle M, Vidal A, Auzeloux P, Rbah L, Bonnet-Duquennoy M, Miot-Noirault E, Galmier MJ, Borel M, Askienazy S, Dollé F, Tavitian B, Madelmont JC, Moins N, Chezal JM. Single photon emission computed tomography/positron emission tomography imaging and targeted radionuclide therapy of melanoma: new multimodal fluorinated and iodinated radiotracers. *J Med Chem* 2011, 54(8):2745-66. doi: 10.1021/jm101574q.

[4] Chezal JM, Papon J, Labarre P, Lartigue C, Galmier MJ, Decombat C, Chavignon O, Maublant J, Teulade JC, Madelmont JC, Moins N. Evaluation of radiolabeled (hetero)aromatic analogues of *N*-(2-diethylaminoethyl)-4-iodobenzamide for imaging and targeted radionuclide therapy of melanoma. *J Med Chem* 2008, 51(11):3133-44. doi: 10.1021/jm701424g.