



## Offre de thèse CRCINA Nantes en chimie organique et radiochimie :

« Conception et évaluation de composés astatoyrile de haute stabilité pour des applications en thérapie alpha ciblée des cancers »

Financement : Labex Iron/Région Pays de la Loire

### Contexte socioéconomique et scientifique :

L'équipe d'Oncologie Nucléaire au CRCINA de Nantes développe des radiopharmaceutiques pour le diagnostic et la thérapie des cancers. L'astate-211 est un radioisotope émetteur de particules alpha 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.

Afin de produire un radiopharmaceutique à base d'astate-211, des étapes de synthèse chimique et radiochimique sont nécessaires. L'astate étant le plus lourd des halogènes, les radiomarquages les plus souvent mis en place mettent en jeu la formation de liaisons astate-carbone pour conduire à des composés de type astatoyrile. 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. Il est donc nécessaire d'améliorer le design du motif astatoyrile de base pour en améliorer la stabilité. Il est également important de pouvoir suivre *in vivo* le devenir du radiopharmaceutique. Dans ce contexte, la possibilité d'introduire un atome de fluor-18 (émetteur de positons,  $t_{1/2} = 110$  min) pour des investigations par imagerie TEP est également envisagé dans la cadre d'une collaboration avec l'équipe LDM-TEP à Cycleron (Caen).

### Hypothèses et questions posées :

Plusieurs approches sont envisageables pour moduler la stabilité de la liaison  $C_{aryl}-At$  en modifiant son environnement électronique et stérique. Les différents scénarii envisagés pourront être préalablement testés par modélisation moléculaire via un collaborateur expert de la modélisation des espèces d'astate (Nicolas Galland, Laboratoire Ceisam, Nantes) afin d'obtenir des descripteurs des liaisons C-At formées (longueur, énergie, polarisation etc). Ces données préalables essentielles permettront de filtrer les structures imaginées pour ne conserver que les plus prometteuses qui seront alors préparées lors du travail de cette thèse en vue de leur évaluation.

### Grandes étapes de la thèse :

Dans une première phase de ce projet, les structures les plus prometteuses seront sélectionnées d'après les premiers résultats de la modélisation moléculaire. Les précurseurs nécessaires au radiomarquage à l'astate-211 seront synthétisés et caractérisés, de même que les analogues iodés et/ou fluorés qui serviront de références chromatographiques.

La suite du projet visera à réaliser les radiomarquages des composés ciblés avec l'astate-211 puis à évaluer la stabilité des composés formés en présence de divers dénaturants chimiques, mais également dans des milieux

mimant les conditions physiologiques rencontrées *in vivo*. Cette première phase d'évaluation permettra de sélectionner les composés les plus prometteurs pour des investigations plus larges de stabilité et de comportement *in vivo*, avec la participation des biologistes de l'équipe, impliquant également le radiomarquage au fluor-18 pour un suivi par imagerie TEP (déplacements dans l'équipe LMD-TEP à Caen prévus), qui constitueront la dernière phase du projet.

#### **Publications en lien avec le sujet par les équipes d'accueil :**

1. Berdal, M., Gouard, S., Eychenne, R., Marionneau-Lambot, S., Croyal, M., Chauvet, A. F., Cherel, 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.* (2021).12, 1458-1468
2. Navarro, L., Berdal, M., Chérel, M., Pecorari, F., Gestin, J.-F. & Guérard, F. Prosthetic groups for radioiodination and astatination of peptides and proteins: A comparative study of five potential bioorthogonal labeling strategies. *Bioorg. & Med. Chem.* 27, 167–174 (2019).
3. Guérard, F., Navarro, L., Lee, Y.-S., Roumesy, A., Alliot, C., Chérel, M., Brechbiel, M. W. & Gestin, J.-F. Bifunctional arylidonium salts for highly efficient radioiodination and astatination of antibodies. *Bioorg. & Med. Chem.* 25, 5975–5980 (2017).
4. Morlot M, Gourand F, Perrio C. Deoxyradiofluorination Reaction from  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -aminoesters: an Entry to [18F] Fluoroaminoesters under mild conditions. *Eur. J. Org. Chem.*, 3751-3762 (2019).
5. Pauton M, Aubert C, Bluet G, Gruss-Leleu F, Roy S, Perrio C. Development, Optimization, and Scope of the Radiosynthesis of 3/5-[18F]Fluoropyridines from Readily Prepared Aryl(pyridinyl) Iodonium Salts: The Importance of TEMPO and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. *Org Process Res Dev*, 23, 900-911 (2019).

**Sites web :** [Equipe d'oncologie nucléaire](#) et équipe [LMD-TEP](#)

#### **Compétences scientifiques et techniques requises :**

Synthèse organique (expérience indispensable), chromatographie (expérience en analyses HPLC fortement recommandée). Une expérience de la chimie de radiomarquage n'est pas obligatoire.

#### **Eléments à fournir pour la candidature :**

Le (la) candidat(e) devra être titulaire d'un M2 ou diplôme d'ingénieur, avoir suivi une formation à dominance chimie organique et devra fournir lors de sa candidature un CV, une lettre de motivation et notes (rangs) de M1 et M2 (ou années d'école d'ingénieur).

Les candidatures sont à envoyer à :

François Guérard : [francois.guerard@univ-nantes.fr](mailto:francois.guerard@univ-nantes.fr) et Cécile Perrio [perrio@cyceron.fr](mailto:perrio@cyceron.fr).

**Date limite de candidature :** 31/05/2021

**Démarrage :** Octobre 2021