

# ThérAza : Nouveaux Systèmes bioconjuguables à base de triazamacrocycles pour le diagnostic et la thérapie

Thèse de doctorat / 1<sup>er</sup> octobre 2018 – 30 septembre 2021

Financement : 50% CDE / 50 % ARED

CEMCA - UMR CNRS 6521 Université de Bretagne Occidentale, 6 avenue Victor Le Gorgeu, C.S. 93837 - 29238  
BREST CEDEX 3 – France ; Fax : 33 (0)2 98 01 70 01  
Site web: <http://www.umr6521.cnrs.fr/>

**Contexte :** Les polyazacycloalcanes tels que le 1,4,7-triazacyclononane (tacn) sont caractérisés par leurs très bonnes propriétés complexantes vis-à-vis des substrats ioniques, ce qui explique leur implication dans de nombreuses applications. En recherche médicale, les applications de leurs complexes s'orientent aussi bien vers l'imagerie diagnostique (IRM, TEP et imagerie optique) qu'en thérapie avec la radiothérapie ou encore la thérapie photo-dynamique (PDT). Ce large spectre d'applications permet de comprendre l'importance de maîtriser la chimie de ces composés. Notre groupe est expert dans cette thématique et a déjà décrit des dérivés du tacn chélatants du Cu(II) pour des applications en imagerie TEP et en radiothérapie (respectivement avec les radioisotopes <sup>64</sup>Cu et <sup>67</sup>Cu) ainsi que des dérivés chélatants du Zn(II) reconnus comme sonde IRM pour la détection de Zn<sup>2+</sup>. Actuellement, nous développons aussi des sondes luminescentes pour l'imagerie optique qui nécessitent la synthèse de plateformes sophistiquées à base de tacn.

**Problématique :** Pour être efficaces dans les applications visées, les différents chélates triazamacrocycliques doivent être véhiculés jusqu'à la cible d'intérêt par conjugaison à un vecteur biospécifique (peptide, anticorps,...). Le design des chélatants doit donc être étendu à leurs analogues dits bifonctionnels possédant la fonction de chélater mais aussi celle de se lier facilement au vecteur. Pour ce faire, malgré les difficultés de synthèse, l'un des moyens des plus utilisés consiste en l'introduction d'une fonction supplémentaire, dite fonction de couplage ou de bioconjugaison, sur l'un des bras du chélatant. Même si ces méthodes sont prometteuses, elles restent longues en raison du nombre d'étapes important dans la synthèse et nécessitent d'être réétudiées et adaptées pour chaque chélate considéré. Le projet consiste à introduire ces fonctions de couplage directement sur le macrocycle de base, le tacn, en mettant au point une méthode dite de « C-fonctionnalisation » du tacn permettant de positionner le bras fonctionnel destiné au bio-couplage sur un atome de carbone du macrocycle.

**Mission :** Le travail du doctorant recruté portera sur l'élaboration des ligands C-fonctionnalisés bifonctionnels d'intérêt, leur caractérisation et l'étude de leurs propriétés complexantes (étude thermodynamique, cinétique et étude à l'état solide). Diverses fonctions d'accroche seront envisagées permettant, à terme, la conjugaison sur divers matériels biologiques. L'étude des premiers greffages sur vecteur sera l'objectif dans un second temps pour l'étude de nouveaux radiopharmaceutiques à base de cuivre 64 et 67 qui reste une de nos priorités, essentiellement pour la thérapie des cancers.

**Collaboration :** Ce projet sera réalisé en collaboration avec le Pr Mark Bartholomä à l'Université de Fribourg en Allemagne pour le greffage du composé sur un neuro-polypeptide dérivé de la bombésine et pour vérifier les propriétés du radiopharmaceutique.

**Profil recherché :** Le candidat devra posséder une formation sérieuse en synthèse organique et dans l'étude de composés macrocycliques pour la complexation de cations métalliques. Une affinité pour les applications biologiques dans le domaine de la santé sera un plus pour mener à bien le projet.

**Références :** A. Guillou, L. M. P. Lima, M. Roger, D. Esteban-Gómez, R. Delgado, C. Platas-Iglesias, V. Patinec, R. Tripier, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2017**, 2435. M. Le Fur, M. Beyler, N. Le Poul, L. M. P. Lima, Y. Le Mest, R. Delgado, C. Platas-Iglesias, V. Patinec, R. Tripier, *Dalton Trans*, **2016**, 45, 7406. M. Roger, L.M.P. Lima, M. Frindel, C. Platas-Iglesias, J.F. Gustin, R. Delgado, V. Patinec, R. Tripier, *Inorg. Chem.*, **2013**, 9, 5246. M. Regueiro-Figueroa, S. Gündüz, V. Patinec, N. K. Logothetis, D. Esteban-Gómez, R. Tripier, G. Angelovski, and C. Platas-Iglesias, *Inorg. Chem.*, **2015**, 54, 10342. E. Molnár, N. Camus, V. Patinec, G. Rolla, M. Botta, G. Tircso, F. Kalman, T. Fodor, R. Tripier, C. Platas-Iglesias, *Inorg. Chem.*, **2014**, 10, 5136.