



Proposition de doctorat en Chimie moléculaire et macromoléculaire, Radiochimie

ISCR, UMR 6226 CNRS - Equipe Corint - ENSCR

Financement : Fondation pour la Recherche Médicale (FRM)

Vectorisation ciblée de radioéléments via les peptides GBVA10-9 et CPB pour le diagnostic et/ou la thérapie du carcinome hépatocellulaire

Contexte

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), principal cancer primitif du foie, est le cinquième cancer en termes d'incidence et la troisième cause de décès par cancer avec 600 000 décès dans le monde^[1], la majorité des cas étant en Asie du Sud-Est, mais avec une incidence croissante en Europe^[2]. En raison, entre autres, d'un diagnostic souvent tardif, un traitement chirurgical curatif ne peut être effectué que dans 20 à 30% des cas. Pour les tumeurs non opérables, divers traitements palliatifs sont proposés aux patients en fonction de la stadification de la tumeur, avec une amélioration de la survie mais des effets indésirables importants et un coût élevé^[3-5]. Dans ce contexte, la conception de systèmes de radiothérapie métabolique (ou vectorisée) ciblant des récepteurs peptidiques surexprimés sur les cellules cancéreuses considérées apparaît comme une solution prometteuse^[6]. Cependant, même si plusieurs de ces systèmes ont été élaborés avec succès, leur développement n'en est qu'aux débuts avec, à notre connaissance, un seul en utilisation clinique courante^[7]. La molécule chélatante peut être, soit directement conjuguée au peptide sélectionné, avec ou sans espaceur, soit greffée sur un polymère biocompatible et (bio)dégradable modifié par le peptide d'intérêt dans l'objectif de préparer les nanovecteurs ciblant radiomarqués correspondants.

Résultats préliminaires

Nous avons récemment démontré le tropisme exceptionnel de deux peptides courts pour les cellules d'hépatome: les peptides GBVA10-9 et CPB (Doctorat d'E. Vène, co-encadrement P. Loyer & S. Cammas-Marion). Des premiers essais de greffage de ces peptides sur une molécule chélatante modèle (dérivé binfonctionnel du DOTA) et sur un dérivé du poly(malate de benzyle), PMLABe, ont conduit à des résultats très encourageants. Par ailleurs, nous avons élaboré des nanoparticules (NPs) biocompatibles constituées de dérivés du PMLABe pour la vectorisation ciblée et la libération contrôlée de principes actifs dans le cadre du traitement du CHC^[8,9]. Enfin, outre les chélates commerciaux de type DOTA et NOTA qui serviront de modèles, deux partenaires chimistes du projet (R Tripiet & E. Benoist) ont développé des chélates plus spécifiques pour les radioéléments choisis pour cette étude, le TE1PA^[10] et le ligand tridentate N₂O^[11], le choix des radioéléments (diagnostic : ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ^{99m}Tc; thérapie : ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ⁶⁷Cu et ¹⁸⁸Re) ayant été guidé

[1]. Bruix et al., Hepatology, 2011, 54, 2238. [2]. Johnson et al., Brit. J. Can., 2017, 116, 441. [3]. Wilhelm et al., Mol. Can. Ther., 2008, 7, 3129. [4]. Ho et al., Value Health Reg. Issues, 2018, 15, 120. [5]. Palard et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2018, 45, 392. [6]. Dash et al., Cancer Biother. Radiopharm., 2015, 30, 47. [7]. Strosberg et al., NEJM, 2017, 376, 125. [8]. Cammas et al., Polymer, 1996, 37, 4215; Huang et al., Int. J. Pharm., 2012, 423, 84; Loyer et al., Int. J. Pharm., 2013, 454, 727; Cammas-Marion et al., J. Drug Targ., 2014, 22, 556; Lepareur et al., Front. in Med., Sect. Nucl. Med., 2015, 2, Article 63, Doi: 10.3389/fmed.2015.00063. [9]. Venkatraj et al., J. Biomat. Sci.: Polym. Ed., 2017, 28, 1140. [10]. Frindel et al., RSC Adv., 2017, 7, 9272; Lima et al., Inorg. Chem. 2012, 51, 6916; Inorg. Chem. 2014, 53, 5269; Halime et al., Org. Biomol. Chem., 2015, 13, 11302; Bailly et al., Oncotarget, 2018, doi.org/10.18632/oncotarget.23886; Le Bihan, Org. Biomol. Chem., 2018, 16, 4261. [11]. Eychenne et al., Eur. J. Inorg. Chem., 2017, 1, 69.

par leurs caractéristiques particulièrement adaptées aux applications cliniques et les compétences des partenaires radiochimistes/radiopharmaciens.

Objectifs

Dans le cadre de ce projet financé par la Fondation pour la Recherche Médicale (FRM), les objectifs de la thèse proposée peuvent se décliner en quatre tâches :

1. Mis au point de méthodes de modification chimique des molécules chélatantes permettant, d'une part, de greffer les peptides GBVA10-9 et CPB et, d'autre part, d'introduire un espaceur « fonctionnel » pour le couplage de ces molécules chélatantes sur les dérivés du PMLABe. Le radiomarquage des peptides GBVA10-9 et CPB sera ensuite réalisé par réaction entre la molécule chélatante conjuguée au peptide et le radioélément correspondant. Cette étape sera réalisée avec le partenaire radiochimiste (N Lepareur) au Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis de Rennes.

2. Synthèse et caractérisation de dérivés du PMLABe possédant en fin de chaîne les peptides GBVA10-9 ou CPB et, parallèlement, de copolymères constitués d'unités acide malique et malate d'héxyle pour le greffage, sur les fonctions acide carboxylique latérales des unités acide malique, des molécules chélatantes sélectionnées dans le cadre de ce projet. Des études de formulation à partir du mélange, dans des proportions à déterminer, des PMLABe modifiés par les peptides et des copolymères possédant la molécule chélatante seront menées. Puis, à partir des formulations répondant au cahier des charges fixé, l'encapsulation des radioéléments sélectionnés sera étudiée.

3. Mis au point des méthodes de modification chimique d'un poly(acide malique), PMLA, permettant le greffage, sur les fonctions acide carboxylique latérales, des peptides GBVA10-9 et CPB ainsi que des molécules chélatantes. Le radiomarquage de ces polymères sera ensuite évalué.

Ces trois premières tâches seront réalisées grâce au partenariat entre chimistes (S. Cammas-Marion, N. Noiret, R. Tripier & E. Benoist) et radiochimiste (N. Lepareur) impliqués dans le projet.

4. Essais *in vitro* et *in vivo* menés en collaboration avec les équipes de biologistes (P. Loyer) et de radiopharmaciens (M. Bourgeois) impliquées dans ce projet avec l'aide d'un(e) ingénieur(e) spécialement recruté(e) dans cet objectif.

Dans le cadre de ce projet, le/la candidat(e) sera donc amené(e) à travailler à l'interface entre chimie organique/chimie des polymère/radiochimie et en collaboration avec tous les partenaires impliqués. De plus, il/elle pourra prendre part aux essais *in vitro/in vivo* dont les résultats seront inclus dans la thèse.

Profil du candidat

Le/la candidat(e) devra être titulaire d'un master II recherche en chimie préférentiellement. Il/elle possèdera un goût prononcé pour la synthèse organique et macromoléculaire, la formulation et les applications dans le domaine biomédical. Il/elle devra avoir envie de travailler à l'interface entre chimie, radiochimie, biologie. Le/la candidat(e) développera les travaux en interaction étroite avec l'ensemble des partenaires impliqués, notamment avec l'ingénieur(e) recruté(e) dans le cadre de ce projet pour les études *in vitro/in vivo*.

Contacts

Sandrine Cammas-Marion : sandrine.marion.1@ensc-rennes.fr

Nicolas Lepareur : n.lepareur@rennes.unicancer.fr

Date de démarrage

Février 2019 pour 36 mois.