

## Offre de thèse en modélisation moléculaire à Nantes Université

### **Conception de ligands pour la complexation de l'astate-211**

#### Contexte :

L'astate-211 est un radioisotope émetteur de particules alpha, avec une demi-vie de 7,2 h et qui est extrêmement prometteur pour le traitement 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 visées. <sup>211</sup>At est 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 pour <sup>211</sup>At dans diverses pathologies cancéreuses. Afin de produire un radiopharmaceutique à base de <sup>211</sup>At, 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.<sup>1</sup>

L'astate étant 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 <sup>211</sup>At-labeled radiopharmaceuticals for targeted  $\alpha$  therapy) est financé pour 5 ans depuis 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 CIRCI<sup>2</sup>NA (UMR 1307) est l'un des rares en France qui développe des modalités de thérapie des cancers *via* des radiopharmaceutiques émetteurs de particules alpha. Le laboratoire CEISAM (UMR 6230) possède une expertise dans la modélisation de la chimie des radioéléments, grâce notamment aux outils d'analyse de liaison développés localement. Ces laboratoires associent étroitement leurs compétences au travers du projet SAt-Radio, qui requière une approche interdisciplinaire, de la chimie à la biologie, en passant par la radiopharmacie. L'équipe de modélisation est actuellement constituée d'un maître de conférences

et d'un post-doctorant. Ils travaillent à guider le développement de précurseurs chimiques nécessaires à l'introduction de radionucléides sur des vecteurs biologiques d'intérêt. Le programme ERC s'effectuera en étroite collaboration avec le Dr. François Guérard du laboratoire CRCl<sup>2</sup>NA pour les aspects de synthèse organique, et avec le Dr. Gilles Montavon (Subatech, UMR 6457), pour les aspects analytiques.

## Hypothèses et programme de recherche :

L'astate présente des caractéristiques typiques des métaux en raison des effets relativistes observés pour les éléments lourds ( $Z = 85$ ). Plusieurs études ont mis en évidence ce caractère métallique et la capacité de certaines espèces oxydées de l'astate à former des complexes avec divers ligands.<sup>2,3</sup> Cependant, aucun complexe suffisamment stable pour une utilisation *in vivo* n'a été rapporté à ce jour. Le projet de thèse vise à exploiter le caractère métallique de l'astate pour la conception de radiopharmaceutiques en s'appuyant sur des agents chélatants. Des calculs de DFT relativiste seront menés pour prédire l'affinité de ligands modèles simples pour At(I). Pour les ligands les plus appropriés, il est attendue une comparaison des constantes d'équilibre déterminées aux données en solution. Ces mêmes ligands seront ensuite assemblés en ligands polydentates, avec une pré-organisation qui sera affinée par modélisation moléculaire.

Un second axe de recherche s'attachera au caractère halogène de l'astate. 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 astate ( $\text{At}^-$ ).<sup>4</sup> La modélisation moléculaire peut permettre de caractériser l'influence de la nature du métal (ex.  $M = \text{Rh(I)}, \text{Ir(I)}, \text{Au(I)}$ ), ainsi que les effets électroniques des *N*-substituants du NHC. Des descripteurs de la liaison At-M (énergie de liaison, ordre de liaison et polarité, etc.) seront notamment déterminés et comparés aux stabilités mesurées. L'objectif évident est de guider le développement de motifs M-NHC optimaux et une sélection des composés les plus prometteurs sera proposée à la synthèse.

## Profil du candidat :

Le(la) candidat(e) doit avoir un Master en chimie, chimie-physique ou équivalent comprenant une formation initiale solide en chimie quantique et une bonne expérience d'un logiciel courant de modélisation moléculaire comme Gaussian, Turbomole, Q-Chem ou ADF. De bonnes connaissances en chimie de coordination sont un atout.

## Candidature :

Les candidat(e)s enverront une lettre de motivation, un CV détaillé (indiquant les notes ou mentions obtenues en M1 et premier semestre de M2), ainsi que les noms de deux référents à [nicolas.galland@univ-nantes.fr](mailto:nicolas.galland@univ-nantes.fr).

---

## Refs.

1. F. Guérard, C. Maingueneau, L. Liu, R. Eychenne, J.-F. Gestin, G. Montavon, N. Galland, *Acc. Chem. Res.*, **54**, 3264–3275 (2021).
2. F. Bassal, J. Champion, S. Pardoue, M. Seydou, A. Sabatié-Gogova, D. Deniaud, J.-Y. Le Questel, G. Montavon, N. Galland, *Inorg. Chem.*, **59**, 13923-13932 (2020)
3. J. Champion, C. Alliot, S. Huclier, D. Deniaud, Z. Asfari, G. Montavon, *Inorg. Chim. Acta*, **362**, 2654–2661 (2009).
4. 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).