

Diagnostic des Cancers par Imagerie Moléculaire Multimodale TEP / IRM

Financement :

ARED 50% demande en cours / CDE 50% acquis (UBO)

Contact :

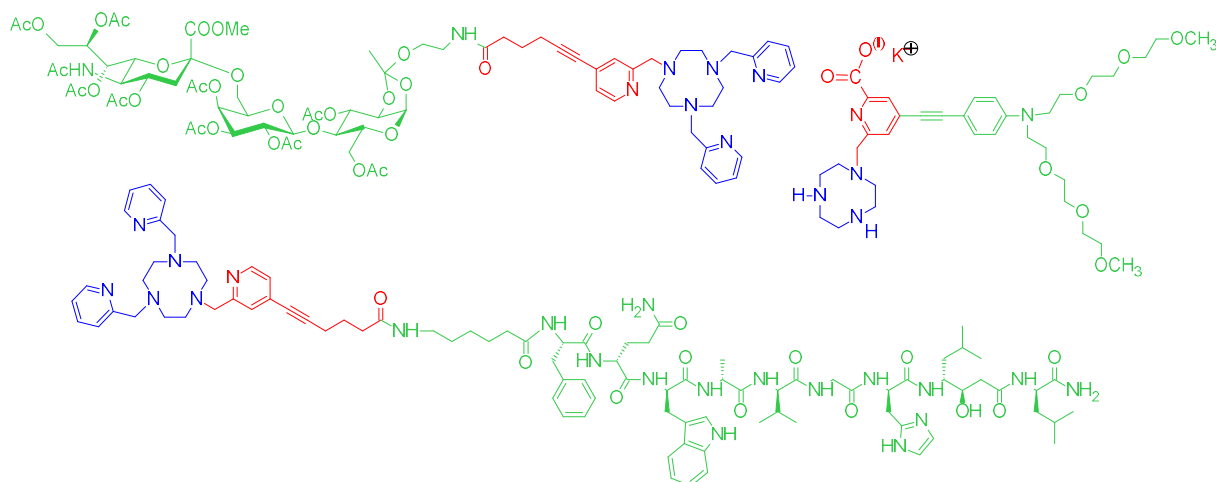
Véronique Patinec (MCF, HDR) : veronique.patinec@univ-brest.fr / Tel. 33 (0)2 98 01 79 27

Raphaël Tripier (Pr) : raphael.tripier@univ-brest.fr / Tel. 33 (0)2 98 01 61 38

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 cationiques, 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, la thérapie photo-dynamique (PDT) ou encore la thérapie par chélation. 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 chélatants du Zn(II) reconnus comme sonde IRM pour la détection de Zn²⁺ ainsi que des dérivés du tacn chélatants du Cu(II) pour des applications en imagerie TEP et en radiothérapie (respectivement avec les radioisotopes ⁶⁴Cu et ⁶⁷Cu). Nous avons également déjà développé des sondes luminescentes pour l'imagerie optique qui nécessitent la synthèse de plateformes sophistiquées.



Exemples de sondes à base de tacn élaborées dans le groupe

Problématique : Les agents de contraste IRM à base de Gd³⁺ sont très utilisés pour les examens cliniques IRM. Cependant, ils présentent un risque pour les patients présentant une insuffisance rénale (cas de fibrose systémique néphrogénique). Des études ont également montré que l'injection répétée de ces agents pouvait conduire à une accumulation de Gd³⁺ dans les tissus et les os. De plus, l'utilisation de ces agents de contraste à base de Gd³⁺, éliminés par voie rénale à la suite des examens, cause également un rejet estimé entre 20 et 50 tonnes de gadolinium par an dans l'environnement. On en retrouve dans de nombreux milieux aquatiques à des concentrations anormalement élevées, mais aussi dans l'eau du robinet à des concentrations, pour l'instant, négligeables pour un potentiel risque pour la santé humaine. Dans ce contexte, les agents de contraste à base des cations Fe³⁺ et Mn²⁺ caractérisés par un spin de 5/2 représentent des alternatives intéressantes au Gd³⁺. L'objectif du projet vise à synthétiser de nouveaux agents de contraste IRM potentiels et des nouvelles sondes bimodales TEP/IRM basées sur ces cations.

Mission : Le travail du doctorant recruté portera sur l'élaboration de nouveaux ligands d'intérêt pour la complexation de Fe³⁺ et Mn²⁺, sur leur caractérisation et l'étude de leurs propriétés complexantes (étude thermodynamique, cinétique et étude à l'état solide) vis-à-vis de ces métaux. Diverses fonctions d'accroche des ligands synthétisés seront envisagées permettant, à terme, la conjugaison sur divers matériels biologiques en vue d'obtenir des sondes bimodales.

Collaboration :

Collaboration nationale : Centre de Biophysique Moléculaire, CNRS, Orléans, études IRM

Collaboration/mobilité internationale : Dr Ester Boros, Université de Stony Brooks, USA, études TEP

Profil recherché : Le candidat devra posséder une formation sérieuse en synthèse organique et si possible 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. Marlin, F. Le Pape, J. Le Goff, N. Hamon, T. Troadec, R. Tripier, C. Berthou, V. Patinec, *Bioconjugate Chem*, **2022**, 33, 7, 1377-1392. <https://doi.org/10.1021/acs.bioconjchem.2c00227>. A. Marlin, I. Hierlmeier, A. Guillou, M. Bartholomä, R. Tripier, V. Patinec, *Metallomics*, **2022**, 14, 6, mfac036, <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac036>. 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. Gestin, 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.