

Proposition de doctorat en Chimie Moléculaire et Macromoléculaire

ISCR, UMR 6226 CNRS - Equipe COInt – ENSCR

CRCI²NA, INSERM U1307, CNRS UMR 6075 – Équipe 2 Oncologie Nucléaire

Centre de Lutte Contre le Cancer Eugène Marquis, Rennes

Financement acquis : ARED/Ligue Contre le Cancer CD35

**Chélates originaux modifiés par des peptides pour le ciblage des tumeurs hépatiques :
synthèse, caractérisation, radiomarquage et évaluations *in vitro/in vivo*.**

Contexte

Le carcinome hépatocellulaire (CHC), forme la plus courante des tumeurs primitives du foie, est le 5^{ème} cancer dans le monde en termes d'incidence, et le 3^{ème} en termes de mortalité. Malgré des avancées significatives dans le traitement du CHC, son pronostic reste sombre du fait notamment de métastases intra- et extra-hépatiques, non ou peu traitées par les modalités actuelles. Dans ce contexte, la conception d'outils pour le diagnostic précoce et/ou la thérapie du CHC ciblant des récepteurs peptidiques surexprimés sur ces cellules cancéreuses apparaît comme une solution prometteuse. En effet, aux cours des 20 dernières années, il a été démontré que des analogues peptidiques pouvaient être utilisés avec succès pour le ciblage *in vivo* des tumeurs surexprimant un certain nombre de récepteurs membranaires peu ou pas exprimés par les tissus sains. Ces systèmes sont constitués d'un peptide greffé sur un chélate permettant de fixer le radio-métal. Même si plusieurs de ces systèmes ont été élaborés avec succès, leur développement n'en est qu'aux débuts avec quelques composés en études cliniques et un seul en application courante chez l'humain.

Résultats préliminaires

Nous avons récemment démontré le tropisme exceptionnel de deux peptides (GBVA10-9 et CPB) pour les cellules d'hépatome (Fondation ARC, Thèse E. Vène) et l'intérêt de nanoparticules biocompatibles décorées avec ces peptides pour la vectorisation ciblée de molécules d'intérêt (Fondation pour la Recherche Médicale, AAP « Chimie pour la Médecine » 2018, Thèse C. Brossard). Le greffage de ces peptides sur des chélates commerciaux a été initié lors de cette étude, et se poursuit lors d'un stage de Master 2 (C. Tatol) grâce à un soutien financier de La Ligue Contre le Cancer (CSIRGO 2021). Si le greffage de ces peptides sur les chélates commerciaux DOTAGA et NODAGA permet d'obtenir les conjugués visés, les premiers résultats *in vitro* sur des cellules d'hépatome semblent montrer une forte influence du greffage sur la spécificité des peptides.

Actuellement, les questions qui se posent sont alors : faut-il introduire un espaceur entre les peptides et les chélates ? Quelle doit être sa nature pour conserver la spécificité des peptides ? Un greffage en position C-terminale est-elle la meilleure option ?

Objectifs

C'est afin de répondre à ces questions et de tendre vers l'application que cette thèse est entreprise.

Les grandes étapes de ce travail seront donc :

- 1). mettre au point des méthodes simples et reproductibles de greffage des peptides d'intérêt sur des chélates commerciaux et originaux (collaborations R. Tripier et E. Benoist) avec ou sans espaceur (éthylène diamine, etc.), en se basant sur les résultats déjà obtenus au sein du laboratoire par la doctorante financée par la FRM (2019-2022) et la Master II financée par la Ligue Contre le Cancer CSIRGO (2021),
- 2). caractériser les peptides-chélates par différentes techniques analytiques dont l'HPLC,
- 3). étudier le radiomarquage des différents dérivés peptidiques avec des analogues « froids » des radioéléments d'intérêt (Ga, Cu, Re) puis avec les radioéléments d'intérêt pour l'imagerie (^{68}Ga , ^{64}Cu , $^{99\text{m}}\text{Tc}$) et analyser l'influence du greffage des peptides sur les chélates sur leur capacité de chélation des radioéléments,
- 4). étudier le potentiel des peptides radiomarqués *in vitro* sur différentes lignées cellulaires d'hépatome, évaluer l'influence de la molécule et/ou de l'espaceur greffés sur les peptides sur leur capacité de ciblage et d'internalisation *in vitro* (collaboration avec Hanadi NAHAS, Doctorante Biologie-Santé, NuMeCan, Equipe METHER),
- 5). évaluer *in vivo* les peptides radiomarqués les plus prometteurs sur des modèles murins de cancers hépatiques (collaboration avec Hanadi NAHAS, Doctorante Biologie-Santé, NuMeCan, Equipe METHER).

Profil du candidat

Le/la candidat(e) devra être titulaire d'un master II recherche en chimie

Il/elle possèdera un goût prononcé pour **la synthèse organique**, la radiochimie et les applications dans le domaine biomédical.

Il/elle devra avoir envie de travailler à l'interface entre chimie et biologie.

Le/la candidat(e) développera les travaux en interaction étroite avec l'ensemble des partenaires impliqués et devra être motivé(e) et rapidement autonome.

Contacts

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

Mickaël Bourgeois : mickael.bourgeois@univ-nantes.fr

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

Date de démarrage

Octobre 2022 pour 36 mois

Date limite de candidature : 30/05/2022