
Offre de Thèse

Synthèse et Développement de Macrocyces pour la Capture d'Anions d'Intérêt Thérapeutique

Contexte, objectifs et enjeux:

Le projet RoAstA financé par l'ANR vise à explorer la **reconnaissance supramoléculaire d'anions radioactifs** d'intérêt thérapeutique (l'astature en particulier) par une nouvelle famille de structures macrocycliques à base de bore. Très peu de connaissances existent concernant la chimie de l'astate essentiellement due à son extrême rareté à l'état naturel - pourtant, l'astate-211 est considéré comme un des radionucléides les plus prometteurs pour la cancérothérapie alpha vectorisée.^a Si les premiers résultats de la littérature sont impressionnants en termes d'efficacité,^b l'insuffisante stabilité *in vivo* de la liaison covalente C-At limite fortement son utilisation dans l'arsenal thérapeutique de la lutte contre le cancer. Il apparaît donc essentiel de développer de nouveaux outils chimiques permettant d'associer l'astate-211 à des biomolécules vectrices d'intérêt, en particulier.

Dans ce contexte, notre ambition est de proposer des modèles théoriques de reconnaissance de l'anion astature et ainsi de déterminer les facteurs expérimentaux clés qui gouvernent la reconnaissance de l'anion par le macrocycle. Pour cela, un consortium rassemblant des compétences complémentaires (modélisation moléculaire, synthèse organique, radiochimie et biologie) mis en place afin de développer de nouvelles connaissances de la chimie de l'astate et proposer de nouvelles approches pour résoudre les problèmes actuels limitant l'utilisation de l'astate en médecine. En se basant sur les résultats préliminaires obtenus, nous espérons ouvrir de nouvelles voies de recherche dans le domaine encore inexploité de la capture de l'astature.

Des résultats préliminaires ont montré que **des macrocyces à base de liaison boronium** (que nous avons dénommé Calix-BIB (bis-imidazolylboronium)^c permettaient de chélater les ions iodure et astature avec de très bonnes constantes d'association par reconnaissance supramoléculaire. **L'objectif principal de cette thèse sera donc développer, de fonctionnaliser et d'augmenter le pouvoir de reconnaissance des macrocyces calix-BIB via la synthèse et l'étude de leurs propriétés de chélation.**

Conditions et déroulement :

La thèse se déroulera à l'Institut des Sciences Moléculaires de l'Université d'Aix Marseille (iSm2), équipe STERÉO – (<http://ism2.univ-amu.fr/fr>), et se fera en étroite collaboration les trois équipes nantaises impliquées dans le projet. Le (la) candidat(e) bénéficiera ainsi d'un cadre privilégié pour les synthèses et caractérisations, avec un accès direct aux plateformes d'analyse et de caractérisation de l'iSm2 et de la Fédération des Sciences Chimiques de Marseille.

Le projet débutera au **1^{er} octobre 2018**, et sera financé par un **contrat ANR (RoAsta)** géré par le CNRS pour une durée de **3 ans**. Grâce à cette thèse, le (la) candidat(e) développera des compétences à la fois en synthèse organique, et dans l'utilisation de techniques de caractérisation avancées (en particulier en

RMN). De plus, au cours du projet, il (elle) sera amené(e) à interagir non seulement avec l'équipe directement associée au projet, mais aussi avec les trois équipes partenaires du projet : le Centre de recherche Cancérologie et immunologie de Nantes Angers (J.-F. Gestin), le laboratoire CEISAM de Nantes (N. Galland) et le laboratoire Subatech (G. Montavon).

Salaire net mensuel : 1 450 €

Profil recherché :

La thèse est ouverte à des candidats ayant suivi une **formation de Master en Chimie Organique**. Le (la) candidat(e) devra présenter un fort intérêt non seulement pour la **synthèse organique**, mais aussi pour les techniques analytiques.

Le (la) candidat(e) devra également faire preuve d'une forte **motivation** et d'une **capacité à travailler de manière autonome et rigoureuse**. Il (elle) devra aussi présenter d'excellentes compétences pour le travail en équipe, et posséder de très bonnes qualités de communication (orales et écrites), notamment en anglais.

Modalité de candidature :

Cette offre est ouverte à des candidatures nationales et internationales.

Pour candidater, merci d'envoyer un CV, une lettre de motivation, les relevés de notes et classements de Master 1&2, ainsi que les noms de 2 contacts externes (pour recommandation) aux deux personnes suivantes :

Dr Jean-Luc PARRAIN : jl.parrain@univ-amu.fr

Dr Olivier Chuzel : olivier.chuzel@univ-amu.fr

La date limite pour candidater est fixée au **25 Juin 2018**.

^a Wilbur, D. S. Enigmatic astatine. *Nat. Chem.* **5**, 246–246 (2013).

^b Elgqvist, Jörgen., The Potential and Hurdles of Targeted Alpha Therapy – Clinical Trials and Beyond. *Frontiers in oncology*. (2014). p.324
Damian J. Green, et al. Astatine-211 conjugated to an anti-CD20 monoclonal antibody eradicates disseminated B-cell lymphoma in a mouse model
Blood 2015 125:2111-2119; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-11-61277>

^c *Straightforward and controlled shape access to efficient macrocyclic imidazolylboronium anion receptors*; M. Toure, L. Charles, C. Chendo, S. Viel, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *Chemistry - A European Journal*, **2016**, *22*, 8937-8942.

Macrocyclic compounds and their use in anion capture, M. Touré, O. Chuzel, J.-L. Parrain, *PCT Int. Appl.* (2014), WO 2014206931 A1 20141231.