

Offre de thèse 2023 en chimie organique, coordination  
et radiopharmaceutiques :

## **Conception et évaluation de ligands pour la complexation de l'astate-211/ Design and evaluation of ligands for the complexation of astatine-211**

(English description in last pages)

### Contexte :

Cette offre de thèse s'inscrit dans le cadre du projet SAt-Radio, financé par l'European Research Council (ERC) à partir du 1er octobre 2023. L'astate-211 est un radioisotope émetteur de particules alpha d'une demi-vie de 7,2 h extrêmement prometteur pour la thérapie 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 traversées. L'astate-211 peut être 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 de l'astate-211 dans diverses pathologies cancéreuses.

Afin de produire un radiopharmaceutique à base d'astate-211, 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.

L'astate est 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.

### Hypothèses et programme de recherche de la thèse :

Bien qu'appartenant à la série des halogènes, l'astate présente des caractéristiques typiques des éléments métalliques 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. Cependant, aucun complexe suffisamment stable pour une utilisation in vivo n'a été rapporté à ce jour.

Ainsi, ce projet de thèse vise à exploiter le caractère métallique de l'astate pour la conception de radiopharmaceutiques en s'appuyant sur les outils récemment développés par l'équipe et ses partenaires afin de concevoir de façon rationnelle des agents chélatants de l'astate.

Une première phase du projet sera la synthèse et l'évaluation de ligands modèles simples, afin de déterminer lesquels seront les plus appropriés pour être assemblés en ligands polydentates pré-organisés. Ce travail s'effectuera avec le soutien de la modélisation moléculaire réalisée par le Dr. Nicolas Galland (laboratoire Ceisam) pour compenser la faible quantité d'astate mise en jeu dans les études expérimentales qui limite l'emploi d'outils spectroscopiques classiques. Une étude de stabilité thermodynamique sera réalisée avec le soutien de Gilles Montavon (Laboratoire Subatech).

Dans une seconde phase de l'étude, les agents chélatants les plus prometteurs seront fonctionnalisés pour un couplage à des molécules vectrices telles que des peptides ou des anticorps ciblant les cancers étudiés dans l'équipe, ce qui permettra l'évaluation des radiopharmaceutiques ainsi produits, en particulier leur stabilité en milieu biologique par rapport aux méthodes de radiomarquage actuellement décrites comme insuffisamment stables.

## Profil du candidat :

Le candidat aura obtenu son master en chimie en 2022 ou 2023. De très bonnes compétences et expérience en synthèse organique sont indispensables. Une bonne formation en chimie de coordination est un atout. Pas d'expérience en radiochimie exigée. De bonnes capacités de communications sont nécessaires pour échanger avec les partenaires associés à ce projet pluridisciplinaire.

## Candidature :

Les candidats enverront un CV et une lettre de motivation ainsi que le nom de deux référents à [francois.guerard@univ-nantes.fr](mailto:francois.guerard@univ-nantes.fr).

## Références récentes du laboratoire en lien avec le sujet :

1. Guérard, F., Maingueneau, C., Liu, L., Eychenne, R., Gestin, J.-F., Montavon, G. & Galland, N. Advances in the Chemistry of Astatine and Implications for the Development of Radiopharmaceuticals. *Acc. Chem. Res.* 54, 3264–3275 (2021).
2. Berdal, M., Gouard, S., Eychenne, R., Marionneau-Lambot, S., Croyal, M., Faivre-Chauvet, A., Chérel, M., Gaschet, J., Gestin, J.-F. & Guérard, F. Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with arylboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies. *Chem. Sci.* 12, 1458–1468 (2021).
3. Maingueneau, C., Berdal, M., Eychenne, R., Gaschet, J., Chérel, M., Gestin, J.-F. & Guérard, F.  $^{211}\text{At}$  and  $^{125}\text{I}$ -Labeling of (Hetero)Aryliodonium Ylides: Astatine Wins Again. *Chem. Eur. J.* 28, e202104169 (2022).

Open thesis position 2023 in  
organic/coordination/radiopharmaceutical chemistry :

## **Design and evaluation of ligands for the complexation of astatine-211**

### **Background:**

This thesis offer is part of the SAt-Radio project, funded by the European Research Council (ERC) from 1 October 2023. Astatine-211 is an alpha-emitting radioisotope with a 7.2-hour half-life that holds great promise for cancer therapy. Associated with a specific vector molecule of a type of tumor cell, astatine-211 can be transported as close as possible to tumor sites to deliver its high-energy radioactive radiation, allowing the destruction of targeted the cells. Astatine-211 can be artificially produced using a particle accelerator. In particular, the Arronax cyclotron located in Nantes is one of the most powerful accelerators in the world allowing its production. It is expected to enable clinical applications of astatine-211 in various cancer pathologies in the coming years. In order to produce an astatine-211-based radiopharmaceutical, chemical synthesis steps are required. As astatine is the heaviest of halogens, synthetic approaches typical of halogens are most often implemented with the formation of astatine-carbon bonds. However, this type of bonding is most often found to be insufficiently stable in vivo, and astatine dissociates from its vector before reaching its tumor target, leading to unwanted irradiation of healthy tissues. It is therefore necessary to find alternatives to the astatine-carbon bond. Astatine is the rarest chemical element on Earth, so it has been studied very little and the possibilities of new developments are numerous

### **Hypotheses and research program of the thesis:**

Although belonging to the halogen series, astatine exhibits characteristics of metals due to the relativistic effects observed for heavy elements ( $Z = 85$ ). Several studies have shown this metallic character and the ability of some oxidized species of astatine to form complexes with various ligands. However, no complex sufficiently stable for in vivo use has been reported to date.

Thus, this thesis project aims to exploit the metallic character of astatine for the design of radiopharmaceuticals by drawing on the tools recently developed by the team and its partners to design astate chelating agents in a rational way.

A first phase of the project will be the synthesis and evaluation of simple model ligands, in order to determine which will be the most suitable to be assembled in

pre-organized polydentate ligands. This work will be carried out with the support of molecular modelling carried out by Dr. Nicolas Galland (Ceisam laboratory) to compensate for the small amount of astatine involved in experimental studies that limit the use of conventional spectroscopic tools. A thermodynamic stability study will be carried out with the support of Gilles Montavon (Subatech Laboratory).

In a second phase of the study, the most promising chelating agents will be functionalized for coupling to vector molecules such as peptides or antibodies targeting the cancers studied in the team. This will allow the evaluation of the radiopharmaceuticals thus produced, in particular their stability in the biological environment compared to the radiolabelling methods currently described as insufficiently stable.

### Candidate Profile:

The candidate will have obtained his master's degree in chemistry in 2022 or 2023. Very good skills and experience in organic synthesis are essential. Good training in coordination chemistry is an asset. No radiochemistry experience required. Good communication skills are required to interact with the partners associated with this multidisciplinary project.

### Application:

Candidates will send a CV and a cover letter as well as the names of two referees to [francois.guerard@univ-nantes.fr](mailto:francois.guerard@univ-nantes.fr).

### Références in relation with the project :

1. Guérard, F., Maingueneau, C., Liu, L., Eychenne, R., Gestin, J.-F., Montavon, G. & Galland, N. Advances in the Chemistry of Astatine and Implications for the Development of Radiopharmaceuticals. *Acc. Chem. Res.* 54, 3264–3275 (2021).
2. Berdal, M., Gouard, S., Eychenne, R., Marionneau-Lambot, S., Croyal, M., Faivre-Chauvet, A., Chérel, M., Gaschet, J., Gestin, J.-F. & Guérard, F. Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with arylboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies. *Chem. Sci.* 12, 1458–1468 (2021).
3. Maingueneau, C., Berdal, M., Eychenne, R., Gaschet, J., Chérel, M., Gestin, J.-F. & Guérard, F. <sup>211</sup>At and <sup>125</sup>I-Labeling of (Hetero)Aryliodonium Ylides: Astatine Wins Again. *Chem. Eur. J.* 28, e202104169 (2022).