

Proposition de thèse interdisciplinaire à l'interface chimie/radiochimie/biologie :
Une sonde immunoTEP pour l'évaluation de l'angiogenèse tumorale.

Contexte : Les tumeurs neuroendocrines pancréatiques (pNET) sont des néoplasmes très vascularisés qui tirent leur origine de cellules pluripotentes du pancréas exocrine. La plupart des patients affectés ont des métastases dans le foie et des ganglions lymphatiques au moment du diagnostic, avec une période de survie réduite. L'angiogenèse jouant un rôle important dans le développement des pNET, la thérapie moléculaire ciblée à l'aide d'anti-angiogéniques a été utilisée. Cependant, l'occurrence de résistances nécessite la mise au point de techniques permettant une évaluation globale de la réponse thérapeutique pendant le traitement. L'étude *in vivo* de l'activité angiogénique, pathologiquement augmentée avant et pendant le traitement, par tomographie par émission de positrons permettrait un meilleur dosage du médicament ou une modification de la stratégie thérapeutique.

Sujet : Le projet concerne la mise-au-point d'une sonde ^{89}Zr -immunoTEP (Fig. 1) ciblant spécifiquement l'angiogenèse tumorale pour identifier les patients avec une pNET susceptibles de subir un traitement ciblé par agents anti-angiogéniques. La sonde sera constituée d'un chélateur présentant une très grande affinité pour Zr^{4+} et greffé sur un anticorps monoclonal ciblant le VGFR-2, récepteur exprimé par les NET. L'ensemble sera radiomarké avec ^{89}Zr , radioisotope émergent avantageux, car émetteur de β^+ d'énergie relativement basse sans β^- et de longue durée de vie, compatible avec la cinétique d'accumulation d'anticorps à la surface des cellules tumorales.

Le travail concernera toutes les étapes de la mise-au-point de la sonde, depuis la synthèse de chélateurs bio-inspirés et l'étude de leur chimie de coordination en solution jusqu'à l'obtention et l'analyse d'images de souris (Fig. 2) porteuses d'un modèle de xéno greffe murin de pNET, en passant par la préparation de $[\text{}^{89}\text{Zr}]\text{Zr}$ -oxalate par réaction nucléaire $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$ au cyclotron Cyréc de l'IPHC, le greffage du chélateur sur l'anticorps, le radiomarkage, et l'étude de la stabilité de la sonde dans divers milieux.

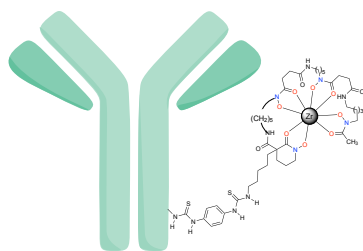


Fig. 1. Sonde ^{89}Zr -immunoTEP (anticorps = Y)^[1]

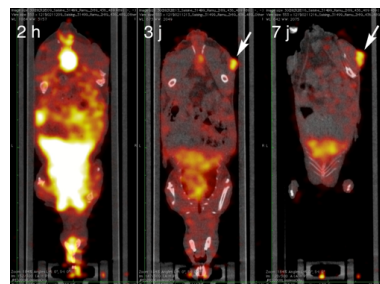


Fig. 2. Evolution des images TEP avec le temps d'une souris xéno greffée. La flèche marque la tumeur.

Localisation : A Strasbourg, équipe "Chimie des Ligands à Architecture Contrôlée" de l'Institut de Chimie de Strasbourg (campus "Centre") pour la partie "synthèse" et équipe "Imagerie Moléculaire" de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien (campus "Cronenbourg") pour les activités en biologie, radiochimie et imagerie.

Acquisition de compétences en chimie des acides aminés et hydroxamiques, bioconjugaison sur protéines, radiochimie et chimie de coordination en solution, spectroscopie (RMN, UV-vis, DC), HPLC, SM, etc.

Profil des candidatures : diplôme d'ingénieur-chimiste ou titulaire d'un M2 avec une solide formation en chimie organique de synthèse ; connaissances en chimie biologique et analytique ; intérêt pour la radiochimie.

Date de début de thèse : 3 octobre 2022

Financement : CNRS

Candidature : <https://emploi.cnrs.fr/Recherche.aspx?bassin=INDEF&type=DOCTOR&texte=chimie>

Contact : Dr. J.-C. Chambron, Institut de Chimie de Strasbourg (0368851534 - jcchambron@unistra.fr).

Réf. [1] : R. Raavé et al. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 1966-1977.