

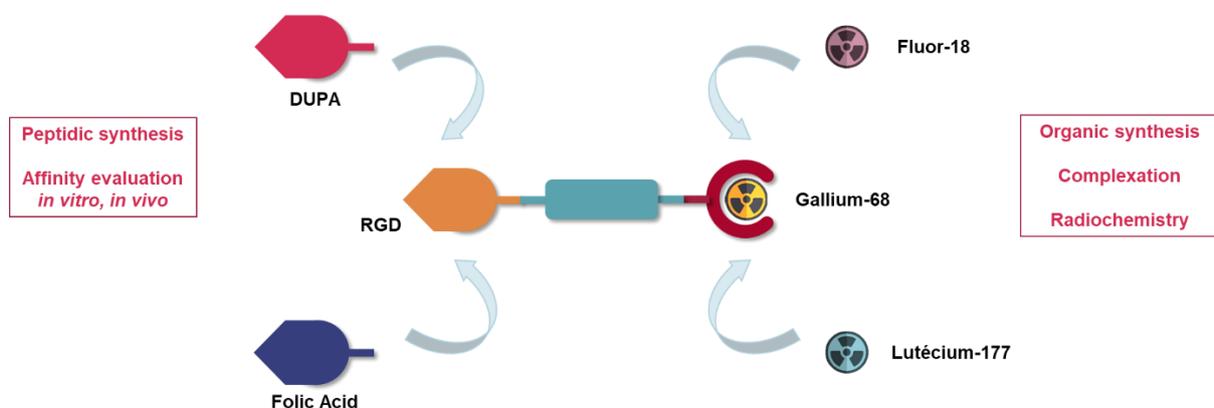
PhD PROPOSAL

Design of a selective universal radiolabeling agent for PET imaging and radionuclide therapy

Description of the subject

Molecular imaging, in particular positron emission tomography (β^+) imaging (PET), has become essential for the diagnosis of many diseases such as cancers. The rise of this non-invasive technique is linked to the obtaining of three-dimensional images, after radiotracer injection, allowing the localization and quantification of pathology-specific targets. Radiotracers are also used for the cancer treatment by targeted radionuclide radiotherapy (TRT). These radiotracers mainly combine a targeting agent, interacting with a pathology biomarker, and a radionuclide chelating agent allowing image recording. Recently a new fluorine-18 radiolabeling method enabled by aluminum complexation has emerged and has become a technique of choice for the development of new radiotracers. Depending on the nature of the chelating agents, different radionuclides can be complexed by the tracers. Fluorine-18 (^{18}F) and gallium-68 (^{68}Ga) are the radionuclides of choice for PET imaging and lutetium-177 (^{177}Lu) for TRT, but these three radionuclides have different complexing properties. Thus, aluminum-fluorine-18 can be complexed by HBED-CC and NOTA chelating agents, gallium-68 by HBED-CC, NOTA and DOTA chelating agents and lutetium-177 by DOTA chelating agent.

The objective of this thesis work is to optimize the chemical structure of a new bifunctional chelating agent (BCA), developed during a previous PhD thesis, that can be (i) radiolabeled with aluminum-fluorine-18, gallium-68 and lutetium-177 by coordination chemistry, and (ii) coupled to targeting peptides by bioconjugation. The aim is to prepare a precursor of labeling, composed of a chelator coupled to a targeting agent, that can be used in PET imaging and TRT for theranostic application (therapy + diagnosis) as part of the personalized medicine approach.



Required profile

To develop this research program, we are looking for a serious, curious and motivated candidate to be strongly involved in this doctoral project. He (she) should have solid knowledge in organic synthesis and characterizations with excellent theoretical and experimental skills. He (she) must have a great capacity for work with a strong motivation to get involved in this interdisciplinary project. Without necessarily having the required experience, he (she) will have to show an attraction for the mentioned fields of application and an interest in *in vitro/in vivo* evaluating of the synthesized compounds, also good communication skills and a taste for teamwork.

The candidate must have a master's degree (or equivalent) in chemistry.

All applicants to the Doctoral School SIMPPÉ must have successfully completed a Master degree or its equivalent with a grade comparable to or better than the French grade AB (corresponding roughly to the upper half of a graduating class).

In all cases (French or foreign Master degree, engineering degree, etc.) the counsel of the doctoral school will examine the candidate's dossier, which must include:

- CV and letter of motivation,
- the grades obtained for the Master (or equivalent) degree and a copy of the diploma if it is available,
- 2 letters of recommendation, preferably from the director of the Master program and the supervisor of the candidate's research project,
- written material (publications, Master thesis or report, etc.) related to the candidate's research project.

Establishment and laboratory

The PhD student will work at the LCPM laboratory of the University of Lorraine and Nancyclotep platform located at CHRU Brabois Hospital in Nancy.

Candidates should send the required documents to Dr Samir Acherar (PhD supervisor) and Dr Charlotte Collet (PhD co-supervisor) before 15 June.

Contacts: samir.acherar@univ-lorraine.fr and charlotte.collet@univ-lorraine.fr.

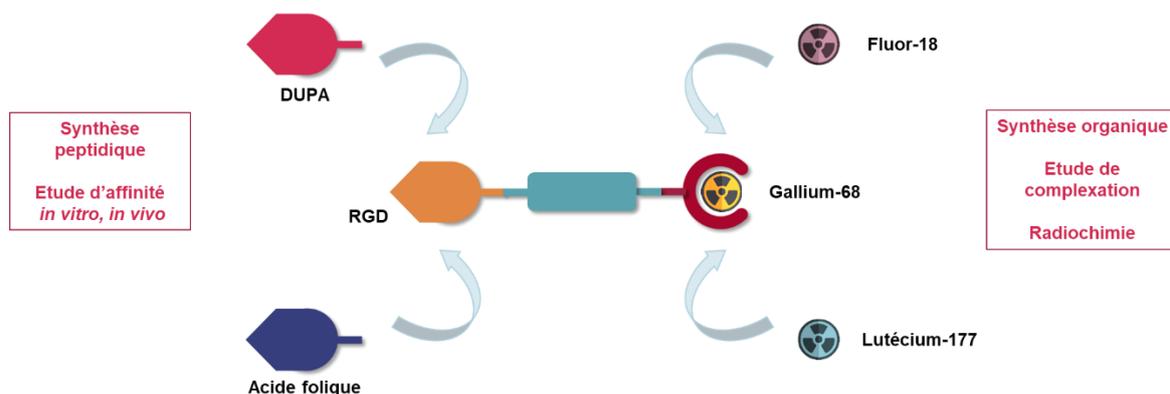
SUJET DE THESE

Conception d'un agent radiomarquable universel sélectif pour l'imagerie TEP et le traitement par RTIV

Description du sujet

L'imagerie moléculaire, en particulier l'imagerie de tomographie par émission de positons (β^+) (TEP) est devenue indispensable au diagnostic de nombreuses maladies comme les cancers. L'essor de cette technique non invasive est lié à l'obtention d'images tridimensionnelles, après injection d'un radiotracer, permettant de localiser et quantifier des cibles spécifiques à la pathologie. Les radiotraceurs sont également employés pour le traitement de cancer par radiothérapie interne vectorisée (RTIV). Ces radiotraceurs associent majoritairement un agent de ciblage, interagissant avec un biomarqueur de la pathologie, et un agent chélatant complexant un radionucléide permettant l'enregistrement d'images. Récemment une nouvelle technique de radiomarquage au fluor-18 par chimie de complexation (i.e., formation du complexe d'aluminium-fluor-18) a vu le jour et est devenue une technique de choix pour le développement de nouveaux radiotraceurs. En fonction de la nature des agents chélatants, différents radionucléides peuvent être complexés par les traceurs. Le fluor-18 (^{18}F) et le gallium-68 (^{68}Ga) sont des radionucléides de choix pour l'imagerie TEP et le lutétium-177 (^{177}Lu) pour la RTIV, mais ces trois radionucléides possèdent des propriétés de complexation différentes. Ainsi, l'aluminium-fluor-18 peut être complexé par des agents chélatants de types HBED-CC et NOTA, le gallium-68, par des agents chélatant de types HBED-CC, NOTA et DOTA et le lutécium-177, par des agents chélatant de type DOTA.

L'objectif de ces travaux de thèse est d'optimiser la structure chimique d'un nouvel agent chélatant bifonctionnel (ACB), développé au cours d'une thèse précédente, pouvant être (i) radiomarqué à l'aluminium-fluor-18, au gallium-68 et au lutécium-177 par chimie de complexation, et (ii) couplé à des peptides de ciblage par bioconjugaison. Le but est de préparer des « peptides-chélatants » pouvant être utilisés en imagerie TEP et en RTIV pour une application en théranostic (thérapie + diagnostic) s'insérant dans une démarche de médecine personnalisée.



Profil requis

Pour développer ce programme de recherche, nous recherchons un(e) candidat(e) sérieux(se), curieux(se) et motivé(e) pour être fortement impliqué dans ce projet de doctorat. Il(elle) devrait avoir des connaissances solides en synthèse organique et caractérisations avec d'excellentes compétences théoriques et expérimentales. Il(elle) devra avoir une grande capacité de travail avec une forte motivation à s'impliquer dans ce projet interdisciplinaire. Sans nécessairement avoir l'expérience requise, il(elle) devra montrer une attirance pour les domaines d'application mentionnés et un intérêt pour l'évaluation *in vitro/in vivo* des composés synthétisés, également de bonnes compétences de communication et un goût pour le travail d'équipe.

Le(a) candidat(e) doit avoir une master (ou l'équivalent) en chimie.

Pour toute thèse proposée au sein de l'Ecole Doctorale, le futur doctorant devra bien être titulaire d'un master ou équivalent avec au moins une mention AB.

Dans tous les cas (diplôme de master ou d'ingénieur français ou étranger, ...) le dossier doit comporter :

- le CV du candidat et lettre de motivation,
- les notes obtenues au diplôme conférant le grade de master, mention 'Assez Bien' requise au minimum et copie du diplôme s'il est disponible,
- 2 lettres de recommandation émanant du Responsable de la filière de formation et du tuteur de stage de fin d'études,
- des éléments tangibles sur l'initiation à la recherche (mémoire de recherche, publication, ...).

Etablissement et laboratoire d'accueil

Le doctorant travaillera au LCPM de l'Université de Lorraine et à la plateforme Nancyclotep située sur l'hôpital de Brabois à Nancy.

Les candidats sont invités à envoyer les documents requis au Dr Samir Acherar (directeur de thèse) et au Dr Charlotte Collet (co-directrice de thèse) avant le 15 Juin.

Contacts : samir.acherar@univ-lorraine.fr et charlotte.collet@univ-lorraine.fr.