

## EXPLORATION DE LA CHIMIE DE At(III) EN SOLUTION ET SA REACTIVITE

Contacts : [montavon@subatech.in2p3.fr](mailto:montavon@subatech.in2p3.fr), [champion@subatech.in2p3.fr](mailto:champion@subatech.in2p3.fr)

### CONTEXTE ET OBJECTIFS DU PROJET

Ce projet concerne l'utilisation des isotopes radioactifs émetteurs de particules alpha en oncologie. Le principe de la thérapie alpha ciblée est de vectoriser l'isotope radioactif vers la tumeur et de la détruire *via* l'émission des particules émises lors de la désintégration du noyau radioactif. L'isotope radioactif 211 de l'astate est potentiellement intéressant en raison de ses propriétés physiques favorables (période, particules émises). Deux tests cliniques concluant ont été réalisés aux USA et en Suède. At-211 fait également l'objet d'un vaste programme de recherche sur le site nantais. Il s'organise autour du cyclotron ARRONAX et du Centre de Recherche en Cancérologie Nantes Angers (qui fait l'interface avec le service de médecine nucléaire du CHU) et s'intègre notamment dans le labex IRON. Une étude clinique est prévue à moyen terme pour le traitement des cancers métastatiques de la prostate. Il s'agirait de la première étude clinique de thérapie alpha ciblée en France. La fixation de At-211 sur les biomolécules vectrices (ou radiomarquage) reste cependant un défi et un sujet d'étude complexe. L'astate étant un élément chimique dont le comportement en solution est méconnu : il est « rare » (production par réaction nucléaire en cyclotron) et « invisible » (aucune technique spectroscopique n'est applicable pour caractériser les espèces formées du fait des faibles quantités manipulées,  $10^{-9}$  à  $10^{-15}$  mol/L). Dans une récente étude, nous avons pu mettre en évidence le caractère métallique d'At et révéler la présence de deux espèces stables en solution aqueuse,  $\text{At}^+$  et  $\text{AtO}^+$ . Les objectifs de ce projet de thèse sont d'une part, de valider l'existence de l'espèce  $\text{AtO}^+$  et d'autre part, d'étudier sa réactivité en présence de ligands potentiellement utilisables en médecine nucléaire.

### PROGRAMME DE RECHERCHE

L'exploration du caractère métallique de l'astate est au centre du projet. Il s'agit d'un sujet d'étude fondamental inédite. Ce caractère inédit est expliqué, d'une part par la faible disponibilité de l'At, et d'autre part sa chimie complexe.

L'existence de l'espèce «  $\text{AtO}^+$  » en solution sera caractérisée en utilisant l'ensemble des outils analytiques à notre disposition. Il s'agit d'utiliser des outils (électrophorèse capillaire, HPLC, électromobilité) couplés à un détecteur de radioactivité pour permettre une spéciation macroscopique (nombre, charge, taille). Les informations déduites de cette approche expérimentale pourront être comparées à des résultats de modélisation moléculaire obtenus par l'équipe ModES du laboratoire CEISAM (UMR CNRS 6230, Université de Nantes).

La réactivité de cette espèce en solution sera ensuite étudiée. Nous envisageons sur la base des données de la littérature deux types d'interaction avec des ligands organiques: la formation d'une liaison covalent C-AtO et la création de liaisons de coordination avec des ligands organiques. Pour cette étude, des molécules « modèles » seront utilisées. Un challenge du projet sera de caractériser l'interaction  $\text{AtO}^+$ /molécule organique par spectrométrie de masse. Il s'agira d'expériences inédites réalisables grâce aux infrastructures disponibles au cyclotron ARRONAX. Nous nous intéresseront également à la force de la liaison  $\text{AtO}^+$ /molécule organique, un paramètre directement lié à la potentielle stabilité in-vivo de la molécule radiomarquée. Un dispositif pyrolytique devra être développé pour promettre cette étude.

### ENCADREMENT

Directeur de thèse : Gilles Montavon (Equipe de radiochimie, laboratoire Subatech), 4, rue Alfred Kastler, 44307 Nantes

Encadrant scientifique : Julie Champion (Equipe de radiochimie, laboratoire Subatech)

<http://www-subatech.in2p3.fr/fr/>

### PROFIL DU CANDIDAT

Le (la) candidat(e) doit avoir un Master en chimie, chimie-physique ou équivalent comprenant une formation initiale solide en chimie des solutions. Une formation concernant la manipulation des sources radioactives faiblement intenses sera dispensée au début de la thèse.