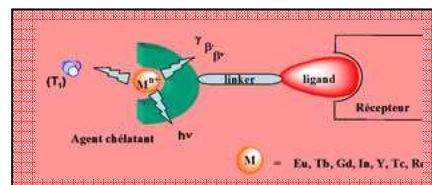


# Equipe 3 : SONDES ORGANO-METALLIQUES pour des APPLICATIONS BIOMEDICALES



## Animateur:

Claude PICARD (DR)

## Personnels permanents:

Eric BENOIST (MCF - HDR)  
Chantal GALAUP (MCF)  
Béatrice MESTRE (MCF)  
Nadine LEYGUE (IR CNRS, 70%)

## Doctorants:

Isabelle Nasso (thèse soutenue  
11/07/2006)  
Ghassan BECHARA  
Sandra DORBES

## Post-doctorants :

Isabelle NASSO  
(octobre 2006 – septembre 2007)  
Achour SERIDI  
(septembre 2008 – juin 2009)  
Céline DERAËVE  
(octobre 2008 – septembre 2009)

## MOTS-CLES:

synthèses multi-étapes, chélatants bifonctionnels, macrocycles, complexes métalliques, bioconjugaison, imagerie, sondes fluorescentes, sondes magnétiques, radiopharmaceutiques, sondes bimodales.

## PARTENAIRES/COLLABORATIONS :

Université Paul Sabatier (projets BQR),  
CNRS, INSERM, Région, Action  
Intégrée Belgique, projet ANR  
Laboratoire industriel CISBIO Internat.

Equipes Toulousaines: INSERM U-563;  
Institut Claudius Regaud, CHU Purpan,  
Institut de Pharmacologie et de Biologie  
Structurale, Laboratoire de Chimie de  
Coordination,  
Autres équipes: Bordeaux INSERM U-  
386, Amiens UMR CNRS 6219,  
Equipes étrangères : Université de Mons  
(Belgique), ICIS CNR Padoue (Italie).

Notre activité de recherche a porté sur la conception, la synthèse et l'évaluation de nouvelles sondes organométalliques efficaces pour des applications biologiques et biomédicales à visée diagnostique et/ou thérapeutique: (i) sondes fluorescentes (europium et terbium), (ii) radiopharmaceutiques pour la tomographie par émission monophotonique SPECT (indium-111, technétium-99m) et pour la thérapie (yttrium-90, rhénium-188), (iii) sondes bimodales permettant de corréler deux modes d'imagerie.

### AXE 1: Ligands polyfonctionnels : conception, synthèse, complexation

Plusieurs séries de ligands, de structure acyclique ou macrocyclique, ont été synthétisées. Ces composés permettent de répondre aux multiples critères imposés par la chimie de coordination des ions métalliques étudiés et de disposer de complexes cinétiquement stables en milieu biologique. Sur certaines des structures étudiées, nous avons introduit des groupements fonctionnels permettant leur conjugaison à des biovecteurs en mettant en jeu des réactions classiques ou de click chemistry.

### AXE 2 : Sondes fluorescentes à longue durée de vie d'émission

Une étude détaillée des propriétés photophysiques des complexes  $\text{Eu}^{\text{III}}$  et  $\text{Tb}^{\text{III}}$  des ligands polyaminocarboxyliques synthétisés a été effectuée. Le comportement chimique et photophysique de ces complexes en présence de différents agents bioactifs, chélatants compétiteurs ou inhibiteurs de fluorescence a permis de mieux appréhender leur domaine d'utilisation. Plusieurs applications de la technique FRET à l'aide de complexes  $\text{Eu}^{\text{III}}$ ,  $\text{Tb}^{\text{III}}$  ont été engagées : immuno-dosage, interaction protéine -protéine, hybridation ADN.

### AXE 3: Sondes radiopharmaceutiques

Dans ce domaine, nous avons développé de nouveaux radioligands pour une utilisation *in vivo* en scintigraphie (complexes  $^{111}\text{In}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) et en radiothérapie interne (complexes  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ) ciblant des cancers exprimant le récepteur de la cholécystokinine de type 2 (RCCK2).

### AXE 4: Sondes bimodales

Notre démarche actuelle est de développer des sondes associant l'imagerie par résonance magnétique et un autre mode d'imagerie (imagerie de fluorescence avec des complexes  $\text{Eu}^{\text{III}}$ ,  $\text{Tb}^{\text{III}}$  ou imagerie nucléaire avec des complexes  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ).

## PUBLICATIONS-CLES :

A water-stable and strongly luminescent Terbium(III) macrocyclic complex incorporating an intracyclic pyrazolopyridine chromophore. Nasso, I.; Bedel, S.; Galaup, C.; Picard, C. Eur. J. Inorg. Chem 2008, 2064-2074.

Efficient and tunable synthesis of new polydentate bifunctional chelating agents using click chemistry. Camp, C.; Dorbes, S.; Picard, C.; Benoist, E. Tetrahedron Letters 2008, 49, 1979-1983.

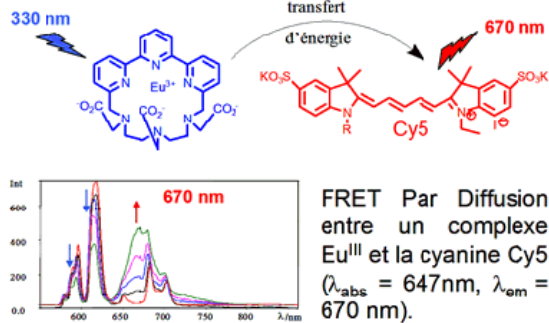
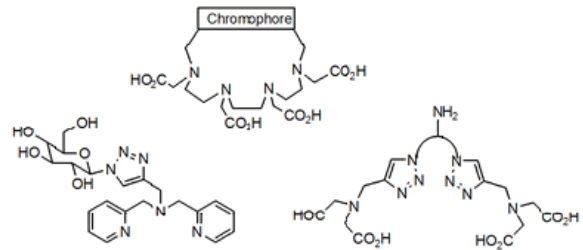
A dual lanthanide probe suitable for optical ( $\text{Tb}^{3+}$  luminescence) and magnetic resonance imaging ( $\text{Gd}^{3+}$  relaxometry). Picard, C.; Geum, N.; Nasso, I.; Mestre, B.; Tisnes, P.; Laurent, S.; Muller, R. N.; Vander Elst, L. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 5309-5312.

# HIGHLIGHTS

## AXE 1: Ligands polyfonctionnels

Une famille originale de macrocycles dérivés de l'acide triéthylènetétramine-tétraacétique et d'un mono, di-, ou tri-hétérocycle a été synthétisée.

En dehors de l'utilisation de la click chemistry (formation de cycle 1,2,3-triazole) pour des réactions de bioconjugaison, nous avons montré qu'une telle approche permettait d'accéder rapidement et avec de bons rendements à de nouveaux chélates bifonctionnels.



## Axe 2. Sondes fluorescentes à longue durée de vie d'émission

L'introduction de diverses unités N,C-pyrazolypyridine dans une structure acyclique, macrocyclique ou de type DOTA a permis de disposer de complexes de terbium(III) caractérisés par des valeurs de durée de vie d'émission ( $\tau = 2,9\text{ ms}$ ) et de rendement quantique ( $\Phi > 45\%$ ) particulièrement élevées.

Des expériences de transfert d'énergie par diffusion ont permis d'établir les potentialités de complexes d'eupremium(III) macrocycliques (excitables par une source laser à azote) à agir comme motifs donneurs dans la technique FRET (Fluorescence Resonance Energy Transfer). Ces complexes bioconjugés à un anticorps ont été évalués avec succès dans un immuno-essai.

## Axe 3. Sondes radiopharmaceutiques

Plusieurs complexes de  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  et  $^{111}\text{In}$  ont été conjugués à un hexa-pseudopeptide, ligand de haute affinité pour le récepteur RCCK2. Les résultats des études *in vivo* (biodistribution tissulaire et imagerie scintigraphique sur souris «nude» porteuses de xénogreffes de tumeurs) obtenus pour deux bioconjugués d' $^{111}\text{In}$ , indiquent un excellent niveau de performance diagnostique des tumeurs ciblées. Ces performances sont nettement supérieures (tant du point de vue imagerie que rétention rénale) à celles obtenues à l'aide d'un radiopharmaceutique de référence couramment utilisé dans la littérature ( $^{111}\text{In}$ -DTPA-CCK8).

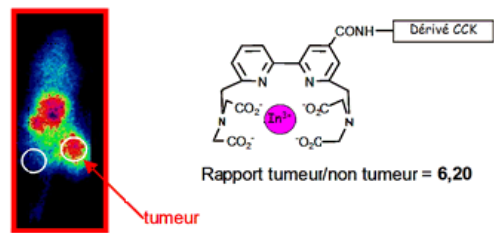
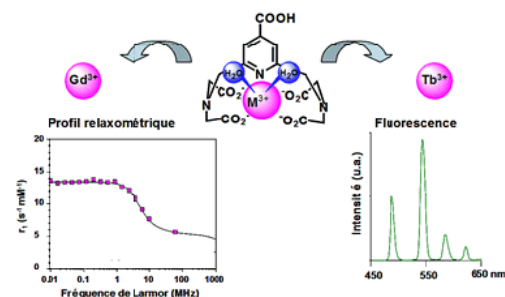


Image SPECT de souris «nude» porteuse de xénogreffes de tumeurs après injection de radioligand marqué à l' $^{111}\text{In}$ .



## Axe 4. Sondes bimodales

Les résultats sur les propriétés relaxométriques du complexe Gd<sup>III</sup> ( $r_1 = 6,4\text{ s}^{-1}\text{ mM}^{-1}$ , à 37°C et 20 MHz) et les propriétés de fluorescence du complexe Tb<sup>III</sup> ( $\Phi(\text{H}_2\text{O}) = 10\%$ ,  $\tau(\text{H}_2\text{O}) = 1,22\text{ ms}$ ) formés à partir d'un même ligand, à base pyridinique, nous ont permis de développer une sonde bimodale pour l'IRM et l'imagerie optique de fluorescence. Ces complexes bioconjugés sont appliqués au ciblage *in vitro* de cellules apoptotiques.