

**DOTAGA-Anhydride: un
macrocycle prometteur pour le
marquage de biomolécules et la
construction d'agents bimodaux
pour l'imagerie médicale**

Christine Goze

ICMUB, Université de Bourgogne

12/12/2012

IMAGIV, Lyon
11-13 décembre 2012



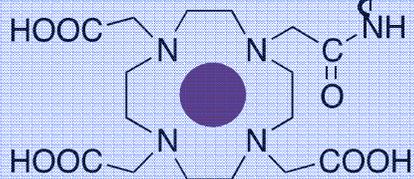
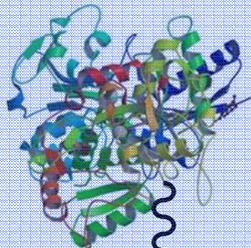
DOTA

Utilisation en imagerie médicale

2

Biovectorisation (imagerie Moléculaire)

Agents Bifonctionnels Chélatants



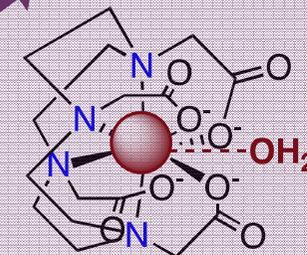
3 bras acides, un bras amide

Baisse de la stabilité

→ Transchélation, transmétallation

Très bon agent chélatant

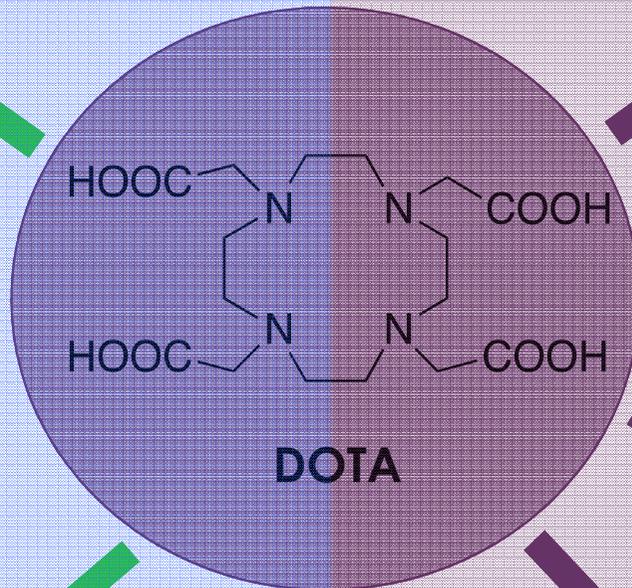
Gd³⁺, **IRM** (DOTAREM)



¹¹¹In, ⁶⁷Ga, **SPECT**

⁶⁴Cu, ⁶⁸Ga, **PET**

Eu³⁺, Tb³⁺, **IO**

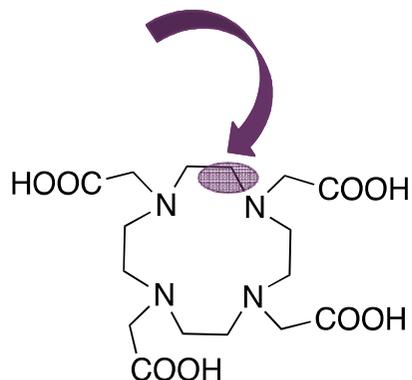


Agents chélatants dérivés du DOTA

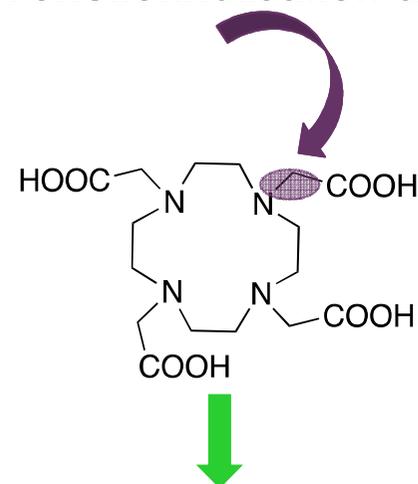
Comment préserver les bras acétates sur le macrocyle

3

C-fonctionnalisation

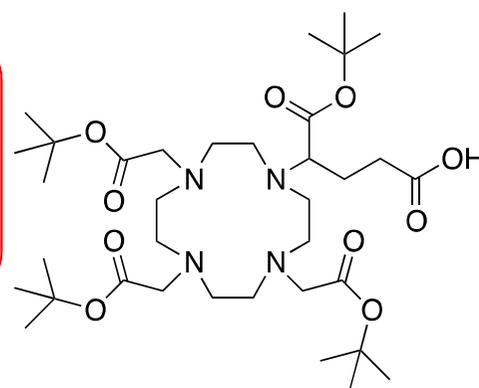


Fonctionnalisation d'un bras



DOTAGA (acide glutarique)

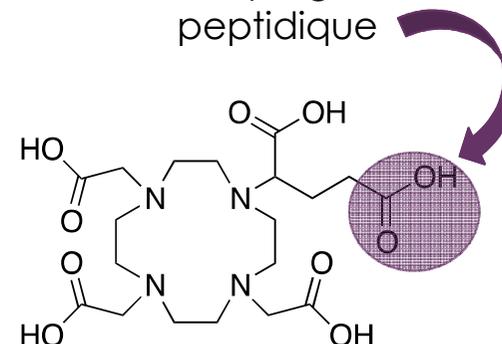
Groupements protecteurs compatibles biomolécules sensibles non avec



Protection orthogonale

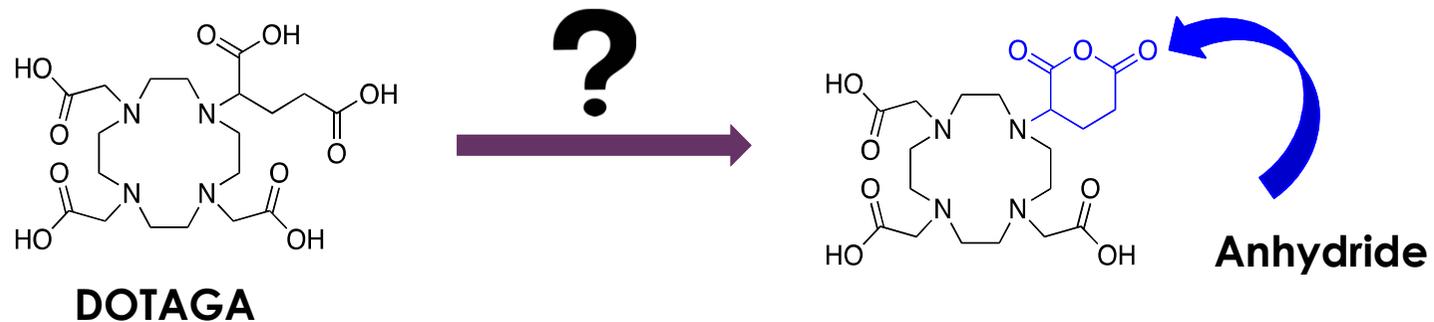
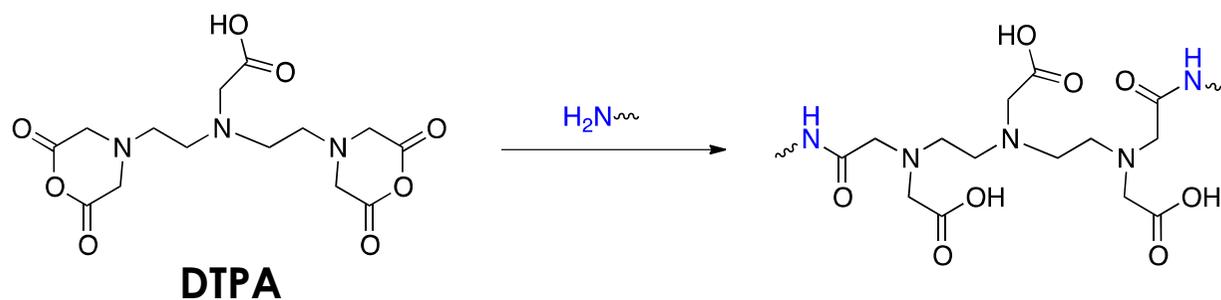


couplage peptidique



DOTAGA-Anhydride

4

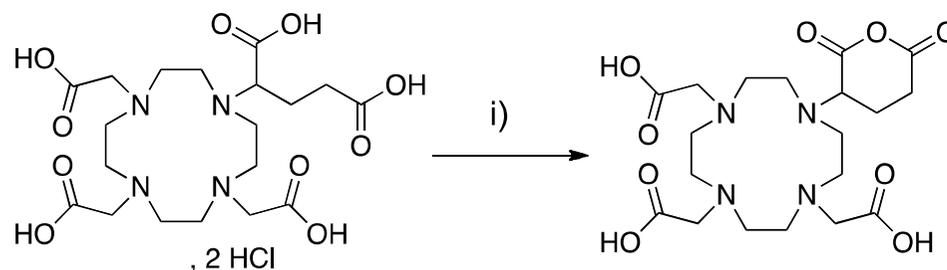


DOTAGA-Anhydride

Synthèse et ouverture sur amine primaire

5

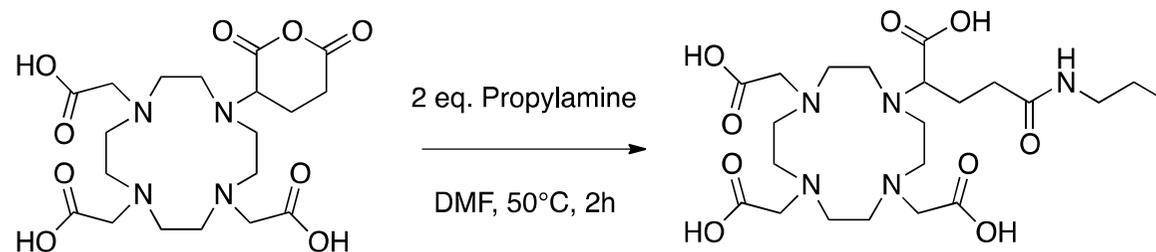
Synthèse



i) Anhydride acétique, pyridine, 65°C, 18h, **96%**

DOTAGA anhydride

Réactivité vis à vis des amines primaires

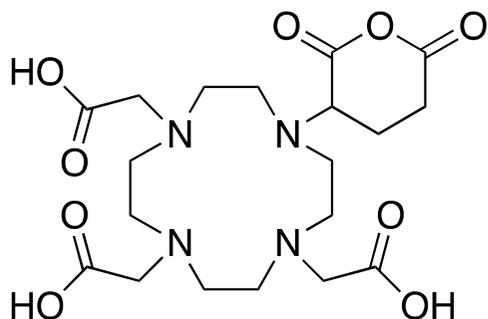


100%

DOTAGA-Anhydride

Brique moléculaire prometteuse pour le marquage de molécules et biomolécules

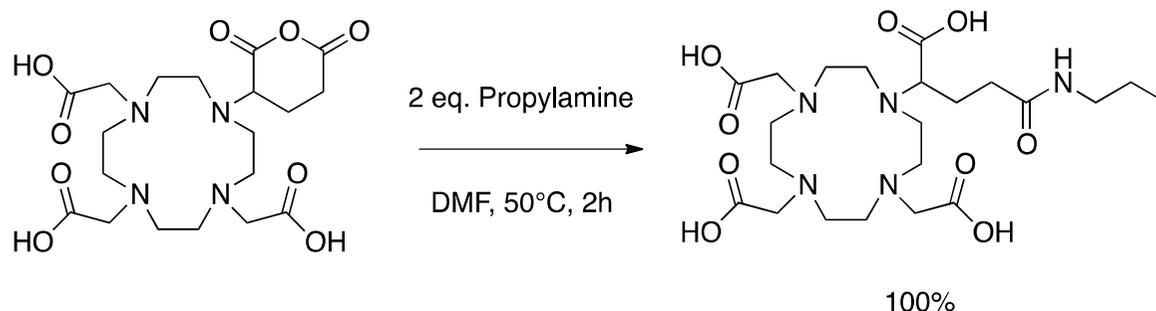
6



- ✓ Ouverture régiosélective /nucléophile
- ✓ Pas d'agents de couplage
- ✓ Pas de groupements protecteurs
- ✓ Synthétisable en grosses quantités (kilo)



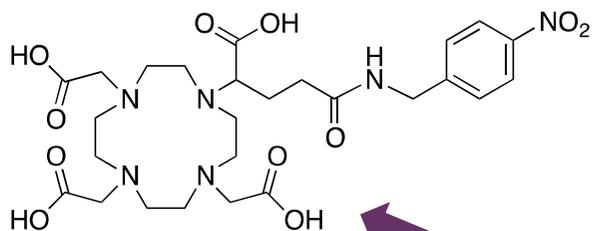
Réactivité vis à vis des amines primaires



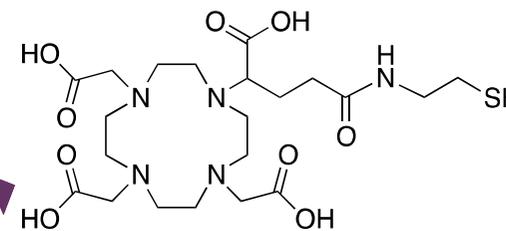
DOTAGA-Anhydride

Ouverture sur fragments organiques

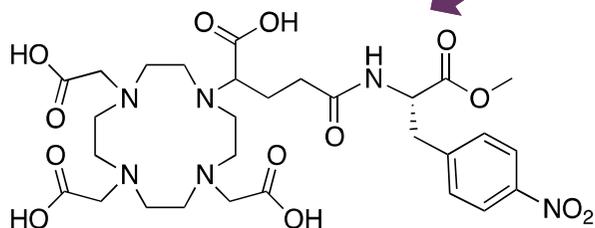
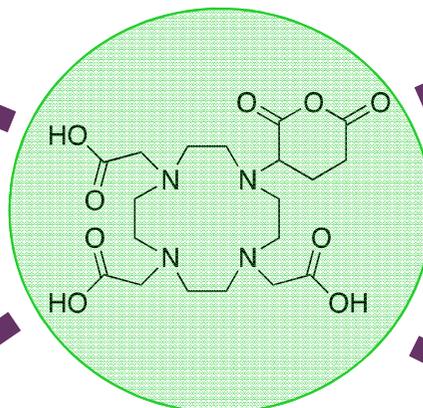
7



Introduction nouvelles fonctions de greffage

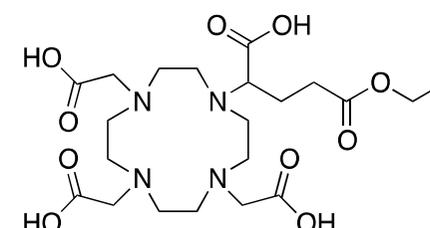


Introduction nouvelles fonctions de greffage



Réaction sur acides aminés

double fonctionnalité



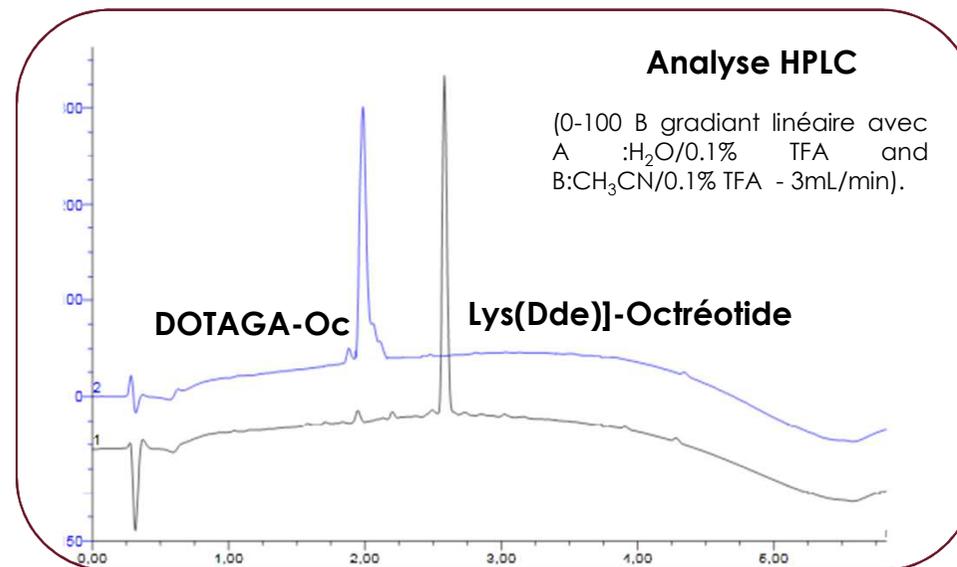
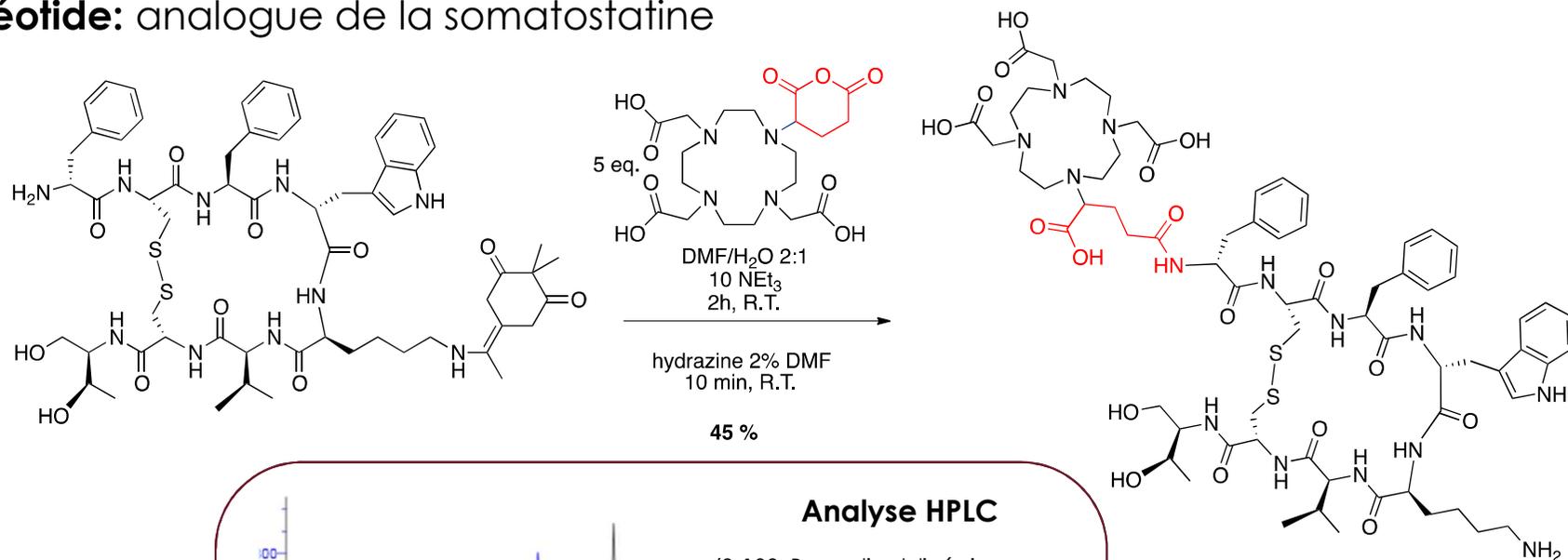
Réaction sur des alcools

DOTAGA-Anhydride

Marquage de biomolécules: peptides

8

Octréotide: analogue de la somatostatine

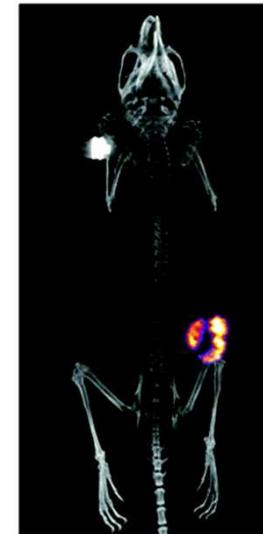
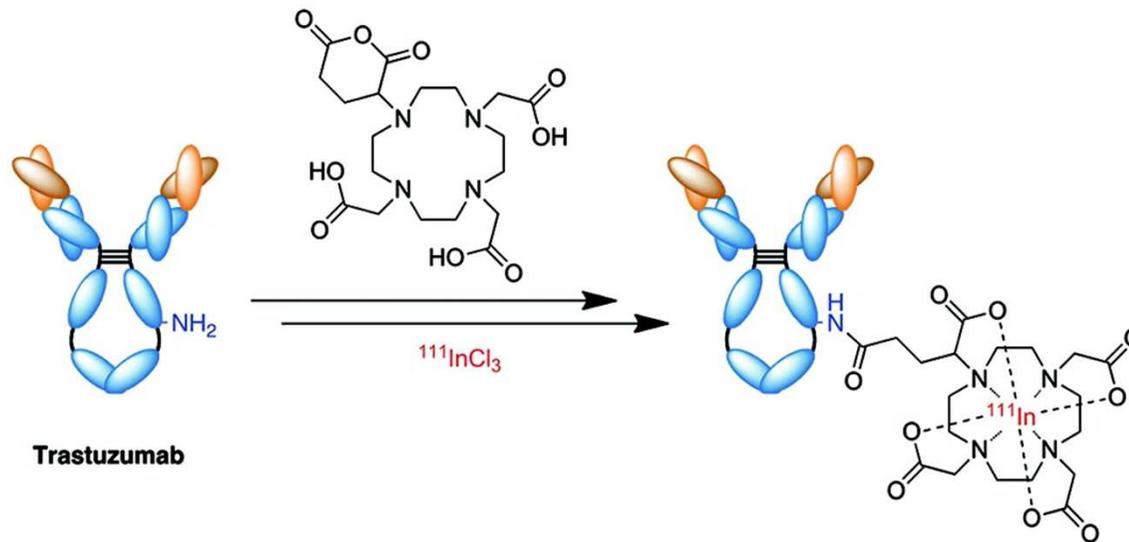


DOTAGA-Anhydride

Marquage de biomolécules: anticorps

9

Trastuzumab: radiomarquage à l' ^{111}In



- ✓ Greffage rapide à température ambiante
- ✓ Après ouverture, les 4 bras acétates sont préservés sur le macrocycle

➡ Transposition pour radioimmunothérapie avec ^{90}Y

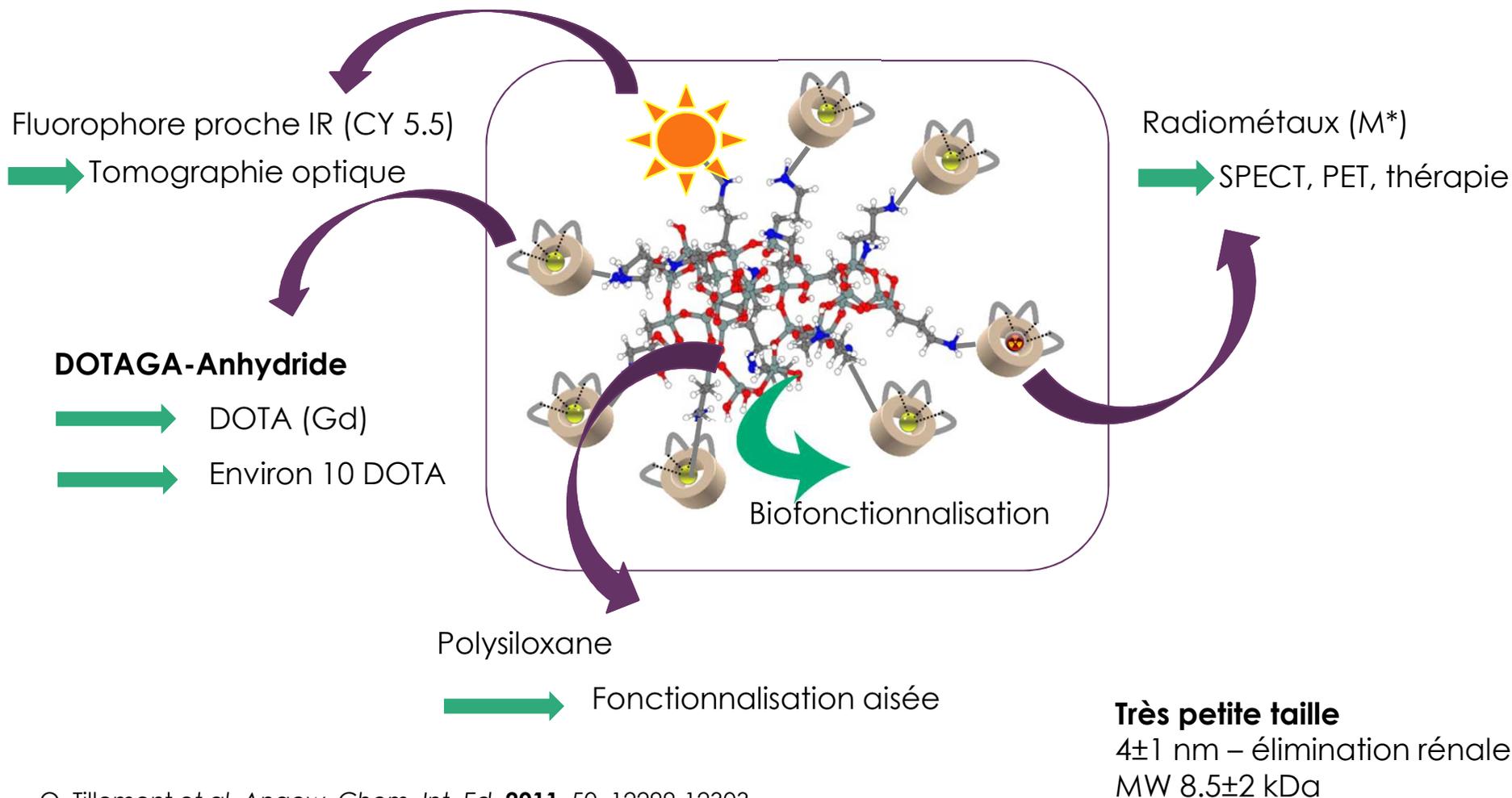
Tumeurs mammaires humaines sous-cutanées BT-474 imagées par SPECT/CT (24h post-injection avec le composé radiomarqué par ^{111}In).

DOTAGA-Anhydride

Marquage de nanoparticules: vers la bimodalité

10

Aguix : Collaboration Pr. O. Tillement (Lyon)

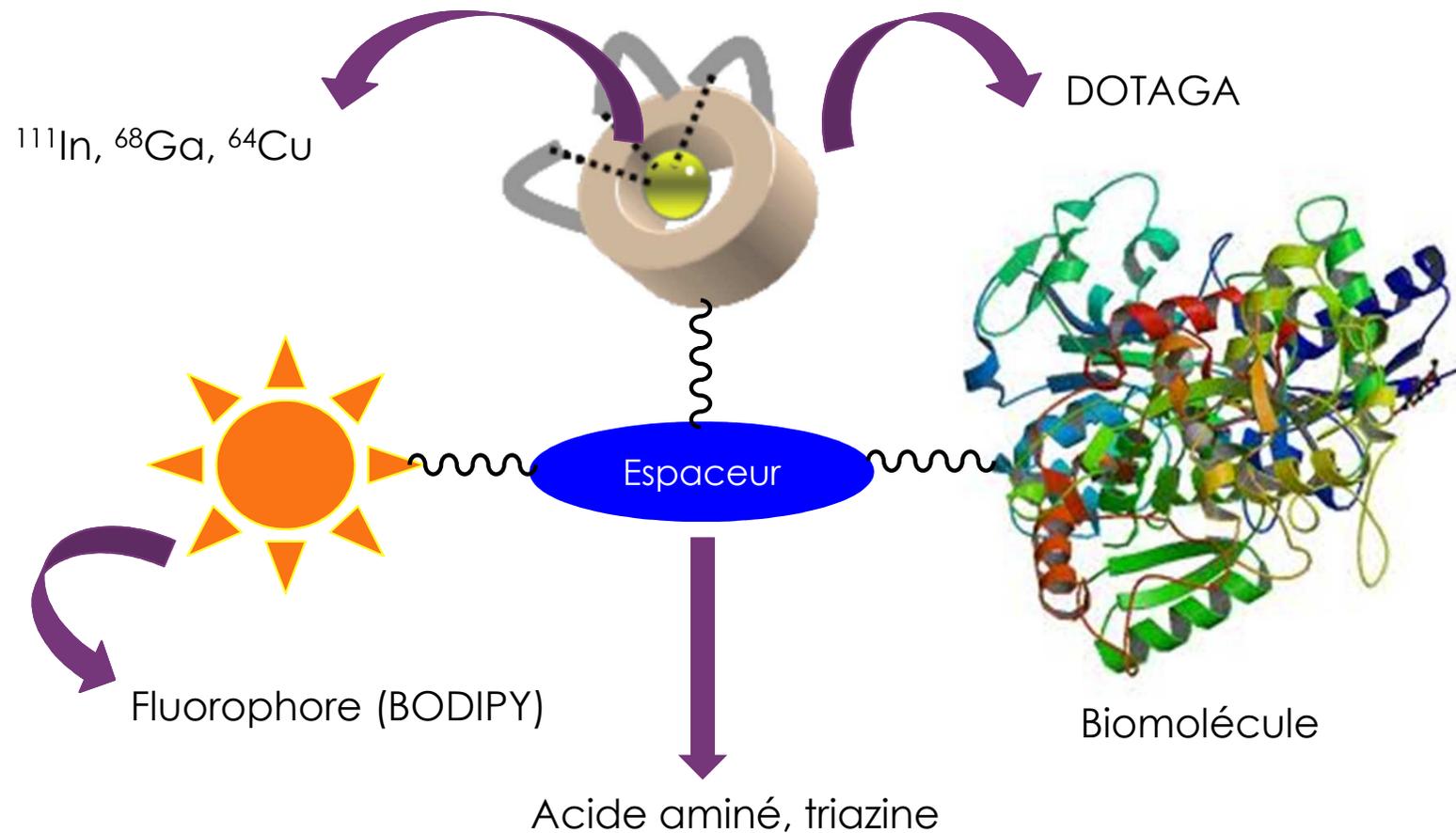


DOTAGA-Anhydride

Association avec un fluorophore: systèmes bimodaux

11

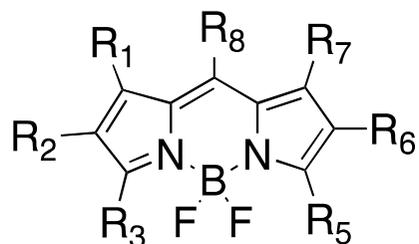
Systèmes pour l'imagerie bimodale PET/SPECT-Imagerie Optique



DOTAGA-Anhydride

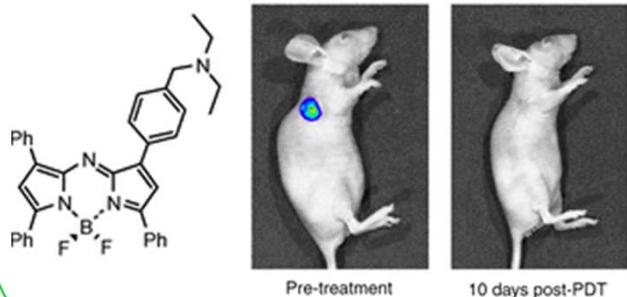
Association avec un fluorophore: systèmes bimodaux

12



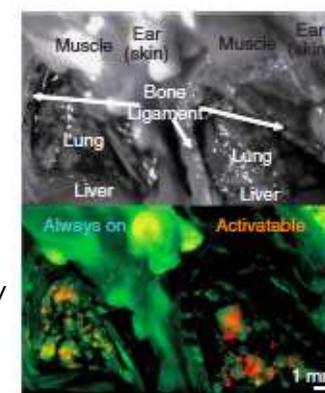
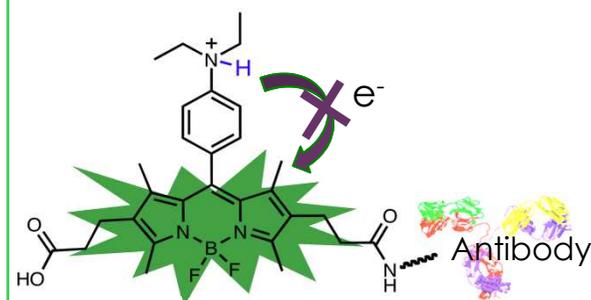
- ✓ Très bonnes propriétés photophysiques
- ✓ Bonne stabilité chimique et photochimique
- ✓ Molécules neutres
- ✓ Spectre d'émission du Visible au proche IR

Thérapie



Loudet, A.; Burgess, K. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891.
O'Shea et al. *British. J. Canc.* **2009**, *101*, 1565-1573.

Imagerie

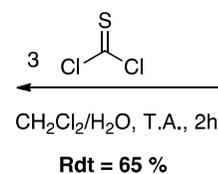
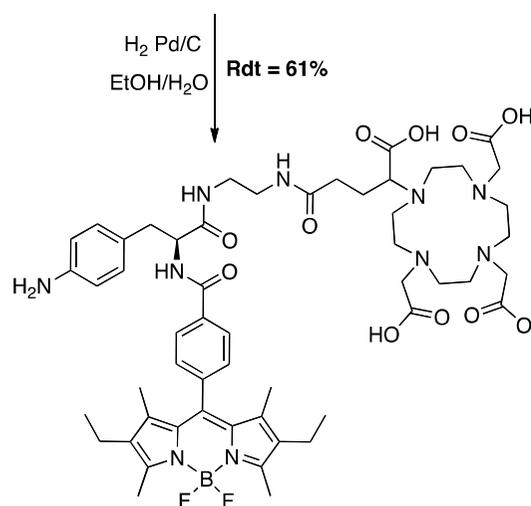
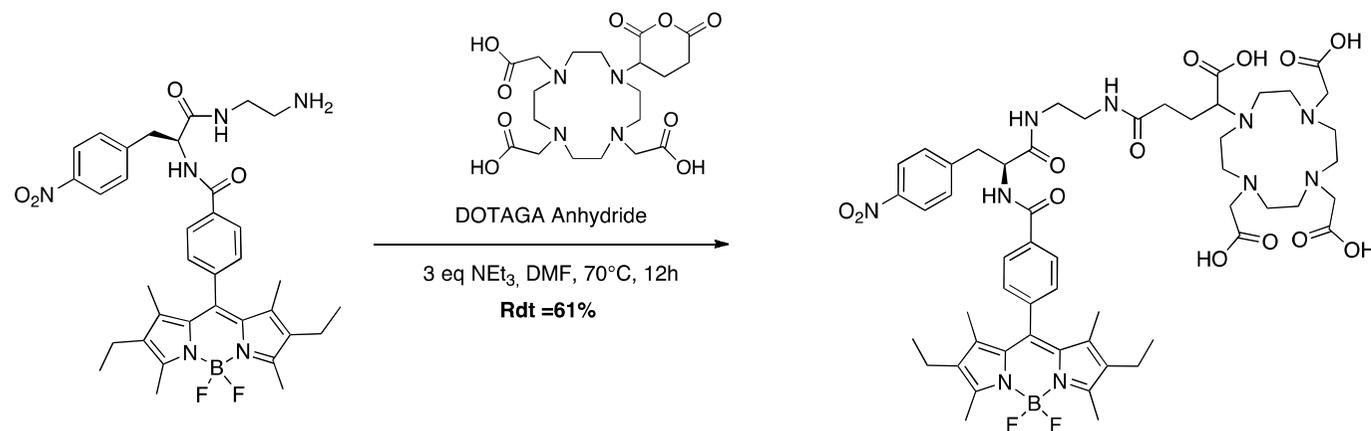


Kobayashi, H. et al., *Nature Medicine.* **2009**, *15*, 104.

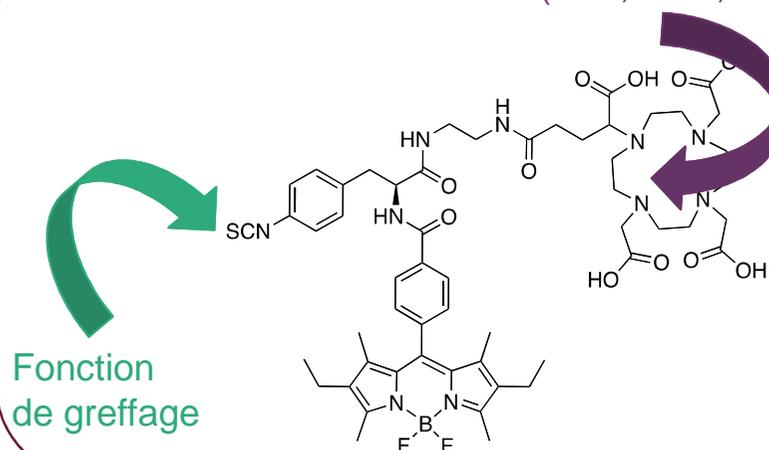
DOTAGA-Anhydride

DOTAGA-Bodipy systèmes bimodaux

13



Radiométallation (^{111}In , ^{64}Cu , ^{68}Ga)



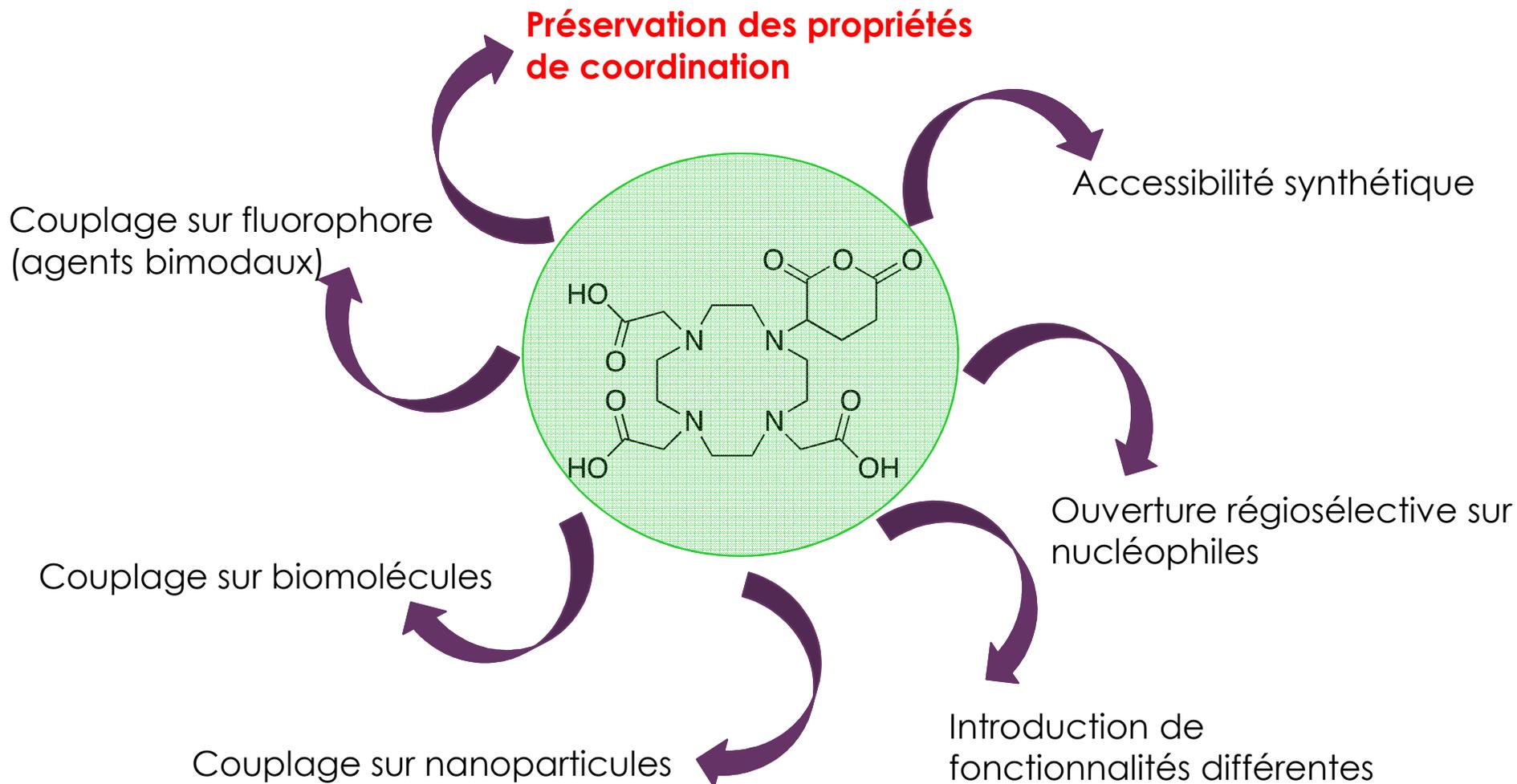
C. Bernhard *et al.* *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 7834-7841.

C. Bernhard *et al.* *Chem. Commun.* **2010**, 8267-8269.

DOTAGA-Anhydride

Macrocycle prometteur pour le marquage de biomolécules

14



➔ Vers d'autres macrocycles anhydrides?

Merci pour votre attention

15



Dr. Claire Bernhard



Dr. M. Moreau



Damien Lhenry



Pr. Franck Denat



Dr. Frédéric Boschetti

