

## PAPAMICAEL Cyril

Maître de conférences à l'INSA de Rouen

Courriel : cyril.papamicael@insa-rouen.fr

tel : 02-35-52-24-84

**Mots-clés : Vectorisation, Alzheimer, ligands radioéléments, inhibiteurs HIF1 $\alpha$**

### Parcours

**1993-1997 :** Thèse réalisée au **L.C.O.F.H.** sous la direction du Pr G. Dupas (INSA de Rouen)

**1997-1999 :** Stage post-doctoral (Université de Fribourg, Suisse, Pr A. Gossauer)

**1999-2001 :** Stage post-doctoral (Université d'Oxford, Royaume-Uni, Pr C.J. Schofield)

**2001 :** ATER (INSA de Rouen, et UMR CNRS 6014, Pr G. Dupas)

**Depuis 2001 :** Maître de conférences à l'INSA de Rouen (COBRA, UMR 6014)

### Activités d'Enseignements

Cours, TD, chimie organique 1<sup>ère</sup> année du 1<sup>er</sup> Cycle INSA

Cours, TD, chimie de coordination 1<sup>ère</sup> année du Cycle ingénieur INSA de Rouen

Cours, chimie des lanthanides 1<sup>ère</sup> année du Cycle ingénieur INSA de Rouen

Cours, TD, rhéologie 2<sup>ème</sup> année du Cycle ingénieur INSA de Rouen

Cours, TD, stéroïdes 3<sup>ème</sup> année du Cycle ingénieur INSA de Rouen

Encadrement de projets d'études en synthèse organique en 2<sup>ème</sup> année du Cycle ingénieur INSA de Rouen

Encadrement de stages de spécialités et ingénieurs (3 à 4 par an) en 1<sup>ère</sup> année et 3<sup>ème</sup> année du Cycle ingénieur INSA de Rouen

### Activités Administratives

Membre élu du conseil d'unité (UMR CNRS COBRA 6014)

Membre élu du conseil scientifique (INSA de Rouen)

Membre de l'editorial board du « Letters in Organic Chemistry »

### 5 Publications les plus marquantes

[1] *Biorg. Med. Chem.*, **2013**, 21(13), 3680-3688.

Y. Joyard, P. Bohn,\* R. Azzouz, L. Bischoff, C. Papamicaël, D. Labar, A. Bol, P.Vera, V.Grégoire, V.Levacher. Synthesis of new <sup>18</sup>F-radiolabeled silicon-based nitroimidazole compounds.

[2] *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23(13), 3704-2708.

Y. Joyard, V. Le Joncour, H. Castel, C. Bounana Diouf, L. Bischoff, C. Papamicaël,\* V. Levacher, P. Vera, P. Bohn. Synthesis and biological evaluation of a novel <sup>99m</sup>Tc labeled 2-nitroimidazole derivative as a potential agent for imaging tumor hypoxia.

[3] *Eur. J. Med. Chem.*, **2014**, 81, 218-226.

M.-L. Tintas, L. Foucout, S. Petit, S. Oudeyer, F. Gourand, L. Barré, C. Papamicaël,\* V. Levacher\*. New developments in redox chemical delivery systems by means of 1,4-dihydroquinoline based targetor : Application to galantamine delivery to the brain.

[4] *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 6537-6544.

A. Barré, M.-L. Tintas, F. Alix, V. Gembus, C. Papamicaël, V. Levacher\*. Palladium-catalyzed carbonylation of (hetero)aryl, alkenyl and allyl halides by means of *N*-hydroxysuccinimidyl formate as CO surrogate.

[5] *ACS Chemical Neurosciences*, **2015**, 6, 737-744.

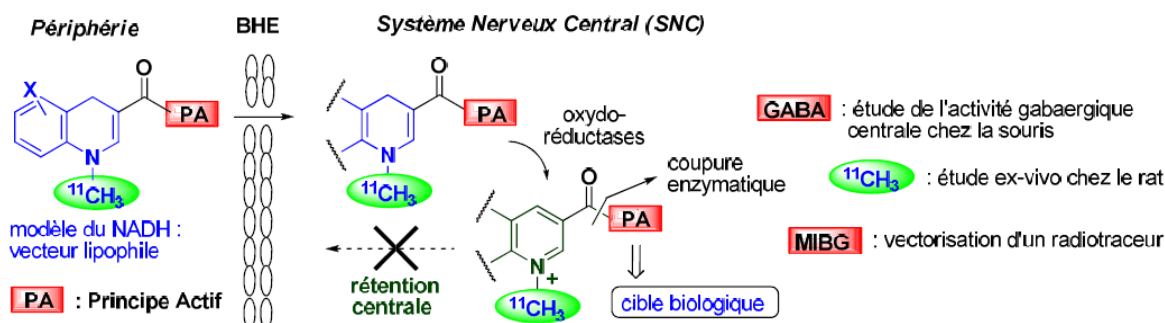
P. Bohn, F. Gourand,\* C. Papamicaël, M. Ibazizène, M. Dhilly, V. Gembus, F. Alix, M.-L. Tintas, F. Marsais, L. Barré, V. Levacher\*. Dihydroquinoline carbamate derivatives as « bio-oxydisable » prodrugs for brain delivery of acetylcholinesterase inhibitors: [<sup>11</sup>C] radiosynthesis and biological evaluation.

## Thématiques de recherche

### Développement d'un procédé de vectorisation redox de principes actifs sur le Système Nerveux Central

#### 1 – Etude de la preuve de concept in vivo chez le petit animal

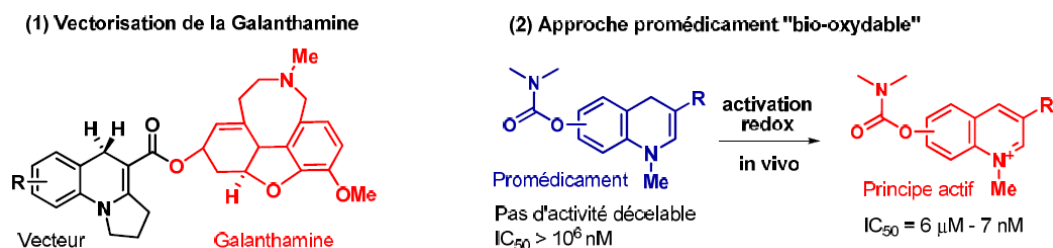
Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique (BHE) est une problématique majeure en neuropharmacologie. Cette action de recherche ambitionne la mise au point d'un système de vectorisation par l'utilisation de modèles stables du NADH permettant le franchissement de cette barrière physiologique, la rétention et le ciblage de substances neuroactives au niveau du système système nerveux central. Ce principe de vectorisation est basé sur les propriétés redox de ces modèles de NADH qui permet d'accumuler la forme chargée du vecteur dans le compartiment central. Dans un premier temps, nous avons apporté les preuves de concept in vivo de ce procédé de vectorisation chimique. Ainsi, la capacité du GABA-vectorisé à franchir la BHE et à exercer une activité Gabaergique sur le système nerveux central a été montrée à partir de deux tests comportementaux sur le petit animal (collaboration avec l'équipe du Pr. J-J. Bonnet du laboratoire de neuropsychopharmacologie de la faculté de médecine et de pharmacie de Rouen). Par ailleurs, en collaboration avec l'équipe du Dr. L. Barré du centre Cycéron de Caen, la radiosynthèse au carbone-11 du vecteur dihydroquinoléine nous a permis de montrer ex vivo chez le rat le passage du vecteur (< 5min) dans le SNC. La cinétique d'oxydation du vecteur au niveau cérébral a montré une conversion rapide de celui-ci validant ainsi le concept de rétention centrale. Comme première application, nous avons vectorisé un radiopharmaceutique, la MIBG (méta-iodobenzylguanidine) pour l'étude des terminaisons adrénergiques cérébrales dans le cas de neuropathologies ou de tumeurs.



#### 2 – Application à la vectorisation d'anticholinestérasiques centraux

L'objectif recherché par la vectorisation d'anticholinestérasiques centraux est l'amélioration des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer par la diminution des effets secondaires qui sont principalement liés à

l'activité périphérique des inhibiteurs actuellement sur le marché. Deux approches sont étudiées au laboratoire (1) la vectorisation d'anticholinestérasiques commerciaux tels que la galanthamine pour mieux cibler leur action inhibitrice sur le SNC, (2) la conception de promédicaments «bio-oxydables». Concernant cette deuxième approche, la preuve de concept in vitro a été apportée établissant clairement l'inactivité de la forme promédicament ( $IC_{50} > 106 \text{ nM}$ ) et l'activité de la forme oxydée ( $IC_{50}$  pouvant atteindre  $7 \text{ nM}$ ). Le comportement in vivo de la forme promédicament a été évalué sur des lignées de souris par injection intrapéritonéale d'une de nos meilleures molécules. Alors qu'aucun effet périphérique cholinergique n'est observé, des effets centraux conséquents et durables se sont manifestés permettant de valider in vivo une activation redox du promédicament plus spécifiquement dans le compartiment central. Ce concept de promédicament « bio-oxydable » a été protégé par la prise d'un brevet.



### Thérapies et radiotraceurs de tumeurs hypoxiques

Les tumeurs solides, souvent caractérisées par leur vascularisation très hétérogène, contiennent de larges régions ayant une faible pression partielle en oxygène et donc des cellules en condition d'hypoxie. Il existe donc une grande variabilité de la quantité de chimiothérapie délivrée au sein de la tumeur par le flux sanguin. Si les fluctuations du flux sanguin sont assez importantes, cela peut aboutir, à la « protection » de sous-populations cellulaires (dans les zones hypoperfusées), susceptibles par la suite (lorsque le flux sanguin est restauré) de reprendre leur division.

L'hypoxie tumorale est un des principaux facteurs de résistance aux thérapies anti-cancéreuses comme la chimiothérapie ou la radiothérapie. Les glioblastomes, tumeurs cérébrales agressives, sont des tumeurs hypoxiques et radorésistantes qui récidivent dans les champs d'irradiation malgré un traitement bien conduit associant chirurgie et radiothérapie.

L'hypoxie est donc une cible intéressante pour les thérapies et les radiotraceurs utilisant des vecteurs.

En médecine nucléaire, les composés disposants d'un groupement nitroimidazole ont attiré l'attention des chercheurs. Un certain nombre de dérivés radiomarqués ont été synthétisés avec une partie bio-réductible nitroimidazole. Dans des études préliminaires, il a été montré par Adams *et coll.* que les 2-nitroimidazoles se réduisaient plus rapidement que les analogues correspondants 4-nitroimidazoles. Dans ce projet de recherche, nous étudions les effets structuraux sur la biodistribution de 2-nitroimidazoles reliés à des ligands du  $^{99m}\text{Tc}$  utilisés pour l'imagerie médicale.

Par ailleurs, en collaboration avec l'université d'Oxford (C. J. Schofield, UK), nous développons actuellement des inhibiteurs sélectifs du HIF1 $\alpha$  (hypoxia inducing factor).