

Dr Michel MEYER

Chargé de Recherche CNRS, HDR
Tél. : (33) 03 80 39 37 16
Courriel : michel.meyer@u-bourgogne.fr

Dijon, le 22 février 2024

Proposition de thèse ITINERAIRE CHERCHEURS ENTREPRENEURS (ICE)

Développement et caractérisation de ligands et de résines d'extractions d'éléments f pour des applications environnementales et en médecine nucléaire (agents thérapeutiques et décontamination interne)

Le dispositif de bourses de thèse ICE financées par le Conseil Régional de Bourgogne – Franche-Comté offre à des étudiants titulaires d'un master ou équivalent ayant pour projet professionnel d'intégrer ou de créer une entreprise, l'opportunité unique de suivre un parcours intégrant une **double formation recherche et entrepreneurial/management** en vue d'une création d'entreprise sur la base d'innovations de haute technologie, commerciale ou de modèle d'affaire. **Les candidats à la bourse seront sélectionnés sur concours, l'audition en français aura lieu le 21 mai 2024 à Dijon** - 15' de présentation + 15' de discussion.

Profil recherché : synthèse organique et chimie de coordination, ingénierie moléculaire

Date limite d'envoi du dossier de candidature : 3 mai 2024 (lettre explicitant clairement les motivations du candidat à s'engager dans un cursus ICE ; CV et relevés de notes L3, M1 et M2)

Audition (date du concours) : 21 mai 2024 à Dijon

Contexte et Descriptif du sujet : le projet de thèse a trait à la synthèse et à l'étude des propriétés de coordination de nouveaux ligands de métaux tri- et tétravalents, dont les lanthanides (Ln) et les actinides (An), à fort potentiel de valorisation dans les secteurs de la santé et de l'analyse environnementale. Il se situe à la confluence parfaite des 2 axes de recherche prioritaires de l'ICMUB. Son originalité réside d'une part dans le développement de récepteurs moléculaires libres ou immobilisés sur des supports solides, adaptés au piégeage sélectif des métaux ciblés et, d'autre part, à la valorisation des molécules et matériaux fonctionnels au travers de 3 applications en imagerie médicale et radiothérapie, en pharmacologie (décorporation *in vivo* d'actinides) et en chimie séparative et analytique. Le doctorant évoluera dans un environnement partenarial et interdisciplinaire fort en interagissant avec plusieurs groupes dans le cadre de collaborations nationales (projet ANR TTRIP 2022/25) et internationales (projets franco-allemand ANR/DFG ActiDecorp 2024/27 et franco/suisse TerbCheNum 2024/25) impliquant l'IRSN, le HZDR de Dresde-Rossendorf, le CHUV de Lausanne et une PME.

Parmi les métaux f ciblés, les actinides présentent une très haute toxicité pour les organismes vivants en cas de contamination directe (e.g. travailleurs de l'industrie nucléaire) ou lorsqu'ils sont dispersés dans l'environnement suite à des exploitations minières (U, Th), des accidents nucléaires, des essais militaires, voire l'utilisation de bombes "sales" lors d'un conflit ou d'une attaque terroriste (U, Th, Pu, Am, Cm). En cas d'exposition humaine interne, les effets sanitaires à long terme sont multiples (cancer, nécrose, troubles hématologiques...). Afin de prévenir les dommages aux organes, il est nécessaire de disposer d'une contre-mesure médicale efficace. Or, le seul traitement actuel autorisé (DTPA) manque d'efficacité. Le but du projet ActiDecorp est de synthétiser plusieurs familles de chélateurs afin de permettre à nos partenaires d'évaluer

leur potentiel décorporant pour améliorer la prise en charge en cas de contamination interne par différents An et ainsi empêcher leur dépôt dans les principaux organes cibles (foie, reins, os).

Dans le domaine de l'imagerie médicale et de l'immuno-radiothérapie vectorisée, nous ciblons dans le projet ANR TTRIP la mise au point de séquestrants du terbium(III), dont plusieurs isotopes présentent des propriétés théragnostiques, c'est-à-dire adaptées tant à l'imagerie nucléaire par tomographie d'émission monophotonique (TEMP ; ^{155}Tb) ou de positrons (TEP ; ^{152}Tb), qu'en radiothérapie (^{149}Tb , ^{161}Tb). A ce jour, aucun bioconjugué incorporant un anticorps n'est disponible, car les seuls chélateurs efficaces du Tb^{3+} testés nécessitent des conditions de marquage qui dénaturent la protéine. Notre objectif est de lever ce verrou.

Nous souhaitons aussi poursuivre le développement de résines d'extraction solide/liquide [12] en valorisant certains des ligands conçus pour des applications médicales en chimie analytique. Ces matériaux peuvent être incorporés dans des dispositifs d'échantillonnage passifs de terrain, dits à gradients de diffusion en couches minces (DGT), outils analytiques de capture passive jouant le rôle de puits qui, une fois déployés *in natura*, pré-concentrent uniquement la fraction labile potentiellement biodisponible de contaminants présents à l'état de traces dans les eaux et les sédiments, facilitant leur quantification au laboratoire. Si dans le cas de l'U(VI) nos dispositifs DGT ont été déployés avec succès en rivières, permettant d'atteindre le degré de maturité 8 de l'échelle TRL, aucun dispositif spécifique aux An(IV) n'est encore disponible à ce jour.

Le sujet proposé se focalisera sur la **synthèse de séquestrants moléculaires en rupture par rapport à l'état de l'art et d'analogues porteurs d'une fonction de greffage** afin de répondre au cahier des charges des trois applications susmentionnées. En 2015, nous avons été les premiers à décrire les propriétés de coordination de motifs chélateurs cycliques préorganisés à 6 et 7 atomes [2, 11] qui forment des complexes ML_4 avec des cations M^{4+} octacoordinés ($\text{M} = \text{Zr}, \text{Ce}, \text{U}, \text{Th}$) [1,2] ou ML_2 avec les ions uranyle au degré d'oxydation +VI [3-6]. Plusieurs de nos séquestrants [1,7,10] ont d'ores et déjà révélé des propriétés attrayantes. L'un d'entre eux a été conjugué à différents anticorps monoclonaux avant d'être radiomarké par le $^{89}\text{Zr}^{4+}$ (imagerie TEP) [7]) ou le $^{227}\text{Th}^{4+}$ (immuno-radiothérapie α [10]). Lors d'essais précliniques, notre bioconjugué marqué au $^{89}\text{Zr}^{4+}$ s'est avéré plus efficace que celui dérivé de la desferrioxamine B, le seul chélateur du Zr-89 utilisé chez l'homme, car il évite la libération partielle *in vivo* du radionucléide et son accumulation osseuse.

Les recherches viseront à diversifier les structures des ligands en vue d'améliorer la stabilité des complexes formés et de tester leur potentialité à mobiliser *in-vivo* des actinides tétravalents en cas de contamination interne. Les résines d'extraction solide/liquide seront obtenues par greffage covalent des mêmes molécules sur un support polymérique dans l'objectif de quantifier des actinides dans l'environnement à l'aide d'outils DGT. Des séquestrants incorporant à la fois des atomes d'oxygène anionique et d'azote seront synthétisées pour satisfaire les propriétés de coordination des lanthanides et actinides trivalents. Ces composés seront évalués d'une part comme agents décorporants de $\text{Am}^{3+}/\text{Cm}^{3+}$ (projet ActiDecorp) et, d'autre part, seront bioconjugués à des anticorps pour produire de nouveaux radiopharmaceutiques à base de radiolanthanides pour l'imagerie médicale par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) et radiothérapie vectorisée (projet TTRIP). Pour chacun de ces axes de valorisation, il s'agira d'apporter une réponse moléculaire en adaptant la structure des séquestrants aux contraintes imposées par leur mise en œuvre. Les structures des ligands modèles et de leurs complexes seront déterminées à l'état solide et en solution par différentes méthodes (RMN, ESI-MS, IR, Raman, UV-vis, DRX...). La nature et la stabilité des espèces métal/ligand formées en solution seront déterminées en combinant les données pH-métriques et spectroscopiques. Enfin, le doctorant sera étroitement associé aux travaux réalisés par nos partenaires (radiomarkage et imagerie, tests biologiques, chimie de coordination des An) chez qui il/elle effectuera des stages.

Connaissances et compétences requises : attiré par le monde de l'entreprise, doué d'une grande ouverture d'esprit et curieux, le candidat devra faire preuve de compétences avérées en chimie organique et/ou de coordination, doublées d'un goût prononcé pour la mise en œuvre des outils de la chimie analytique et instrumentale (spectroscopies UV-vis, IR, RMN, masse,...). De par le caractère interdisciplinaire de sa formation doctorale, le candidat retenu devra posséder une excellente organisation de son travail, une parfaite maîtrise de la langue française lui permettant de suivre sans difficulté les enseignements en gestion et administration des entreprises. Un bon niveau en anglais est également requis.

Références bibliographiques : [1] *RSC Adv.* **2014**, *4*, 22743. [2] *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 1429. [3] *J. Inorg. Biochem.* **2015**, *151*, 164. [4] *Inorg. Chem.* **2018**, *57*, 1125. [5] *New J. Chem.* **2018**, *42*, 7765. [6] *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **2018**, *318*, 259. [7] *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2019**, *46*, 1966. [8] *Electrophoresis* **2020**, *41*, 1870. [9] *J. Environ. Radioact.* **2021**, 235-236, 106645. [10] *J. Nucl. Med.* **2023**, *64*, 1062. [11] *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *26*, e202300038. [12] *New J. Chem.* **2023**, *47*, 13436.