

Dr Michel MEYER

Chargé de Recherche CNRS

Tél. : (33) 03 80 39 37 16

Courriel : michel.meyer@u-bourgogne.fr

Dijon, le 3 avril 2023

Proposition de thèse ITINERAIRE CHERCHEURS ENTREPRENEURS (ICE)

Développement et caractérisation d'agents extractants pour l'environnement et de décontamination in vivo

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 entrepreneuriat/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 aura lieu le **23 mai 2023 à Besançon** - 15' de présentation + 15' de discussion.

Profil recherché : chimie organique et de coordination, ingénierie moléculaire

Date limite d'envoi du dossier de candidature : 4 mai 2023 (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) : 23 mai 2023 à Besançon

Contexte et Descriptif du sujet : le projet de thèse a trait à la synthèse et à l'étude de nouveaux séquestrants modèles et fonctionnels de métaux tri- et tétravalents, dont les lanthanides (Ln) et les actinides (An), à fort potentiel de valorisation dans les secteurs de l'analyse environnementale et de la santé. A ce titre, 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 clairement identifiées.

Parmi les métaux tri- et tétravalents ciblés, plusieurs d'entre eux 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 2015, nous avons été les premiers à décrire les propriétés de chélation de motifs hydroxamate cycliques à 6 et 7 atomes qui forment des complexes ML_4 avec les cations M^{4+} octacoordinés ($M = Zr, Ce, U, Th$) [1,2] ou $(MO_2)L_2$ avec les ions actinyle au degré d'oxydation +VI ($M = U$ [3-6]). La conformation semi-rigide de ces unités bidentes et l'orientation *cis* des atomes donneurs O, O^- (pré-organisation) confère un gain supplémentaire de stabilité aux complexes par rapport à ceux formés avec des hydroxamates linéaires [5], fréquemment rencontrés dans des transporteurs biologiques du fer (sidérophores). Les lanthanides et actinides trivalents ont quant à eux une affinité accrue pour des molécules séquestrantes incorporant à la fois des atomes d'oxygène anionique et d'azote.

Dans le domaine de la **santé**, la desferrioxamine B (DFO), sidérophore trishydroxamique d'origine bactérienne commercialisé comme antidote pour lutter contre les surcharges en fer ou en aluminium, a connu un regain d'intérêt au cours de la dernière décennie avec l'essor de l'imagerie médicale par tomographie d'émission de positrons (TEP). La DFO, bioconjuguée à divers anticorps et marquée au $^{89}\text{Zr}^{4+}$, isotope radioactif émetteur de positrons, s'est avérée particulièrement efficace lors de tests cliniques de phase III pour diagnostiquer des tumeurs cancéreuses. Néanmoins, la libération partielle *in vivo* du radionucléide puis son accumulation osseuse sont notables chez le petit animal, ce qui entrave la détection des métastases osseuses. En quête de radiotraceurs plus performants, nous avons synthétisé plusieurs séquestrants qui incorporent non pas 3 comme la DFO, mais 4 fonctions hydroxamiques [1,7,10] afin d'exacerber la stabilité des complexes octacoordinés. L'une d'elles a déjà été conjuguée à différents anticorps monoclonaux avant d'être radiomarquée par le $^{89}\text{Zr}^{4+}$ (imagerie TEP [7]) et le $^{227}\text{Th}^{4+}$ (radio-immunothérapie [10]) dans le cadre de collaborations nationales et internationales. Cependant, de nouvelles recherches sont encore nécessaires pour améliorer la stabilité des complexes formés et leurs performances en imagerie médicale. Parallèlement, nous ciblons dans un projet ANR (2022/25) la mise au point de séquestrants du terbium(III), dont plusieurs isotopes présentent des propriétés adaptées tant à l'imagerie nucléaire par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) (^{155}Tb) et TEP (^{152}Tb), qu'en radiothérapie vectorisée (^{149}Tb , ^{161}Tb). A ce jour, aucun bioconjugué incorporant un anticorps n'a encore été marqué au Tb^{3+} , car les seuls séquestrants efficaces testés nécessitent des conditions de marquage conduisant à la dénaturation de la protéine. Notre objectif est de lever ce verrou. Dans le domaine de la **chimie analytique pour l'environnement**, nous souhaitons valoriser des résines d'extraction solide/liquide développées dans le cadre de plusieurs projets ANR et CNRS [9]. Ces matériaux ont été incorporés dans des dispositifs d'échantillonnage passifs de terrain dits à gradient 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 dans deux 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.

Dans ce contexte, le sujet proposé se focalisera sur la synthèse de **séquestrants moléculaires en rupture par rapport à l'état de l'art** et des analogues porteurs d'une fonction de greffage afin de répondre au cahier des charges des trois applications suivantes :

- L'imagerie et la radiothérapie vectorisée \Rightarrow synthèse des bioconjugués ;
- La décontamination interne ou décorporation *in vivo* \Rightarrow synthèse des agents chélateurs ;
- La quantification des actinides dans l'environnement à l'aide d'outils DGT \Rightarrow synthèse de résines d'extraction solide/liquide et de DGT les incorporant.

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 (diffraction des rayons X, IR, Raman, UV-vis, RMN, ESI-MS,...). Des titrages potentiométriques des résines compléteront les mesures dans le cadre d'une collaboration avec l'Université de Pavie. Une fois caractérisées, elles seront déployées dans des dispositifs DGT par notre partenaire à l'IRSN. Le doctorant sera associé à la fabrication et à l'évaluation de ces capteurs. Il évoluera dans un environnement partenarial et interdisciplinaire fort en interagissant avec plusieurs groupes dans le cadre de collaborations nationales et internationales.

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.

[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**, sous presse (DOI: 10.2967/jnumed.122.264979). [11] *Eur. J. Inorg. Chem.* **2023**, *26*, e202300038.

APPEL A CANDIDATURES

ICE (Itinéraire Chercheur entrepreneur) 2023

Objectif de l'action

Afin de promouvoir l'émergence d'entreprises / organisations à forte valeur ajoutée sur le territoire régional, la Région souhaite être en mesure d'identifier et de professionnaliser en amont les chercheurs ayant une volonté de s'inscrire dans ce type de projet. Cette démarche passe par le financement d'un parcours intégrant une double compétence recherche et entrepreneuriat/management : il s'agit du programme « Itinéraire Chercheur Entrepreneur ». L'objectif de l'intervention de la région est de :

- financer un parcours intégrant une double formation recherche et entrepreneuriat/management. Il s'agit de supporter une double formation scientifique et entrepreneuriale en vue d'une création d'entreprise/organisation sur la base d'innovations de haute technologie, sociale, organisationnelle, commerciale ou de modèle d'affaire ;
- inciter des chercheurs à la valorisation de la recherche ou à la création d'entreprise en lien ou à l'issue de leurs travaux de recherche ;
- identifier et développer les projets de recherche susceptibles de s'inscrire dans un parcours d'entrepreneuriat à haute valeur technologique ou à titre exceptionnel de s'intégrer dans une start-up régionale désireuse de s'ouvrir à un nouveau marché ou à une nouvelle activité ;
- Favoriser l'emploi de jeunes chercheurs au sein d'entreprises régionales

Pour cela, un appel à candidatures est lancé à destination des laboratoires de recherche régionaux. Les bénéficiaires de cette intervention sont les établissements d'enseignement supérieur et de recherche, instituts ou organismes de recherche, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Centre Hospitalier Universitaire, Centre Georges François Leclerc, Arts et métiers Cluny-AMVALOR.

Deux parcours distincts peuvent être financés :

- Parcours thèse sur 36 mois : subvention plafonnée à 123 000 € (comprenant la formation à l'entrepreneuriat à hauteur de 6 000 €) ;
- Parcours post-doctorat sur 12 mois : subvention plafonnée à 50 000 €.

Les laboratoires régionaux, individuellement ou associés, devront :

- (1) identifier des sujets de thèses avec un fort potentiel à la création d'entreprises / organisations innovantes ;
- (2) proposer à des étudiants qui seraient particulièrement motivés par la création d'entreprises / organisations ou au développement d'une nouvelle activité dans une start-up régionale de candidater à cet appel à candidatures en vue de l'obtention d'une allocation de **thèse ICE** ;
- (3) proposer à des étudiants en fin de thèse dont le travail de thèse semble particulièrement approprié pour créer une entreprise / organisation basée sur l'innovation, notamment une entreprise de haute technologie, de candidater à l'appel à candidatures en vue de l'obtention d'un financement de **post-doctorat ICE**.

Les lauréats de ces allocations de thèse seront mis en situation pour :

- acquérir une solide formation technique dans le domaine d'activité de la future entreprise grâce à leur travail de thèse ;

- se préparer dès le début de la thèse et en parallèle de leur travail de thèse à une création d'entreprise fondée sur leur activité de recherche.

Les sujets de thèse proposés devront donc permettre une véritable activité de recherche, mais seront aussi orientés sur des problématiques scientifiques, technologiques et sociales à fort potentiel de valorisation.

Les post-doctorants lauréats de cet appel à candidatures devront préparer leur création d'entreprise. Pendant cette période, ils continueront à être hébergés par leur laboratoire.

Sélection des candidats

Le jury sera constitué de chefs d'entreprise, de préférence ayant créé une entreprise au cours de leur carrière, d'un représentant de la BPI, d'un représentant de DECA BFC, d'au moins un représentant de la Région BFC. Les autres membres du jury appartiendront au secteur universitaire.

Modalités de candidature et de sélection des candidats

1. Phase du concours

Le concours se déroulera en deux phases, communes pour la sélection des doctorants et des postdocs.

Phase 1 : sélection des projets par la région BFC en coordination avec UBFC

La date limite d'envoi de la fiche projet jointe à cet appel est le 10 mars 2023 à 12h.

Une commission Région BFC / UBFC fera la sélection des projets ouverts à l'audition des candidats le 20 ou 21 mars 2023. Les porteurs seront prévenus à la suite de la réunion de sélection.

Phase 2 : sélection des candidats / projets

La date limite d'envoi des CV des candidats est le 12 mai 2023.

Jury de sélection des candidats : 23 mai 2023 à Besançon (en alternance avec Dijon pour les années suivantes).

2. Allocations de thèse ICE pour création d'entreprise / organisation ou valorisation pour start-up (attribution exceptionnelle)

Les laboratoires de recherche de la région BFC sont invités à **sélectionner des sujets de recherche à fort potentiel de valorisation** et des candidats en thèse motivés pour ce type de parcours.

Phase 1 : soumission de la fiche « fiche ICE projet thèse » de 4 pages maximum.

Le projet présentera dans la fiche thèse :

- le domaine scientifique et technique qui sera approfondi durant le travail de thèse ;
- le sujet de thèse en précisant son originalité par rapport à l'état de l'art ;
- les applications potentielles des travaux effectués pendant le doctorat ;
- le type d'entreprise / organisme qui pourrait être créée en valorisant les résultats du travail de thèse et l'expertise acquise par le candidat (marchés, clients potentiels) ;
- ou l'ouverture à un nouveau marché ou à une nouvelle activité pour une start-up régionale (attribution exceptionnelle pour ce type de projet).

Le dossier de soumission **devra être envoyé au plus tard le 10 mars 2023 à 12h à**

l'adresse david.clerc@bourgognefranche-comte.fr

Phase 2 : sélection candidats thèse / projets

Sur la base des projets sélectionnés par la commission région BFC / UBFC, les candidats sélectionnés par les porteurs de projet porteront un projet et le présenteront devant le jury de sélection.

- Envoi des CV des candidats pour le 12 mai à l'adresse **david.clerc@bourgognefranche-comte.fr** Les candidats devront ensuite présenter leur projet (présentation 15 mn, questions 15 mn) devant le jury le 23 mai 2023
- Le jury classera ensuite les candidatures aux bourses de thèse offertes dans le cadre de ce dispositif.
- Les résultats seront ensuite publiés sur le site du Collège doctoral UBFC.

3. Bourse de Post-doctorat ICE pour création d'entreprise / organisation ou valorisation pour start-up (attribution exceptionnelle)

Les laboratoires de recherche de la région BFC sont invités à **sélectionner des thèses à fort potentiel de valorisation** et des doctorants ou docteurs motivés pour créer une entreprise basée sur ces travaux de thèse. Des allocations de post-doctorat pourront être obtenues pour préparer la création d'entreprise envisagée.

Phase 1 : soumission de la fiche « fiche ICE projet post-doc » de 4 pages maximum.

Le projet présentera dans la fiche postdoc :

- les principaux résultats de la thèse ;
- les applications potentielles des travaux effectués pendant le doctorat ;
- le type d'entreprise qui pourrait être créée en valorisant les résultats du travail de thèse et l'expertise acquise par le candidat (marchés, clients potentiels) ;
- ou l'ouverture à un nouveau marché ou à une nouvelle activité pour une start-up régionale (attribution exceptionnelle pour ce type de projet).

Le dossier de soumission **devra être envoyé au plus tard le 10 mars 2023 à 12h à l'adresse david.clerc@bourgognefranche-comte.fr**

Phase 2 : sélection des postdocs

- Envoi des CV des candidats postdoc pour le 12 mai à l'adresse **david.clerc@bourgognefranche-comte.fr**
- Les candidats devront ensuite présenter leur projet (présentation 15 mn, questions 15 mn) devant le jury le 23 mai 2023
- Le jury classera ensuite les candidatures aux financements postdocs offertes dans le cadre de ce dispositif.
- Les résultats seront ensuite publiés sur le site du Collège doctoral UBFC.