

**DISPOSITIF « ITINERAIRE CHERCHEURS ENTREPRENEURS - ICE »**

**Dossier de PROJET DE THESE**

**Année 2024**

Ecole Doctorale (N° et Nom)	<b>Ecole doctorale Carnot-Pasteur (CP), n° 553</b>
Unité de recherche (label, N° et nom) + directeur	Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB) UMR 6302 CNRS, Université de Bourgogne 9, avenue A. Savary - 21078 DIJON Cedex Directeur : Pr. Jean-Cyrille HIERSO
Equipe interne	Equipe EMCAP

<b>PROJET PROPOSÉ</b>	
Sujet de la Thèse	Développement et caractérisation de ligands et de résines d'extractions d'éléments f pour des applications environnementales et en médecine nucléaire (agents théranostiques et de décontamination interne)
Description du projet	<p><b>Domaine scientifique et technique</b> : Chimie organique et de coordination, ingénierie moléculaire, chimie analytique</p> <p>Le projet de thèse a trait à la synthèse et à l'étude de nouvelles molécules pièges (ligands) ciblant les lanthanides (Ln) et les actinides (An) hautement radiotoxiques, à fort potentiel de valorisation dans les secteurs de l'environnement et de la santé. A ce titre, il se situe à la confluence parfaite des 2 axes de recherche prioritaires de l'ICMUB et des domaines stratégiques de la RIS3. Son originalité réside d'une part dans le développement de récepteurs moléculaires libres ou immobilisés sur des supports solides, adaptés à la capture sélective des métaux ciblés et, d'autre part, à la valorisation des molécules et matériaux fonctionnels au travers de 3 applications clairement identifiées.</p> <p><b>Contexte et état de l'art</b> : tous les actinides ciblés, uranium (U), thorium (Th), plutonium (Pu), américium (Am) et curium (Cm), 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.</p> <p>D'un point de vue chimique, ces métaux se caractérisent par leur haut degré d'oxydation (+III à +VI), leur haute affinité pour des atomes d'oxygène porteurs d'une charge négative et l'aptitude d'accommoder entre 5 (<math>AnO_2^{2+}</math>) et 8 (<math>Ln^{3+}</math>, <math>An^{3+/4+}</math>) de ces atomes en première sphère de coordination. 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 <math>ML_4</math> avec les cations <math>M^{4+}</math> octacoordinés (<math>M = Zr, Ce, U, Th</math>) [2] ou <math>(MO_2)L_2</math> avec les ions actinyle au degré d'oxydation +VI (<math>M = U</math> [5,6], Pu). La préorganisation de ces unités bidentes semi-rigides confère un gain supplémentaire de stabilité aux complexes par rapport à ceux formés avec des hydroxamates acycliques [5], très 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, tels que des groupes picolinate.</p>

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, en particulier chez le petit animal, et entrave la détection des métastases osseuses. En quête de radiotraceurs plus performants, nous avons synthétisé plusieurs séquestrants qui incorporent 4 fonctions hydroxamiques au lieu de 3 comme la DFO [1,7] afin d'exacerber la stabilité des complexes octacoordinés. Un de ces séquestrants a été obtenu par extension de la DFO par une quatrième fonction hydroxamique cyclique. La molécule résultante a été conjuguée à différents anticorps monoclonaux avant d'être radiomarquée par le  $^{89}\text{Zr}^{4+}$  (réduction très significative de l'accumulation osseuse et qualité d'images TEP accrue [7]) et le  $^{227}\text{Th}^{4+}$  (traitement par radio-immunothérapie de lymphomes [10]) dans le cadre de collaborations nationales et internationales (NL, USA). Parallèlement, les deux requérants sont impliqués dans le projet ANR TTRIP (2022/25) qui cible la mise au point de séquestrants du terbium(III) (Tb), dont plusieurs isotopes présentent des propriétés théranostiques, adaptées tant à l'imagerie nucléaire par tomographie d'émission monophotonique (TEMP) ( $^{155}\text{Tb}$ ) et TEP ( $^{152}\text{Tb}$ ), qu'en radiothérapie vectorisée ( $^{149}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ). A ce jour, aucun bioconjugué incorporant un anticorps n'a encore été marqué au  $\text{Tb}^{3+}$ , car les seuls ligands 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** et de l'**environnement**, nous avons développé dans le contexte du projet ANR PLUTON (2018/22) des résines d'extraction solide/liquide [12] en greffant de la DFO et des chélateurs dihydroxamiques adaptés à la complexation de l'uranium(VI) [9]. Ces matériaux, préparés à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes, ont été incorporés dans des dispositifs d'échantillonnage passifs de terrain dits à gradients de diffusion en couches minces (DGT). Il s'agit d'outils analytiques de capture passive jouant le rôle de puits qui une fois déployés *in natura* pré-concentrent uniquement la fraction labile, de fait potentiellement biodisponible, de contaminants présents à l'état de traces dans les eaux et les sédiments, permettant leur quantification au laboratoire. Les dispositifs DGT disponibles incorporent pour la plupart des matériaux peu sélectifs de l'U(VI) vis-à-vis des autres espèces chimiques présentes dans les eaux de surface ou en milieu marin, ce qui limite leurs performances et leur champ d'application. La fixation efficace de l'U(VI) contenu dans les eaux naturelles carbonatées faiblement basiques, dont l'eau de mer, a conduit notre partenaire de l'IRSN (Fontenay-aux-Roses) à déployer avec succès nos DGT dans un affluent de l'Essonne. Nous estimons que le degré de maturité de cette technologie a désormais atteint le niveau 8 de l'échelle TRL. En ce qui concerne les actinides autres que l'U(VI), une de nos résines capte efficacement le Pu en solution à l'échelle des ultra-traces. Or, ce champ est encore quasi-vierge, car seul le groupe suisse de Froidevaux a divulgué en 2021 des capteurs DGT incorporant un matériau minéral en feuillets (KMS-1), dont les performances d'adsorption de l'U(VI) en milieu marin et estuarien sont semblables aux nôtres, mais qui captent également Pu(IV) et Pu(V).

**Sujet confié au candidat et applications envisagées** : fort de ces premiers succès et de la dynamique en cours, le recrutement d'un doctorant à l'automne 2024 est indispensable pour sécuriser le bon déroulement des projets engagés et en ouvrir de nouveaux qui mettent en œuvre nos **ligands tétrahydroxamiques et picoliniques en rupture par rapport à l'état de l'art**. Ils posséderont quatre unités de coordination ancrées sur diverses plateformes linéaires ou ramifiées. Le doctorant synthétisera des agents séquestrants modèles et des analogues porteurs d'une fonction de greffage afin de répondre au cahier des charges des trois applications décrites ci-après.

- a) **Le développement de résines d'extraction solide/liquide et de DGT les incorporant pour la quantification des actinides dans l'environnement.** La surveillance de sites contaminés requiert de nouvelles percées en chimie analytique afin d'évaluer finement l'impact des rejets anthropiques, la contribution des sources naturelles (Th, U), les transferts entre les compartiments de la biosphère et les risques de contamination des chaînes alimentaires. Dans le cas de l'U, il nous reste à franchir les 2 derniers échelons TRL. Pour ce faire, nous devons multiplier les sites de déploiement afin de couvrir un panel aussi large que possible d'échantillons réels tout en attirant l'attention de la communauté par des publications régulières. Le doctorant sera en charge de la synthèse de nouveaux lots de résines, sera formé par le partenaire IRSN pour fabriquer les DGT et participera aux campagnes de terrain. Le second axe de développement concernera la synthèse et l'immobilisation sur résine de ligands octadentes destinés à la fabrication de DGT spécifiques des ions  $An^{3+}$  (ligands picoliniques) et  $An^{4+}$  (ligands hydroxamiques).
- b) **Le développement de bioconjugués pour la radiothérapie et l'imagerie vectorisée.** Les mêmes ligands que ceux développés ci-dessus seront exploités pour obtenir des molécules bioconjuguables à des anticorps monoclonaux ou des fragments d'anticorps dont la cinétique de biodistribution est plus courte. Le doctorant participera également à la vectorisation de ses molécules, en partenariat étroit avec l'équipe strasbourgeoise impliquée dans les projets TTRIP (ANR) et TerbCheNum (réseau H2020 PRISMAP), puis au marquage des bioconjugués ainsi obtenus par les isotopes ciblés et aux tests biologiques (*in vitro* et essais *in vivo*) dans le cadre de collaborations établies avec le CHUV de Lausanne et l'Université du Missouri [10]. Outre la synthèse des bioconjugués, le doctorant devra isoler et caractériser les analogues non fonctionnalisés par la chaîne d'ancrage afin d'étudier en détail les propriétés structurales, thermodynamiques et cinétiques de complexation des isotopes naturels non radioactifs. Ces données sont fondamentales pour qualifier les agents et valider leur choix.
- c) **La décontamination interne ou décorporation *in vivo*.** En cas d'ingestion accidentelle d'actinides, le seul remède consiste à injecter un antidote qui facilitera leur excrétion par voie urinaire au détriment de la voie fécale, synonyme de métabolisation hépatique, afin d'éviter leur transport vers les organes de rétention et *in fine* leur accumulation osseuse. Le Pentétate, sel de l'acide diéthylènetriamine pentacétique (DTPA), est le seul agent de décorporation d'An détenant une autorisation de mise sur le marché (AMM), mais son efficacité est modérée (Pu, Cm), voire nulle (U, Np). Il s'agira donc d'identifier parmi les différentes familles de composés déjà en notre possession ou qui seront développées au cours de la thèse, ceux qui seront plus efficaces que le DTPA pour améliorer la prise en charge en cas de contamination interne par différents actinides et ainsi empêcher leur dépôt dans les principaux organes cibles (foie, reins, os). Les composés dihydroxamiques parfaitement adaptés à la coordination des ions linéaires [3-6,9] seront privilégiés pour l'élimination de  $UO_2^{2+}$  et  $NpO_2^+$ . Nos dérivés tétrahydroxamiques à motifs cycliques sont des cibles de choix pour complexer très fortement les An(IV) sphériques comme les études préliminaires avec le Th(IV) le montrent [8,10], tandis que les agents tétrapicoliniques du projet TTRIP devraient être d'excellents séquestrants des An(III) compte tenu de l'analogie Ln(III)/An(III) bien connue. Ces travaux s'inscriront dans le contexte du projet collaboratif franco-allemand ANR/DFG PRCI Actidecorp (2024/2027). Le partenaire de l'Institut de Radiochimie de Rossendorf (HZDR) sera en charge de la synthèse et de l'étude physico-chimique des complexes d'An, tandis qu'une équipe du pôle Santé de l'IRSN se chargera des essais de cytotoxicité, de chélation *in vitro* (sérum) avant d'engager les meilleurs agents dans des essais de décorporation précliniques sur des rats.

Pour chacun de ces 3 axes de valorisation, il s'agira d'apporter une réponse moléculaire en adaptant la structure des ligands aux contraintes imposées par leur mise en œuvre. En marge de la synthèse, les structures des ligands et de leurs

	<p>complexes seront déterminées en solution par spectroscopie (RMN, Raman, absorption UV-vis et luminescence) et spectrométrie de masse. A l'état solide, la diffraction des rayons X pourra être mise en œuvre moyennant l'obtention de monocristaux. La nature et la stabilité des espèces métal/ligand formées en solution seront déterminées en combinant les données pH-métriques et spectroscopiques. Le doctorant évoluera dans un environnement partenarial et interdisciplinaire fort grâce aux contrats en cours (ANR TTRIP et ActiDecorp, TerbCheNum) impliquant 2 équipes de l'IRSN à Fontenay-aux-Roses (applications DGT et décorporation <i>in vivo</i>), une PME et des collaborations internationales (CH, D, USA). Des stages au HZDR (D) et à l'IRSN sont prévus.</p> <p><b>Valorisation des acquis et création d'entreprise.</b> Notre atout majeur est la capacité de développer des séquestrants originaux hautement spécifiques qui offrent une large palette d'applications et de débouchés dans le domaine de la chimie analytique ainsi que de la santé. A l'issue de sa thèse, le doctorant sera devenu un expert en synthèse de ligands spécifiques des Ln et An, mais aussi en chimie de coordination en solution, domaine qui souffre d'un déficit structurel de compétences. Il aura été formé à la gestion de projets et aura pris en compte les impératifs économiques d'une synthèse dès la conception de la cible, sans perdre de vue le transfert d'échelle. Avant toute communication, une attention particulière sera portée à la protection de la propriété intellectuelle.</p> <p>De par sa double formation en chimie fine/chimie physique et en gestion des entreprises, de projets et en valorisation, le candidat possèdera les prérequis nécessaires pour développer une activité entrepreneuriale (commercialisation des molécules et matériaux de la thèse, R&amp;D partenariale, synthèse à façon...) en lien avec un marché de niche peu concurrentiel comme celui des agents décorporants, mais aussi avec le secteur économique des résines extractives de haute valeur ajoutée et des DGT en pleine expansion. Ce marché est estimé à environ 50 000 unités/an pour un prix de vente de 15–20 € pièce, soit un CA de 0,8–1 M€, sachant qu'aucun dispositif spécifique des An ciblés n'est disponible commercialement à ce jour. Les agences publiques ou privées impliquées dans la surveillance de l'environnement, les laboratoires de recherche et entreprises du nucléaire (ex : Orano), seront les clients principaux.</p> <p><b>Références bibliographiques du directeur de thèse en lien avec le projet</b></p> <p>[1] <i>RSC Adv.</i> <b>2014</b>, <i>4</i>, 22743 ; [2] <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i> <b>2015</b>, 1429 ; [3] <i>J. Inorg. Biochem.</i> <b>2015</b>, <i>151</i>, 164 ; [4] <i>Inorg. Chem.</i> <b>2018</b>, <i>57</i>, 1125 ; [5] <i>New J. Chem.</i> <b>2018</b>, <i>42</i>, 7765 ; [6] <i>J. Radioanal. Nucl. Chem.</i> <b>2018</b>, <i>318</i>, 259 ; [7] <i>Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging</i> <b>2019</b>, <i>46</i>, 1966 ; [8] <i>Electrophoresis</i> <b>2020</b>, <i>41</i>, 1870 ; [9] <i>J. Environ. Radioact.</i> <b>2021</b>, <i>235-236</i>, 106645 ; [10] <i>J. Nucl. Med.</i> <b>2023</b>, <i>64</i>, 1062 ; [11] <i>Eur. J. Inorg. Chem.</i> <b>2023</b>, <i>26</i>, e202300038 ; [12] <i>New J. Chem.</i> <b>2023</b>, <i>47</i>, 13436.</p>
<p>Connaissances et compétences requises</p>	<p>Attiré par le monde de l'entreprise et doué d'une ouverture d'esprit, le candidat devra faire preuve de compétences avérées en chimie organique et/ou de coordination. De par le caractère interdisciplinaire de sa formation doctorale, la personne retenue devra posséder une excellente organisation de son travail et 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.</p>

ENCADREMENT PROPOSÉ	
<p>Directeur de Thèse (Nom et Prénom)</p>	<p><b>MEYER Michel</b></p>
<p>Téléphone et mail</p>	<p>Tél : 03 80 39 37 16 Mail : michel.meyer@u-bourgogne.fr</p>
<p>Adresse professionnelle</p>	<p>Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB) UMR 6302 CNRS, Université de Bourgogne 9, avenue A. Savary 21078 DIJON Cedex</p>
<p>Co-encadrant</p>	<p>Dr Stéphane BRANDES, IR1 CNRS à l'ICMUB</p>