

Dr Michel MEYER

Chargé de Recherche CNRS

Tél. : (33) 03 80 39 37 16

Courriel : michel.meyer@u-bourgogne.fr

Dijon, le 5 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**, accompagné d'une lettre explicitant clairement les motivations du candidat à s'engager dans un cursus ICE, d'un CV et des 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 ( $M = Zr, Ce, U, Th$ ) [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<sup>-</sup> (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] 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  $^{89}\text{Zr}^{4+}$  (imagerie TEP [7]) et  $^{227}\text{Th}^{4+}$  (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 leur performance 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) ( $^{155}\text{Tb}$ ) 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 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(la) candidat(e) retenu(e) 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.