

Développement d'agents de contraste IRM pour une détection sélective et quantitative de cations physiologiques

Thèse : Octobre 2019 – Septembre 2022

Directeur de thèse : Dr Célia Bonnet (CR CNRS) ; celia.bonnet@cnrs.fr

Equipe Complexes Métalliques et IRM ; groupe Chimie, Imagerie et Exobiologie

Centre de Biophysique Moléculaire, UPR CNRS 4301, Université d'Orléans, Rue Charles Sadron, 45071 Orléans Cedex 2

Site web : <http://cbm.cnrs-orleans.fr/>

Projet : Les cations physiologiques, en particulier le zinc et le cuivre, ont un rôle clé dans le fonctionnement de l'organisme et leur concentration est hautement régulée. Tout dérèglement de leur homéostasie est impliqué dans diverses pathologies comme les cancers, les maladies neurodégénératives, le diabète etc... La visualisation de ces cations *in vivo* et en temps réel permettrait de mieux connaître leur rôle, comprendre leur biodistribution, ainsi que de détecter de façon précoce certaines pathologies. L'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) grâce à son excellente résolution est donc une technique de choix. La faible sensibilité de l'IRM peut être compensée par l'introduction d'agents de contraste qui peuvent être rendus spécifiques d'un biomarqueur donné. Ces agents de contraste sont le plus souvent des complexes de Gd^{3+} ou de Mn^{2+} . L'efficacité (relaxivité) de l'agent de contraste devra alors être modulée par la complexation du cation à détecter. Le plus souvent un changement du nombre de molécules d'eau coordonné à Gd^{3+} ou Mn^{2+} peut, ou un changement de la taille globale du complexe. Nous avons récemment développé une famille d'agents de contraste qui répond au Zn^{2+} par interaction avec une protéine, l'albumine sérique humaine (HSA). Nous souhaitons désormais développer de façon rationnelle des systèmes plus efficaces à la fois pour la complexation de Zn^{2+} et de Cu^{2+} . Pour cela, nous proposons de synthétiser et d'étudier diverses familles de ligands de type polyaminocarboxylate. Ces ligands comprennent 3 parties : (1) partie active en IRM et complexante de Gd^{3+} ; (2) partie complexante du cation à détecter et (3) un espaceur. Nous nous intéresserons d'abord à la stabilité thermodynamique (études potentiométriques) et à l'inertie cinétique des complexes de Gd^{3+} *in vitro*, un prérequis indispensable pour le développement d'agents IRM. Ensuite nous nous intéresserons à la réponse en terme d'efficacité des complexes de Gd^{3+} correspondants, en présence de Zn^{2+} ou Cu^{2+} . Les systèmes seront alors caractérisés par diverses techniques comme la relaxométrie, la RMN de ^{17}O , la luminescence et l'UV-visible, ainsi que des mesures de coefficients de diffusion par RMN.

Afin de mieux comprendre le devenir de ces sondes *in vivo*, nous nous intéresserons à leur interaction avec diverses protéines comme la HSA ou l'insuline, par des techniques RMN, de fluorescence...

Enfin, un paramètre crucial pour le développement de ces sondes est également leur sélectivité pour un cation donné, voire un degré d'oxydation donné. Nous proposons de développer des méthodes innovantes basées sur l'utilisation de sondes ParaCEST (Paramagnetic Chemical Exchange Saturation Transfer) qui sont des complexes de Ln^{3+} paramagnétiques possédant des protons échangeables afin d'améliorer la sélectivité entre Cu^{2+} et Zn^{2+} .

Profil : Le candidat devra avoir de solides compétences en chimie organique (synthèse et caractérisation) et des connaissances de base ainsi qu'un attrait pour la chimie de coordination et la chimie physique (spectroscopies IRM et optique). Une expérience en chimie de coordination sera un plus.

Merci d'adresser CV + lettre de motivation + références et/ou lettres de recommandations à celia.bonnet@cnrs.fr