

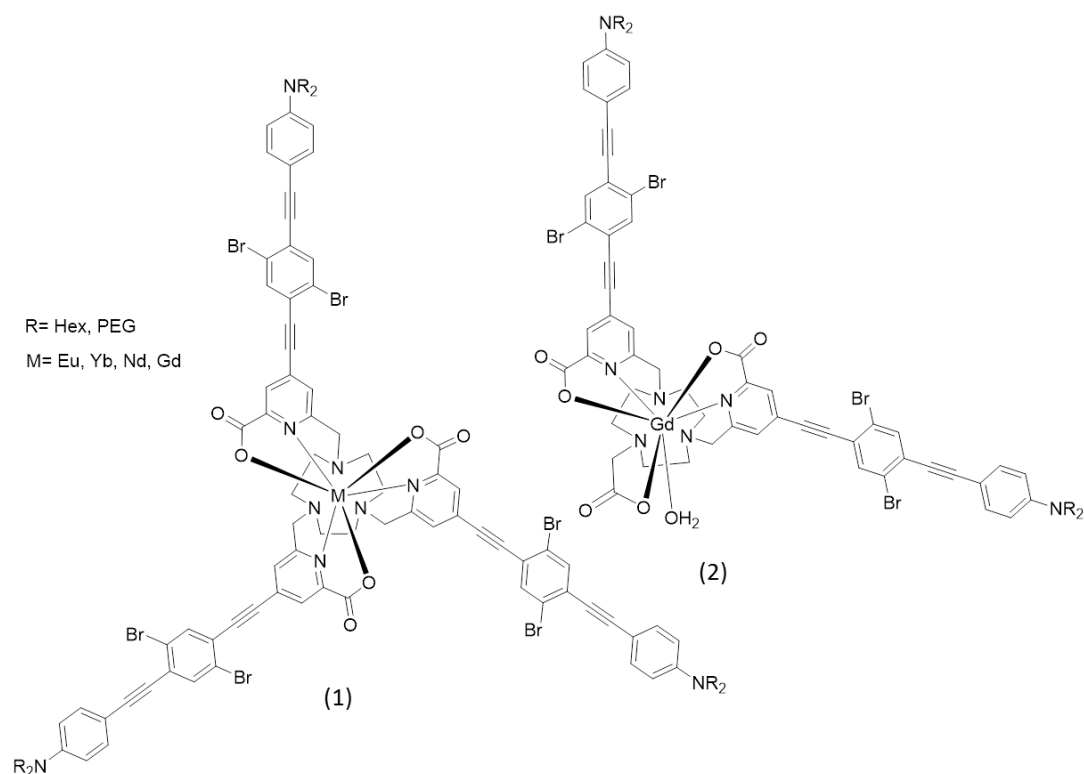
Conception de sondes théranostiques

Direction: Olivier Maury – Financement ANR

*Equipe Chimie pour l'Optique, Laboratoire de Chimie de l'ENS de Lyon,
46 allée d'Italie, 69007 Lyon Olivier.maury@ens-lyon.fr*

La théranostique provient de la contraction des mots thérapeutique et diagnostic; il s'agit d'un domaine en pleine expansion visant à concevoir des bio-sondes permettant la détection mais aussi le traitement à l'échelle locale de pathologies. La conception de telle bio-sondes est devenue un enjeu majeur pour la nano-médecine de demain.[1] Ces sondes couplent à une fonction d'imagerie, (généralement IRM, PET, SPET-CT), une fonction de thérapie (libération de principe actif, ou encore radiothérapie) et une fonction de ciblage.

Au laboratoire, nous développons des bio-sondes pour l'imagerie biologique par fluorescence à deux photons en utilisant des complexes de lanthanide [2] ainsi que des composés organiques pour la photothérapie dynamique à deux photons.[3] L'objectif de ce projet est de combiner ces savoir-faire pour concevoir une nouvelle famille de sondes duales combinant IMR pour la partie diagnostique et PDT à deux photons pour la partie thérapeutique. Ces sondes sont constituées de complexes de gadolinium, d'euprium ou d'ytterbium à ligand macrocyclique fonctionnel inspirés de ceux décrits auparavant au laboratoire et pourvu d'antenne à capable de sensibiliser la production d'oxygène singulet sous excitation biphotonique. Ces antennes devront être capable d'absorber deux photons dans l'infra-rouge (800-1000 nm) mais un travail d'ingénierie moléculaire permettra d'étendre cette absorption à la seconde fenêtre de transparence biologique (1000-1300 nm) domaine spectral fort peu étudié et permettant une imagerie plus profonde. Cette nouvelle gamme spectrale ouvrira la possibilité d'utiliser de nouveaux éléments f comme le néodyme pour la microscopie biphotonique. L'antenne biphotonique et le photosensibilisateur d'oxygène singulet pourront être éventuellement portés par deux molécules distinctes, ou encore découplés électroniquement. Ce travail pourra être étendu à d'autres ligands macrocycliques comme les dérivés du CYCLEN, notamment grâce à une collaboration avec l'équipe ChASaM animée par R. Tripier (Brest).[4] L'étude photophysique complète sera réalisée sur des complexes saturés (type 1) et l'antenne ainsi optimisée pour être ensuite utilisée dans un complexe de Gd à sphère ouverte permettant la coordination d'eau (type 2). Enfin un effort particulier sera dévolu à la fonctionnalisation additionnelle du macrocycle par une fonction réactive permettant par exemple la bioconjugaison à une biomolécule assurant la vectorisation.



Ce travail implique la synthèse multi-étapes de complexes d'éléments f et leur caractérisation spectroscopique avancée (absorption électronique, luminescence, absorption biphotonique, durée de vie de l'état excité, spectroélectrochimie, sensibilisation de l'oxygène) afin d'établir leurs diagrammes énergétiques. Les mesures de relaxivité ainsi que les expériences d'imagerie seront conduites par des collaborations extérieures.

[1] L. Y. Rizzo, B. Theek, G. Storm, F. Kiessling, T. Lammers *Current Opinion in Biotechnology* **2013**, *24*, 1159–1166

[2] a) A. D'Aléo, A. Bourdolle, S. Bulstein, T. Fauquier, A. Grichine, A. Duperray, P. L. Baldeck, C. Andraud, S. Brasselet, O. Maury *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6622–6625; b) J. W. Walton, A. Bourdolle, S.J. Butler, M. Soulier, M. Delbianco, B.K. McMahon, R. Pal, H. Puschmann, J.M. Zwiér, L. Lamarque, O. Maury, C. Andraud and D. Parker *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1600-1602, c) A.-T. Bui, A. Roux, A. Grichine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3408-3412

[3] C. Cefruga, T. Gallavardin, S. Marotte, P.-H. Lanoe, J.-C. Mulatier, M. Lindgren, P.L. Baldeck, J. Marvel, O. Maury, C. Monnereau, A. Favier, C. Andraud, Y. Leverrier, M.-T. Charreyre *Polymer Chem.* **2013**, *4*, 61-67.

[4] a) A. T. Bui, M. Beyler, Y.-Y. Liao, A. Grichine, A. Duperray, J.-C. Mulatier, B. Le Guennic, C. Andraud, O. Maury,* R. Tripièr* *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 7020-7025. b) A. T. Bui, M. Beyler, A. Grichine, A. Duperray, J.-C. Mulatier, C. Andraud, R. Tripièr, S. Brasselet, O. Maury *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6005-6008.