

**Thème de recherche en vue d'une candidature au concours CR CNRS :
Complexes de rhénium photoactifs pour l'imagerie médicale et la théranostique**

Contact : Eric BENOIST (benoist@chimie.ups-tlse.fr) ou Suzanne FERY-FORGUES (sff@chimie.ups-tlse.fr)
<https://spcmib.univ-tlse3.fr/>

Les thèmes de recherche du groupe SOMAB au laboratoire SPCMIB visent l'élaboration de complexes de métaux de transition en vue de leur utilisation en imagerie médicale (IRM, imagerie nucléaire, imagerie par fluorescence) et radiothérapie. Le groupe s'intéresse particulièrement au développement d'outils moléculaires permettant la mise en œuvre de deux techniques d'imagerie complémentaires, ou d'une technique d'imagerie couplée à une technique thérapeutique comme la radiothérapie et la photochimie (aspect théranostique). Au cours des dernières années, le groupe a centré son activité sur des complexes de tricarbonylrhénium(I) qui sont généralement stables, biocompatibles et intrinsèquement luminescents. Ces complexes présentent un intérêt particulier pour l'imagerie cellulaire.^[1] La substitution par des ligands organiques ou inorganiques permet de faire largement varier leurs propriétés spectroscopiques et biologiques. Du point de vue de la théranostique, le rhénium est un analogue non-radioactif du technétium, permettant la mise au point de sondes destinées à la radiothérapie. De plus, certains complexes de tricarbonylrhénium(I) sont photochimiquement actifs : sous l'action de la lumière, ils permettent de produire de manière contrôlée du monoxyde de carbone, une molécule très active d'un point de vue biologique, dans le cadre d'une photothérapie.^[2]

Ces possibilités ont été récemment revisitées par notre groupe grâce à une série de complexes originaux qui incorporent une entité fluorescente dans leur ligand organique. Dans un premier temps, les propriétés optiques ont été optimisées (Fig. 1a-c).^[3,4] Nous avons obtenu des rendements de photoluminescence et des comportements à l'état solide inédits pour ce genre de composés, potentiellement intéressants pour des utilisations sous forme de nanoparticules. Nous avons aussi mis au point le complexe de tricarbonylrhénium(I) le plus efficace à ce jour pour la production photochimique de monoxyde de carbone (Fig. 1d). L'application sur laquelle nous travaillons actuellement est la réalisation d'un matériau photoactif pour des utilisations biomédicales.

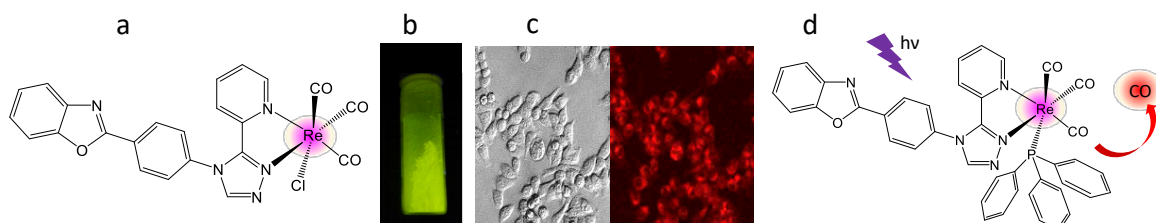


Figure 1. a) Exemple de complexe de tricarbonylrhénium(I) ; b) Emission de ce complexe à l'état solide ($\lambda_{\text{ex}} = 365$ nm) ; c) Image des cellules vivantes observées au microscope en transmission (gauche) et en fluorescence (droite) après incorporation d'un complexe; d) Production photochimique de monoxyde de carbone par l'un des complexes.

Un domaine de recherche prometteur est donc ouvert, qu'il est urgent de valoriser. La compétition internationale est forte, mais nous nous démarquons par une approche et des molécules originales qui se prêtent bien à de multiples modifications, y compris l'incorporation à des molécules biologiques pouvant entrer dans d'autres thématiques du laboratoire.

Le recrutement ciblé sur un poste de Chargé(e) de Recherche du CNRS vise à développer cette thématique émergente. Un profil polyvalent de synthèse et de spectroscopie/photophysique est recherché, dans le domaine organique ou en chimie de coordination. Une expérience en modélisation moléculaire pourrait aussi être appréciée. Le sujet est vaste et le(la) candidat(e) pourra se l'approprier selon ses propres compétences pour développer son domaine d'intérêt. Il bénéficiera du savoir-faire de l'équipe en synthèse organique, chimie de coordination, spectroscopie et photochimie, ainsi que des nombreuses collaborations déjà établies pour l'électrochimie, les calculs théoriques, la photophysique, les matériaux et les tests biologiques.

- [1] K. K.-W. Lo, Luminescent Rhenium(I) and Iridium(III) Polypyridine Complexes as Biological Probes, Imaging Reagents, and Photocytotoxic Agents. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2985–2995.
- [2] E. Kottelat and F. Zobi, Visible Light-Activated PhotoCORMs. *Inorganics*, **2017**, *5*, 24-1/24-19.
- [3] J. Wang, B. Delavaux-Nicot, M. Wolff, S. Mallet-Ladeira, R. Métivier, E. Benoist and S. Fery-Forgues, The unsuspected influence of the pyridyl-triazole ligand isomerism upon the electronic properties of tricarbonyl rhenium complexes: An experimental and theoretical insight. *Dalton Trans.*, **2018**, *47*, 8087–8099.
- [4] J. Wang, A. Poirot, B. Delavaux-Nicot, M. Wolff, S. Mallet-Ladeira, J. P. Calupitan, C. Allain, E. Benoist and S. Fery-Forgues, Optimization of aggregation-induced phosphorescence enhancement in mononuclear tricarbonyl Rhenium(I) complexes: The influence of steric hindrance and isomerism. *Dalton Trans.*, **2019**, *48*, 15906–15916.

**Thème de recherche en vue de l'établissement d'une candidature au concours CR CNRS :
Lipides acétyléniques bioactifs**

Contact : Yves Génisson (genisson@chimie.ups-tlse.fr / 06 40 78 35 90)

Les éponges marines constituent une source d'hydrocarbures riches en triples liaisons carbone-carbone, éventuellement hydroxylés, appelés lipides acétyléniques. Un grand nombre de tels métabolites présente une cytotoxicité contre les cellules cancéreuses avec des CE_{50} de l'ordre du micromolaire. Une catégorie intrigante de lipides acétyléniques est caractérisée par la présence d'un motif alcynylcarbinol sur un squelette aliphatique linéaire, certains pouvant présenter une symétrie C_2 .¹ Situé en position terminale de la chaîne lipidique, ce motif alcynylcarbinol s'est révélé être le pharmacophore clé des métabolites les plus cytotoxiques. Malgré l'isolement et la caractérisation de plus d'une centaine de ces lipides marins, les travaux visant à déterminer les relations structure-activité et à élucider les mécanismes d'action associés sont restés longtemps limités en raison du manque d'intégration des études chimiques et biologiques.

L'équipe MoNALISA (Modified Nucleic Acids, Lipids and Innovative Synthetic Approaches) du laboratoire SPCMIB (Dr. Yves Génisson) centre ses activités sur la chiralité des molécules du vivant et ses enjeux en termes de synthèse, de reconnaissance et d'activité biologique. En collaboration sur place à Toulouse, avec une équipe localisée au LCC (Pr. Remi Chauvin/Dr. Valérie Maraval) et deux équipes à l'IPBS (Dr. Etienne Joly, Dr. Sébastien Britton), l'équipe est engagée depuis plusieurs années dans un programme de recherche ambitieux visant à explorer le potentiel pharmacologique de tels lipides acétyléniques fonctionnels bio-inspirés.²

La première étude systématique du pharmacophore alcynylcarbinol terminal a ainsi été réalisée sur la base d'une variation structurale inédite du motif terminal naturel (*S*)-(4*E*)-en-1-yn-3-ol.³ Une influence récurrente de la configuration absolue du centre carbinol sur la cytotoxicité a été mise en évidence : les eutomères présentent une configuration formellement opposée à celle la plus fréquemment rencontrée dans la nature. Des rapports eudismiques de l'ordre de 0,01 ont été observés. Un produit de synthèse à chaîne tronquée présentant une unité DiAlcynylCarbinol (DAC) terminal inédite - à ce jour - dans la nature s'est révélé être 100 fois plus cytotoxique qu'un échantillon synthétique du composé naturel de référence. De nombreux autres analogues ont été préparés par synthèse asymétrique,⁴ y compris des dérivés chiraux sophistiqués à chiralité axiale,⁵ de symétrie C_2 ,⁶ ou équipés de sondes fluorescentes.⁷

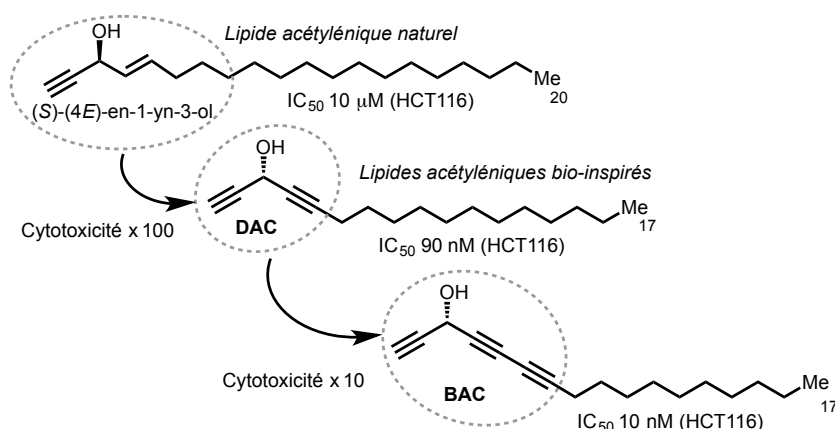


Figure 1 : Evolution dirigée par la chimie de la structure des lipides acétyléniques bioactifs

L'activité cytotoxique a pu être augmentée par une approche d'éthynylogation du pharmacophore DAC, conduisant au pharmacophore de dernière génération Butadiynyl AlkynylCarbinol (BAC).⁸ Une optimisation fine du squelette aliphatique a montré que la taille optimale de la chaîne était de 17 atomes de carbone.⁹ L'accès à des énantiomères de haute pureté optique (e.e. > 95%) a été réalisé par dédoublement cinétique enzymatique.¹⁰ Ceci a conduit à l'obtention d'un dérivé BAC de cytotoxicité 1000 fois supérieure à celle du produit naturel de référence.⁹

Dernièrement, grâce à la combinaison d'une approche de génomique fonctionnelle et d'une approche de chémo protéomique reposant sur une sonde portant un fragment ω -acétylénique « cliquable »,⁷ le mécanisme de l'action cytotoxique de ces molécules a été élucidé. Ce mécanisme s'avère original et généralisable.¹¹ Une série chimique inédite a notamment été montrée présenter une activité remarquable sur une lignée cellulaire à l'origine d'un cancer particulièrement agressif et encore à ce jour incurable. Le projet est entré dans une phase de valorisation avec la préparation d'un brevet et le soutien par un programme de maturation. Compte tenu de la volonté nationale et régionale de renforcer l'impact sociétal de la recherche, les perspectives d'applications ouvertes par ces résultats, que ce soit en terme de chimie thérapeutique ou de biotechnologie, facilitent l'accès à des financements publics. Reposant sur un consortium établi impliquant des chimistes et des biologistes, le projet du candidat au concours CR du CNRS sera orienté vers l'exploitation du potentiel pharmacologique de ces lipides acétyléniques chiraux, tant au niveau fondamental qu'au niveau appliqué. Il inclura des aspects de synthèse asymétrique, de pharmacochimie et de chémo biologie.

Références :

- 1- **Chiral alkynylcarbinols from marine sponges: asymmetric synthesis and biological relevance.** Dymytrii Listunov, Valérie Maraval, Remi Chauvin and Yves Génisson, *Nat. Prod. Report*, **2015**, *32*, 49-75
- 2- **From Natural to Artificial Antitumor Lipidic Alkynylcarbinols: Asymmetric Synthesis, Enzymatic Resolution, and Refined SARs.** Dymytrii Listunov, Etienne Joly, Pauline Rullière, Hafida Gaspard, Vania Bernardes-Génisson, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin. *Synthesis* **2018**, *50*, 3114-3130.
- 3- **Identification of chiral alkenyl- and alkynylcarbinols as pharmacophores for potent cytotoxicity.** Dounia El Arfaoui, Dymytrii Listunov, Isabelle Fabing, Mohamed Oukessou, Céline Frongia, Valérie Lobjois, Arnaud Samson, Frédéric Ausseil, Abdeslem Ben-Tama, El Mestafa El Hadrami, Remi Chauvin and Yves Génisson, *ChemMedChem*, **2013**, *8*, 1779-1786
- 4- **Extended structural modulation of bio-inspired chiral lipidic alkynylcarbinols as antitumor pharmacophores.** Dymytrii Listunov, Chelmia Billot, Etienne Joly, Isabelle Fabing, Yulian Volovenko, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 7920-7930
- 5- **Asymmetric synthesis and biological evaluation of natural or bio-inspired cytotoxic C₂-symmetrical lipids with two terminal chiral alkynylcarbinol pharmacophores.** Dymytrii Listunov, Isabelle Fabing, Nathalie Saffon-Merceron, Hafida Gaspard, Yulian Volovenko, Valérie Maraval, Remi Chauvin, Yves Génisson, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5386-5394
- 6- **Methinylogation approach in chiral pharmacophore design: from alkynyl- to allenyl-carbinol warheads against tumor cells.** Dymytrii Listunov, Etienne Joly, Carine Duhayon, Nathalie Saffon-Merceron, Isabelle Fabing, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1711-1722.
- 7- **Fluorophore-tagged pharmacophores for antitumor cytotoxicity: Modified chiral lipidic dialkynylcarbinols for cell imaging.** Dymytrii Listunov Serge Mazères, Yulian Volovenko, Etienne Joly, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 4652-4656
- 8- **Ethynylogation approach in pharmacophore design: from alkynyl-to butadiynyl-carbinols vs antitumoral cytotoxicity.** Dymytrii Listunov, Nathalie Saffon-Merceron, Etienne Joly, Isabelle Fabing, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6697-6704.
- 9- **Skeletal Optimization of Cytotoxic Lipidic Dialkynylcarbinols.** Maroua Bourkhis, Hafida Gaspard, Pauline Rullière, Diana K. C. de Almeida, Dymytrii Listunov, Etienne Joly, Raoudha Abderrahim, Marcos C. de Mattos, Maria C. F. de Oliveira, Valérie Maraval, Remi Chauvin, Yves Génisson. *ChemMedChem* **2018**, *13*, 1124-1130.
- 10- **Lipase-catalysed enantioselective kinetic resolution of rac-lipidic alkynylcarbinols and a C5 synthon thereof via a hydrolysis approach.** Diana Kelly Castro de Almeida, Marcos Reinaldo da Silva, Marcos Carlos de Mattos, Fátima Miranda Nunes, Stéphanie Ballereau, Yves Génisson, Valérie Maraval, Remi Chauvin, Maria Conceição Ferreira Oliveira. *Molecular Catalysis* **2020**, *488*, 110926.
- 11- Manuscrit en préparation.