

Proposition de stage M1 et M2 (2020/2021)

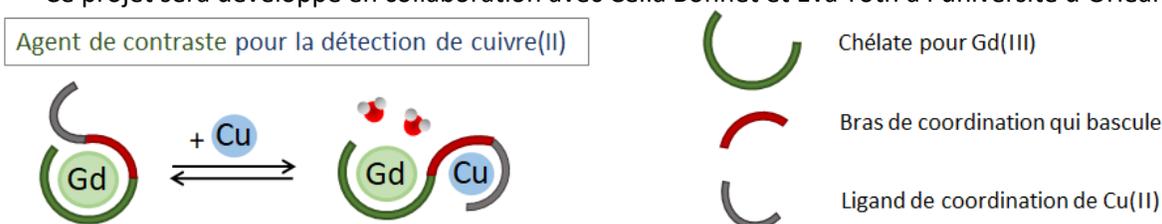
Objectif : Développer des composés constitués d'un senseur de cuivre(II) et d'un agent de contraste pour l'IRM.

La compréhension des mécanismes de distribution et d'échange des ions cuivre dans l'organisme est primordiale pour proposer de nouveaux traitements contre des maladies cancéreuses ou neurodégénératives.^[1] Nous nous intéressons notamment au cuivre dans les milieux extracellulaires (comme le système sanguin) dans lesquels il circule sous sa forme oxydée Cu(II). Il est alors lié à différentes protéines ou ligands, avec lesquels il reste échangeable ou forme un complexe inerte. La concentration de cuivre échangeable est un bon indicateur de la présence éventuelle d'une pathologie. Le développement d'un capteur de Cu(II) et sa visualisation in vivo permettraient de mieux comprendre le rôle du cuivre dans les pathologies. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), grâce à sa haute résolution spatiale et temporelle, autorise le suivi des variations de concentration des ions métalliques en temps réel.^[2]

Le but du stage consiste à obtenir un système bifonctionnel constitué (1) d'une sonde capable de capter et relarguer spécifiquement le cuivre(II) et (2) d'un agent de contraste sensible au Cu(II) et dont l'efficacité est fortement exaltée en présence de l'ion métallique.

Au laboratoire, des complexes de Cu(II) avec différents ligands (petits peptides, dérivés de pyridine, phénantroline) ont été étudiés pour comprendre leur fonctionnement en relation à différentes maladies telles que la maladie d'Alzheimer ou le cancer.^[3] Les ligands présentant la meilleure affinité au cuivre(II) seront reliés à un complexe de gadolinium(III) (qui joue le rôle d'agent de contraste pour l'IRM), par l'intermédiaire d'un bras de coordination. Ce bras est lié à Gd(III) et se déplace vers Cu(II) lorsque le cuivre(II) est capté par le ligand de coordination de Cu(II). Ce mouvement de bascule permet à l'ion Gd(III) d'être en contact direct avec des molécules d'eau, ce qui entraîne une augmentation de la brillance de l'image.

Ce projet sera développé en collaboration avec Célia Bonnet et Eva Toth à l'université d'Orléans.



[1] H. Ohrvik, J. Aaseth, N. Horn *Metallomics*, **2017**, 9, 1204–1229; E. Falcone, M. Okafor, N. Vitale, L. Raibaut, A. Sour, P. Faller, *Coord. Chem. Rev.*, **2020**, under revision.

[2] G. Angelovski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7038 – 7046; J. Wahsner, E. M. Gale, A. Rodríguez-Rodríguez, P. Caravan, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 957–1057.

[3] A. Santoro, G. Walke, B. Vilenko, P.P. Kulkarni, L. Raibaut, P. Faller, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11945–11948; P. Gonzalez, K. Bossak, E. Stefaniak, C. Hureau, L. Raibaut, W. Bal, P. Faller, *Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 8029–8041; M. Bouraguba, E. Glattard, M. Naudé, R. Pelletier, C. Aisenbrey, B. Bechinger, L. Raibaut, V. Lebrun, P. Faller, *J. Inorg. Biochem.* **2020**, accepted.

Contacteur : Angélique Sour (a.sour@unistra.fr) et Peter Faller (pfaller@unistra.fr)

Laboratoire : Biométaux et Chimie Biologique - Institut Le Bel – 4^e étage Nord
4, rue Blaise Pascal – 67000 Strasbourg