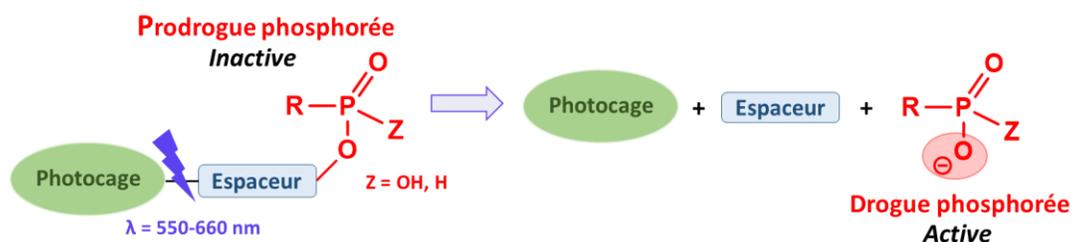


Laboratoire de Chimie, Structures et Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques
CSPBAT - UMR CNRS 7244 - Equipe CBS - UFR SMBH, Bobigny

***Sujet de thèse* : Développement d'outils moléculaires photosensibles dans le visible afin d'améliorer la pharmacocinétique de molécules phosphorées dans une stratégie prodrogue**

De nombreuses drogues phosphorées ont une pharmacocinétique défavorable en raison de la présence de charges négatives et leur caractère hydrophile. Ces caractéristiques empêchent le passage nécessaire de certaines barrières biologiques (tube digestif, foie, intestin...) et donc l'absorption de la molécule par l'organisme. Afin de lui permettre d'atteindre sa cible via la circulation sanguine, une stratégie consiste alors à modifier la structure de la drogue afin de la rendre plus lipophile et non ionisée. La molécule sous une forme temporairement masquée est une prodrogue qui doit également présenter une résistance vis à vis des enzymes du foie et de l'estomac notamment, et des pH des différents compartiments du système digestif.

L'équipe CBS du laboratoire CSPBAT travaille depuis de nombreuses années sur la modification chimique de molécules phosphorées à visée thérapeutique dans une approche prodrogue. Jusque-là, le clivage envisagé afin de restaurer l'activité biologique de la drogue était essentiellement enzymatique mais nous avons récemment synthétisé de nouvelles prodrogues photosensibles dans le proche UV. Notre concept a pu être validé avec la restauration contrôlée à 365 nm de l'activité biologique de HMBPs *in vitro* sur différents modèles de cellules tumorales. Cependant, en raison de la très faible pénétration de ce type de rayonnement à travers l'épiderme, l'activation de ces prodrogues *in vivo* nécessiterait l'utilisation d'un dispositif médical qui devrait être implanté par chirurgie au plus près de la tumeur. Pour contourner ce problème, nous envisageons maintenant de changer la nature de la prodrogue qui serait sensible à des irradiations dans le visible. En effet, il a été montré que la profondeur de pénétration d'un rayonnement augmentait avec des longueurs d'onde plus élevées. Ainsi, un rayonnement lumineux de longueur d'onde comprise entre 700 et 800 nm permet de traverser jusqu'à 3 à 4 cm de tissus. Différents exemples de motifs photoactivables dans le proche infrarouge comme les cyanines et les BODIPY sont décrits dans la littérature. D'autres travaux très récents ont également montré que l'utilisation de molécules fluorophores photosensibles de type xanthénium (appelées photocages) permettait la libération contrôlée d'agents thérapeutiques in cellulo dans le visible et le proche infrarouge (*JACS* **2023**, *145*, 4026). Nous proposons de nous inspirer de ces groupements afin de développer des outils moléculaires permettant d'obtenir des prodrogues de molécules phosphorées comportant un phosphono/phosphinoester. Cette stratégie présente l'avantage d'augmenter la lipophilie de ces molécules donc d'améliorer leur biodisponibilité. D'autre part, la fluorescence de ces nouveaux dérivés permettra de suivre la localisation des prodrogues à l'intérieur de la cellule avant irradiation. Enfin, nous pourrons vérifier la libération de la drogue à l'intérieur de la cellule grâce à la fluorescence du motif clivé après photoactivation. Une fois les fluorophores de type xanthénium synthétisés, ils seront couplés aux HMBPs qui seront le premier modèle qui nous permettra de valider notre concept de prodrogue photosensible dans le visible, avant d'étendre la gamme de drogues phosphorées. La cinétique de clivage des prodrogues obtenues sera suivie en HPLC mais également en imagerie par fluorescence. Leurs activités cytotoxiques seront évaluées *in vitro* sur différentes lignées de cellules cancéreuses.



Direction de thèse : Dr. Evelyne MIGIANU-GRIFFONI - migianu@univ-paris13.fr - 01 48 38 77 20
Dr. Maelle MONTEIL - maelle.monteil@univ-paris13.fr - 01 48 38 73 14