



BIOACTIVE COMPLEX CONCEPTION FOR THERAPEUTIC APPLICATIONS

CONCEPTION DE COMPLEXES BIOACTIFS POUR DES APPLICATIONS THERAPEUTIQUES

PhD advisor Dr. Jean-Bernard Tommasino, jb.tomasi@univ-lyon1.fr, 04 72 44 82 20
Co-encadrants Dr. Nina Attik, nina.attik@univ-lyon1.fr
 Dr. Laurence Bois, laurence.bois@univ-lyon1.fr

Laboratoire des **Multimatériaux et Interfaces**, UMR 5615 Université Claude Bernard Lyon 1-CNRS

Mots clés : Chimie organique, chimie de coordination, bioligands, matériaux mésoporeux, antimicrobien

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale. En Europe, le centre européen de contrôle des maladies évalue à 25 000 le nombre de décès par an résultants de la résistance aux antibiotiques. La possibilité d'une mise sur le marché de dispositifs possédant de bonnes propriétés spécifiques constitue alors un véritable enjeu. Au travers du développement d'un nouveau dispositif bioactif performant et de l'utilisation d'une méthode d'évaluation innovante, il serait ainsi possible d'envisager de nouvelles solutions thérapeutiques et de s'affranchir de la résistance aux antibiotiques.

Dans ce contexte particulier, certaines molécules issues de la chimie de coordination, associant des bioligands avec un ion métallique, se sont largement développées autour de la pharmacie en raison de leurs potentielles propriétés thérapeutiques et biologiques (antifongiques, antiseptiques et/ou antibiotiques).

Au sein de l'équipe CIMP^[1], de nombreux complexes monomères ou dimères antimicrobiens (Ag^I , Cu^{II} , Co^{II} , Zn^{II}) à base de bioligands de type quinolone et sulfonamide ont déjà été synthétisés et caractérisés ces dernières années donnant accès à des architectures moléculaires tout à fait originales aux propriétés biologiques exacerbées.

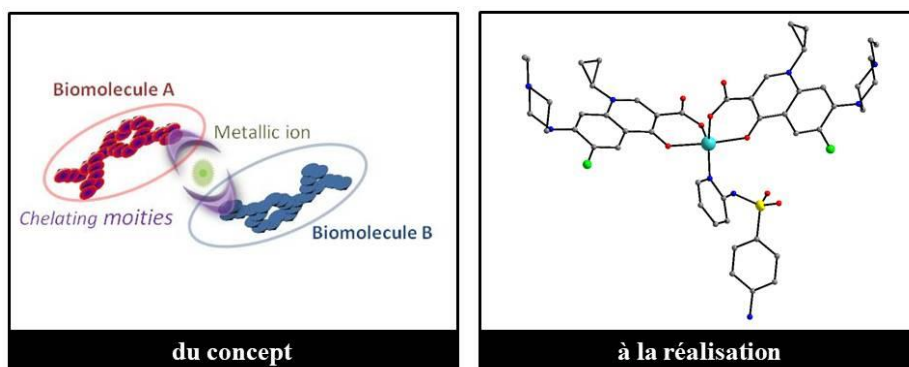
L'objectif de ce travail de thèse sera donc de continuer à développer cette approche tout à fait originale de synthèse de biomatériaux : fonctionnalisation dans un premier temps de ligands bioactifs existants (chimie organique) puis élaboration dans un second temps de nouveaux complexes à base de ces bioligands fonctionnalisés (chimie de coordination). Les molécules bioactives seront par la suite valorisées en les insérant dans des matrices solides. Ceci permettra à terme de coupler l'aspect biologique et le greffage/relargage du principe actif vis-à-vis d'un support tel que la silice mésoporeuse en améliorant leur efficacité tout en réduisant leur dégradation. Le champ d'application est large : du matériel chirurgical jusqu'au vecteur de médicament, "drug carrier", pour lequel il serait possible de contrôler la rémanence du composé bioactif en fonction de la taille des pores ou/et de la fonction organique greffée. Ce projet de thèse a pour objectif de sensibiliser et fédérer trois équipes du LMI (CIMP, S2M,^[2] BIO^[3]) autour de la recherche et de l'innovation sur les biomatériaux. Il permettra de développer un réseau en vue de collaborations futures dans ce domaine de recherche

Au sein du laboratoire accueillant le(la) futur(e) étudiant(e) en thèse, les compétences unissent à la fois, la conception et la caractérisation d'architectures moléculaires (J.-B. Tommasino), la mise en forme de ces complexes au sein de matériaux poreux (L. Bois) et enfin, l'étude de l'activité biologique (N. Attik). Pour ce dernier point, parmi les nombreuses méthodes disponibles pour l'évaluation de la toxicité, l'imagerie confocale tridimensionnelle en temps réel sera choisie en raison de sa précision et de sa sensibilité dans l'étude de la cytotoxicité. Cette méthode a été adaptée et utilisée par l'équipe BIO du LMI pour l'évaluation de la cytocompatibilité de nouveaux composites dentaires. Ainsi, le **sujet de thèse pluridisciplinaire**

proposé entre dans la transversalité, une des forces du LMI, associant des acteurs de différentes équipes et leurs compétences.

Profil du (de la) candidat(e) :

L'étudiant(e) motivé(e) devra posséder de bonnes connaissances en chimie organique pour la synthèse ou la fonctionnalisation de nouveau bioligands. Egalement, il(elle) devra être familiarisé(e) avec le domaine de la chimie de coordination. Ce projet étant pluridisciplinaire, un intérêt porté vers les matériaux pour la santé et leur mise en forme sera apprécié. Ce projet pluridisciplinaire, à l'interface de différents domaines de la chimie, de la chimie physique et de la biologie cellulaire appliquée aux matériaux, nécessite un(e) candidat(e) ouvert, pouvant s'adapter facilement aux approches proposées. Du fait de la collaboration étroite avec des chercheurs du LMI de trois équipes, l'aspect relationnel du candidat constituera aussi un atout important.



^[1] CIMP pour *Chimie Inorganique Moléculaire et Précurseurs* (J.-B. Tommasino, Maître de Conférences)

^[2] S2M pour *Structuration Multi-échelle de Matériaux* (L. Bois, Chargée de Recherches CNRS)

^[2] BIO pour *Biomatériaux* (N. Attik, Ingénieur de Recherches CNRS)

Sélections de publications de l'équipe en lien avec le sujet proposé

New model of metalloantibiotic: synthesis, structure and biological activity of a zinc(II) mononuclear complex carrying two enrofloxacin and sulfadiazine antibiotic

A. Boughoual, F. Z. Cherchali, A. Messai, N. Attik, D. Decoret, M. Hologne, C. Sanglar, G. Pilet, J.-B. Tommasino, D. Luneau, *New. J. Chem.*, **2018**, 42, 15346-15352

Tailoring antibacteria agents: Sulfonamide-based dinuclear and 1D polymer Cu(II) complexes

J.-B. Tommasino, G. Pilet, F. N. R. Renaud, G. Novitchi, V. Robert, D. Luneau *Polyhedron*, **2012**, 37, 27–34

Cytocompatibility evaluation of dental composites: effect of mesoporous silica fillers and resin composition

N. Attik, F. Hallay, L. Bois, A. Brioude, B. Grosgeat, P. Colon. *Dental Mat.*, **2017**, 33, 166-174