

Offre de thèse : Synthèse, caractérisation et évaluation biologique de complexes organométalliques d'iridium pour la thérapie photodynamique

Mots-clés : Carbènes *N*-hétérocycliques – iridium – thérapie photodynamique – chimie médicinale

La thérapie photodynamique repose sur l'utilisation d'un photosensibilisateur (PS) non toxique, qui, après excitation lumineuse en présence d'oxygène, conduit à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) toxiques. Cette technique est actuellement considérée comme une alternative prometteuse dans la prise en charge de nombreuses pathologies, notamment anti-infectieuses ou anticancéreuses. Elle présente en effet de nombreux avantages : application et/ou irradiation locale(s), toxicité limitée en absence de lumière, durée de traitement et coût limités favorisant l'observance, ainsi qu'un développement de résistances peu probable. Nous développons actuellement dans l'équipe des complexes d'iridium à ligands carbéniques *N*-hétérocycliques (NHC) vectorisés pour des applications en PDT anticancéreuse.^{1,2} Comparés aux PS organiques, les PS à base d'iridium présentent notamment de meilleures propriétés photophysiques et sont facilement modulables d'un point de vue structural. Dans le cas du cancer, la charge des complexes et l'introduction de « vecteurs » dans les ligands ont permis d'obtenir une très bonne sélectivité entre les cellules tumorales et des cellules non tumorales. Nous envisageons par ailleurs d'utiliser la même approche pour des applications antibactériennes et antiparasitaires (leishmanioses cutanées). **Le travail de thèse du (de la) doctorant(e) visera à la synthèse et l'étude de ces complexes dans le cadre de la thérapie photodynamique :** synthèse organique des pro-ligands puis synthèse organométallique des complexes d'iridium, caractérisation structurale (en particulier RMN ¹H et ¹³C, HRMS, DRX si possible), mesures de leurs propriétés physicochimiques et photophysiques (lipophilie, absorbance et luminescence, production de ROS) et tests biologiques (collaborations déjà en place).

1. Wang, X.; Zhang, C.; Madji, R.; Voros, C.; Mazères, S.; Bijani, C.; Deraeve, C.; Cuvillier, O.; Gornitzka, H.; Maddelein, M.-L.; Hemmert, C. *N*-Heterocyclic Carbene-Iridium Complexes as Photosensitizers for In Vitro Photodynamic Therapy to Trigger Non-Apoptotic Cell Death in Cancer Cells. *Molecules* 2023, 28, 691.
2. H. Gornitzka, C. Hemmert, C. Deraeve, O. Cuvillier, M.-L. Maddelein, B. Malavaud, X. Qin, X. Wang. Complexes d'iridium vectorisés pour la thérapie photodynamique (PDT) pour le traitement du cancer, Patent application EPO : EP4385995 A1 (19/06/2024), PCT : WO2024126392 (20/06/2024).

Financement : contrat doctoral de 36 mois – début de la thèse 01/10/2026

Directeurs de thèse : Céline Deraeve et Heinz Gornitzka

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS, Toulouse, France (www.lcc-toulouse.fr), équipe Chimie et biologie médicinale pour l'oncologie (<https://www.lcc-toulouse.fr/chimie-et-biologiemedicinale-pour-loncologie-equipe-o/>)

Profil des candidats : Le(a) candidat(e) aura une solide formation et une expérience en synthèse organique, avec une maîtrise des techniques analytiques usuelles. Idéalement il (elle) sera aussi intéressé(e) par le travail à l'interface entre la chimie et la biologie pour des applications biomédicales.

Candidature : Merci de nous envoyer un CV détaillé et une lettre de motivation, les coordonnées de personnes référentes et les relevés de notes (M1 ou équivalent ; M2 si disponible).

Ph.D. Proposal: Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of Iridium Organometallic Complexes for Photodynamic Therapy

Keywords: *N*-heterocyclic carbenes – iridium – photodynamic therapy – medicinal chemistry

Photodynamic therapy relies on the use of a non-toxic photosensitizer (PS), which, upon light excitation in the presence of oxygen, leads to the formation of toxic reactive oxygen species (ROS). This technique is currently considered a promising alternative in the management of numerous diseases, particularly anti-infective and anticancer therapies. It offers numerous advantages: local application and/or irradiation, limited toxicity in the absence of light, short treatment duration and low cost, which promote patient compliance, as well as a low likelihood of resistance development. Our team is currently developing iridium complexes with *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligands designed for use in anticancer PDT.^{1,2} Compared to organic PSs, iridium-based PSs exhibit notably better photophysical properties and are easily structurally tunable. In the case of cancer, the charge of the complexes and the incorporation of vectors into the ligands have enabled us to achieve very high selectivity between tumor cells and non-tumor cells. We also plan to use the same approach for antibacterial and antiparasitic applications (cutaneous leishmaniasis). **The PhD student's thesis work will focus on the synthesis and study of such complexes within the context of photodynamic therapy:** organic synthesis of pro-ligands followed by organometallic synthesis of the iridium complexes, structural characterization (in particular ¹H and ¹³C NMR, HRMS, XRD if possible), measurement of their physicochemical and photophysical properties (lipophilicity, absorbance and luminescence, ROS production), and biological assays.

1. Wang, X.; Zhang, C.; Madji, R.; Voros, C.; Mazères, S.; Bijani, C.; Deraeve, C.; Cuvillier, O.; Gornitzka, H.; Maddelein, M.-L.; Hemmert, C. *N*-Heterocyclic Carbene-Iridium Complexes as Photosensitizers for In Vitro Photodynamic Therapy to Trigger Non-Apoptotic Cell Death in Cancer Cells. *Molecules* 2023, 28, 691.
2. H. Gornitzka, C. Hemmert, C. Deraeve, O. Cuvillier, M.-L. Maddelein, B. Malavaud, X. Qin, X. Wang. Complexes d'iridium vectorisés pour la thérapie photodynamique (PDT) pour le traitement du cancer, Patent application EPO : EP4385995 A1 (19/06/2024), PCT : WO2024126392 (20/06/2024).

Funding: 36-month doctoral contract – start of the thesis: October 1, 2026

Location: Laboratoire de chimie de Coordination du CNRS, Toulouse, France (www.lcc-toulouse.fr), Medicinal Chemistry and Biology for Oncology team (<https://www.lcc-toulouse.fr/en/medicinalchemistry-and-biology-for-oncology-team-o/>)

Thesis supervisors: Céline Deraeve and Heinz Gornitzka

Candidate profile: The candidate will have a solid background and experience in organic synthesis and in standard analytical techniques. Ideally, he or she will also be interested in working at the interface between chemistry and biology for biomedical applications.

Application: Please send us a detailed CV and a cover letter, contact information for references, and transcripts (M1 or equivalent; M2 if available).