

PhD proposal**Synthesis and biological applications of new molecular probes for EPR imaging**

PhD Supervisor: Dr Fabienne Peyrot, Associate professor, Email: fabienne.peyrot@u-paris.fr

Laboratory: Laboratory of Pharmacological and Toxicological Chemistry and Biochemistry, UMR8601 CNRS – Université Paris Cité, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France; Website: <https://lcbpt.biomedicale.parisdescartes.fr/>

Project description:

Cancer, brain, and cardiovascular diseases are among the largest contributors to morbidity and mortality worldwide, while their prevalence increases with age. Thus, there is an urge for the introduction of new early diagnosis methods and efficient treatments against these debilitating pathologies. Evidence suggests that these diseases share common pathological mechanisms that exacerbate their development. Indeed, oxidative stress has a major impact on disease susceptibility.

The level of reactive oxygen and nitrogen species is tightly regulated by antioxidant enzymes or small molecules *in vivo*. However, when the balance is lost, oxidative stress leads to accumulation of damages to biomolecules. While these lesions can be analyzed mainly by time-consuming and invasive *ex vivo* methods, a non-invasive detection and mapping of oxidative stress *in vivo* would be invaluable.

Electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy in association with molecular probes, derived from aminoxyl (nitroxide) radicals or hydroxylamines, has been successfully applied to monitor the redox status of tumors or to assess various pathological conditions in rodent models. However, major limitations remain. Recent advances in EPR spectrometers suggest that the technological lock will soon be removed. On the contrary, available molecular probes are extremely limited in number, and they display poor biostability and specificity, which complicates the interpretation of observations.

In recent years, we chose to tackle down this later problem by focusing on the development of new redox-sensitive probes derived from tetraethyl-substituted nitroxides. Recently, an innovative prototype probe was synthesized that displays increased stability towards bio-reduction, and permitted to obtain successful results on cellular models of oxidative stress. These promising results open the way for the current PhD project that will focus on:

- synthesizing new probes to optimize *in vivo* detection;
- further characterizing their mechanism of action in cells;
- and *in vivo* application in rodent models of oxidative stress.

Candidate profile: The applicant must have (or be enrolled in) a Master degree in Chemistry with excellent academic records. Previous experience in organic synthesis, together with familiarity with NMR and classical analytical techniques, is expected. Fluent English will be appreciated. Highly motivated, independent and dynamic, he/she should be able to work in a multidisciplinary team.

Expertise acquired during training: EPR spectroscopy is an important technique in the project. The candidate will be trained with a hands-on approach to rapidly become independent. Joining the French EPR network (ARPE) for EPR schools and annual meetings will enable further learning and sharing of experience. The candidate will be responsible for drafting publications for high impact peer-reviewed scientific journals and for presenting oral/poster communications in scientific meetings.

Financial support: Doctoral research contract 2024 from the doctoral school “Drug, Toxicology, Chemistry, Imaging” (MTCI ED 563). After a pre-selection based on academic records (deadline of application: 6 May 2024), an oral presentation in front of the doctoral school jury will eventually select the applicant on 6 & 7 June 2024.

Contact: Please send applications including (i) a detailed CV, (ii) an application and motivation letter, and (iii) a recommendation letter of the Master’s internship supervisor by e-mail to fabienne.peyrot@u-paris.fr.

References:

- N. Babić et al. *Magnetochemistry*, **2019**, 5, 13. <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry5010013>
N. Babić et al. *Tet. Lett.*, **2019**, 60(44), 151207. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151207>
A Rančić et al. *Antioxidants*, **2023**, 12(2), 402. <https://doi.org/10.3390/antiox12020402>

Proposition de thèse

Synthèse et applications biologiques de nouvelles sondes moléculaires pour l'imagerie RPE

Direction de thèse : Fabienne Peyrot, Maîtresse de conférences, fabienne.peyrot@u-paris.fr

Laboratoire : Laboratoire de Chimie et Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, UMR8601 CNRS – Université Paris Cité, 45 rue des Saints-Pères, 75006 Paris, France ; Site internet : <https://lcbpt.biomedicale.parisdescartes.fr/>

Description du projet :

Le cancer et les maladies neurodégénératives et vasculaires représentent des causes de décès et de perte d'autonomie importantes à travers le monde, tandis que leur prévalence augmente avec l'âge. Il y a donc un besoin pressant de nouvelles méthodes de diagnostic et de traitements efficaces contre ces pathologies invalidantes. Des mécanismes communs exacerbent le développement de ces maladies. En particulier, le stress oxydant a un impact majeur sur la susceptibilité à la maladie.

La quantité d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote est finement régulée par des enzymes et petites molécules antioxydantes *in vivo*. Cependant, lorsque l'équilibre est rompu, le stress oxydant engendre l'accumulation de dommages aux biomolécules. Ces lésions peuvent être analysées par des méthodes *ex vivo* invasives et chronophages mais une méthode non-invasive de détection et de cartographie du stress oxydant *in vivo* serait inestimable.

La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique (RPE), associée à des sondes moléculaires dérivées de radicaux aminoxyles (nitroxydes) ou d'hydroxylamines, a été utilisée avec succès pour suivre le statut redox de tumeurs ou pour évaluer différentes conditions pathologiques chez des modèles rongeurs. Malgré les récentes avancées des spectromètres RPE qui suggèrent que les verrous technologiques seront bientôt levés, il reste de nombreuses limitations en particulier liées aux sondes moléculaires. Extrêmement limitées en nombre, elles sont caractérisées par une faible stabilité biologique et manquent de spécificité, ce qui complique l'interprétation des observations.

Ces dernières années, nous avons choisi de nous attaquer à ce problème en développant de nouvelles sondes sensibles à l'état redox dérivées de nitroxydes substitués par quatre groupes éthyle. Récemment, une sonde prototype innovante a été synthétisée qui montre une stabilité accrue vis-à-vis de la réduction. Elle a permis d'obtenir des résultats prometteurs sur des modèles cellulaires de stress oxydant. Ce projet de thèse se focalisera donc sur :

- la synthèse de nouvelles sondes pour optimiser la détection *in vivo* ;
- la caractérisation de leur mécanisme d'action dans les cellules ;
- et l'application *in vivo* dans des modèles rongeurs de stress oxydant.

Profil recherché : Le ou la candidat(e) doit être titulaire (ou sur le point d'obtenir) un master en chimie avec d'excellents résultats. Une expérience en synthèse organique, ainsi qu'une connaissance de la RMN et des techniques analytiques classiques, est attendue. Une bonne maîtrise de l'anglais sera appréciée. Motivé(e), indépendant(e) et dynamique, il ou elle s'intégrera à une équipe multidisciplinaire.

Formation : Le ou la candidat(e) sera formé(e) à la spectroscopie RPE de façon à devenir rapidement autonome. La participation aux journées annuelles et aux écoles de l'association française de RPE (ARPE) complétera la formation et permettra un partage d'expérience. La rédaction de publications et la présentation de résultats sous forme de communications orales ou par affiche dans des congrès feront partie du travail de thèse.

Financement : Contrat de recherche doctoral 2024 de l'école doctorale « Médicament, Toxicologie, Chimie, Imagerie » (MTCI ED 563). Après une présélection sur dossier (date limite de dépôt : 6 mai 2024), la sélection finale se fera sur la base d'une présentation orale devant le jury de l'école doctorale les 6 et 7 juin 2024. <https://ed563.u-paris.fr/financement/contrats-doctoraux-ed-563/>

Contact : Envoyez un CV détaillé, une lettre de motivation et une lettre de recommandation de votre encadrant de stage de master par e-mail à fabienne.peyrot@u-paris.fr.

Références:

N. Babić et al. *Magnetochemistry*, **2019**, 5, 13. <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry5010013>

N. Babić et al. *Tet. Lett.*, **2019**, 60(44), 151207. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151207>

A Rančić et al. *Antioxidants*, **2023**, 12(2), 402. <https://doi.org/10.3390/antiox12020402>