



**Sujet de thèse : Synthèse de Nanomatériaux photo-sensibilisants à luminescence persistante : un nouvel agent thérapeutique photodynamique antitumoral**

Le groupe nanomatériaux du laboratoire LVTS possède un large savoir faire sur la synthèse [1-4] et fonctionnalisation de surface [5-7] de nanomatériaux inorganiques pour diverses applications biomédicales : vectorisation de molécules à visée thérapeutique [5,6], nanobiomarqueurs pour le diagnostic *in vitro* [7-9], agents de contrastes pour l'IRM [3,5,10]. Nous avons notamment mis en place une nouvelle synthèse de nanoparticules à luminescence persistante (USPLNPs pour Ultra Small Persistent Luminescent Nanoparticles) dans le proche infrarouge permettant une détection optique *in vivo* très sensible en évitant l'autofluorescence des tissus.[11] La luminescence persistante est un phénomène optique dans lequel la lumière d'excitation est stocké par la matrice pendant quelques minutes pour être libérée lentement lors de l'activation thermique des centres émetteurs, produisant ainsi une émission de lumière qui peut durer plusieurs heures. [12]

Par ailleurs, la thérapie photodynamique (PDT pour PhotoDynamic Therapy) antitumorale est une technique de traitement basée sur l'activation de molécules photosensibilisantes (Ps) par une lumière focalisée de longueur d'onde appropriée. L'action de la lumière sur le sensibilisateur va entraîner la formation d'oxygène singulet  $^1O_2$ , molécule très réactive vis-à-vis des composants cellulaires et donc très toxique. Cette méthode présente tout de même un inconvénient de taille: seuls les cancers accessibles à la lumière peuvent être traités (la lumière rouge n'a qu'une pénétration d'environ 1 cm dans les tissus vivants).

Dans le cadre de ce stage nous proposons de synthétiser un nouvel agent thérapeutique hybride USPNLPs@Ps. Ainsi Ps pourra être excité et actif grâce à l'émission de lumière des USPNLPs à long terme et directement au sein du tissu sans excitation par un laser.

Cet agent thérapeutique devra combiner une excellente intensité de luminescence avec un long temps de décroissance et une bonne stabilité colloïdale en milieu biologique.

### **Laboratoire d'accueil**

Laboratoire LVTS – groupe Nanomatériaux ; Université Paris 13 – UFR SMBH  
74 rue Marcel Cachin 93017 Bobigny Cedex

Laurence Motte : laurence.motte@univ-paris13.fr

Yoann Lalatonne : yoann.lalatonne@aphp.fr

- [1] C. de Montferrand et al. **Small**, 8 (12), 1945–1956, **2012**; [2] I. Milosevic et al. **J. Phys. Chem. C**, 115 (39), 18999–19004, **2011** ; [3] S. Richard et al. **Nanomedicine** 11 (21), 2769-2779 **2016** [4] A. Plan et al. **Chem. Commun.** 55 (28), 4055-4058 **2019** ; [5] S.Richard, **J. Mater. Chem. B** 3 (15), 2939-2942 **2015** ; [6] R. Aufaure **Chemistry–A European Journal** 22 (45), 16022-16027 **2016** ; [7] C. Dubreil **Small** 14 (40), 1802053 **2018** ; [8] F. Benyettou et al. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 12, 2735-40, **2011**; [9] S. Richard et al. **ACS Chem. Biol.** 11 (10), 2812-2819 **2016** ; [10] J. Bolley et al. **Nanoscale**, 5, 11478-11489, **2013** ; [11] E. Teston et al. **Chemistry–A European Journal** 21 (20), 7350-7354 **2015** ; [12] T. Maldiney et al. **J. Am. Chem. Soc.** 133, 11810-11815, **2011**



**PhD proposal : *Synthesis of photo-sensitizing nanomaterials with persistent luminescence: a new antitumor photodynamic therapeutic agent***

The nanomaterials group in the LNTS laboratory has a wide range of expertise on the synthesis [1-4] and surface functionalization [5-7] of inorganic nanomaterials for various biomedical applications: vectorization of therapeutic molecules [5,6], nanobiomarkers for in vitro diagnosis [7-9], contrast agents for MRI [3,5,10].

In particular, we elaborated a new synthesis of nanoparticles with persistent luminescence (USPLNPs for Ultra Small Persistent Luminescent Nanoparticles) in the near-infrared window allowing a very sensitive in vivo optical detection avoiding the tissues' autofluorescence. [11] Persistent luminescence is an optical phenomenon in which arousal light is stored by the matrix for a few minutes to be released slowly during thermal activation of the transmitting centers, producing a light emission that can last several hours. [12]

In addition, antitumor photodynamic therapy (PDT) is a treatment technique based on the activation of photosensitizing molecules (Ps) by a focused light of appropriate wavelength. The action of light on the sensitizer will lead to the formation of oxygen singlet  $^1\text{O}_2$ , highly reactive to cellular components and therefore very toxic. This method still has a major drawback: only light-accessible tumoral cells can be treated (red light has only about 1 cm penetration into living tissues).

For this Ph-D thesis, we propose to synthesize a new hybrid therapeutic agent USPNLPs@Ps. Thus Ps will be able to be excited and active thanks to the long term light emission of USPNLPs and directly within the tissue without arousing by a laser.

This therapeutic agent should combine an excellent luminescence intensity with a long decay time and good colloidal stability in a biological environment.

- [1] C. de Montferrand et al. **Small**, 8 (12), 1945–1956, **2012**; [2] I. Milosevic et al. **J. Phys. Chem. C**, 115 (39), 18999–19004, **2011** ; [3] S. Richard et al. **Nanomedicine** 11 (21), 2769-2779 **2016** [4] A. Plan et al. **Chem. Commun.** 55 (28), 4055-4058 **2019** ; [5] S. Richard, **J. Mater. Chem. B** 3 (15), 2939-2942 **2015** ; [6] R. Aufaure **Chemistry–A European Journal** 22 (45), 16022-16027 **2016** ; [7] C. Dubreil **Small** 14 (40), 1802053 **2018** ; [8] F. Benyettou et al. **Phys. Chem. Chem. Phys.**, 12, 2735-40, **2011**; [9] S. Richard et al. **ACS Chem. Biol.** 11 (10), 2812-2819 **2016** ; [10] J. Bolley et al. **Nanoscale**, 5, 11478-11489, **2013** ; [11] E. Teston et al. **Chemistry–A European Journal** 21 (20), 7350-7354 **2015** ; [12] T. Maldiney et al. **J. Am. Chem. Soc.** 133, 11810-11815, **2011**