

Offre de thèse

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS – Directeur : Azzedine Bousseksou – Site web : <https://www.lcc-toulouse.fr>

Equipe F « Alzheimer et amyloïdes : bases moléculaires, thérapie par chélation et détection » dirigée par Dr. C. Hureau

Contact : Charlène Esmieu (charlene.esmieu@lcc-toulouse.fr, 05 61 33 31 43)

Synthèse et évaluations de nouveaux ligands traçables du cuivre pour de la thérapie par chélation dans le contexte de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence dans le monde car cette pathologie reste à ce jour toujours incurable. Entre 2003 et 2012, plus de 200 molécules visant les causes de la maladie et non uniquement ses symptômes ont échoué à différentes étapes des essais cliniques. Dans ce contexte, il est urgent de développer de nouveaux outils d'études pour aider à la conception de candidats-médicaments efficaces.

Bien que les mécanismes sous-jacents à cette pathologie complexe ne soient pas complètement compris, un consensus attribue le développement de la MA à la cascade amyloïde. Ce processus présenté Figure 1 A. repose sur la production d'un peptide appelé β -amyloïde ($A\beta$) et son accumulation conduisant à la formation extracellulaire successive d'oligomères, de fibrilles et de plaques amyloïdes. De tels agrégats déclencheraient divers événements pathologiques liés à la MA.

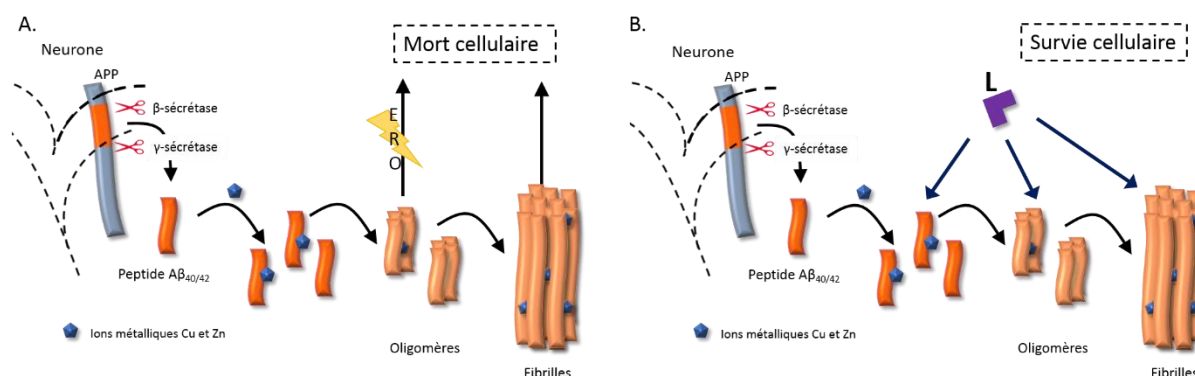


Figure 1 : (A) Représentation schématique de l'hypothèse de la cascade amyloïde et (B) approche thérapeutique par chélation

De plus, une dérégulation de l'homéostasie des ions métalliques, en particulier pour les ions cuivre et zinc, est également liée au processus de la cascade amyloïde. De nombreuses preuves ont associé la forte toxicité du Cu lié à $A\beta$ à sa capacité à favoriser le stress oxydant observé dans la MA via la production catalytique d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) toxiques (*Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry*, 2018, doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2635). Pour ces raisons, le Cu est considéré comme une cible thérapeutique d'intérêt. Le retrait du Cu du complexe Cu- $A\beta$ par des ligands (L) est une approche particulièrement prometteuse car elle combine les avantages d'avoir un impact à la fois sur (i) la production d'ERO et sur (ii) la formation d'agrégats toxiques (*Inorganic Chemistry*, 2019, 58, 20, 13509-13527).

C'est dans ce contexte que s'inscrit le sujet de thèse proposé. **Le travail de la personne recrutée vise à synthétiser des ligands originaux (L), capable de retirer le cuivre de Cu- $A\beta$ et d'arrêter la production d'ERO associée** (Figure 1 B.). Le projet proposé comprend une phase de chimie de synthèse organique afin de préparer les nouveaux ligands, une phase de caractérisation physico-chimique (détermination de l'affinité, de la sélectivité, des potentiels redox par UV-vis, fluorescence, RPE, électrochimie) des complexes métalliques (Cu et Zn) formés à partir de ces ligands, une phase d'étude de la capacité des ligands à extraire le Cu de Cu- $A\beta$ et une phase d'étude de l'atténuation de la production d'ERO par ces ligands. Ces études

seront réalisées *in vitro* (dans des tubes à essais) et sur des lignées cellulaires modèles (*in vivo*). Des études en fonction de l'état d'agrégation du peptide seront également entreprises. L'amélioration de la survie cellulaire en présence de L et de Cu-A β sera étudiée. Le suivi de L sur cellule vivante se fera par microscopie confocale résolue en temps.

Le/la candidat-e devra être une personne motivée, persévérante, désireuse de travailler à l'interface chimie/santé dans un environnement pluridisciplinaire. Un profil de chimiste bio-inorganicien est souhaitable mais pas indispensable, un attrait pour la synthèse organique est indéniablement un plus.

La majorité du travail de thèse sera réalisé au sein du **Laboratoire de Chimie de Coordination** (LCC) de Toulouse, dans l'équipe F. Le travail sera encadré par Christelle Hureau, directrice de l'équipe et Charlène Esmieu, chargée de recherche. Les études sur lignées cellulaires modèles seront réalisées au sein de laboratoire avec lesquels l'équipe F a déjà établi des collaborations (IPBS, Pharmadev).

Le LCC est une Unité Propre du CNRS, créé en 1974 constitué de 15 équipes de recherche et de services administratifs, scientifiques et techniques de grande valeur.

La thématique centrale sur laquelle s'appuie la politique scientifique du laboratoire est : **Synthèse et Réactivité en Chimie de Coordination et en Hétérochimie**

Autour de cette thématique centrale, trois grandes lignes de force précisent les directions de recherche vers les interfaces avec les autres disciplines :

Chimie fine et catalyse à **l'interface avec le génie des procédés** ;

Matériaux moléculaires à **l'interface avec la physique** ;

Chimie bio-inorganique et rôle des métaux en biologie à **l'interface avec la santé et les sciences de la vie**.