

FICHE SUJET DE THESE

Sujet N° (à remplir par l'ED) :	FINANCEMENT : <input type="checkbox"/> Demandé <input checked="" type="checkbox"/> Acquis	Origine du financement : Région Bretagne/ IMT Atlantique
Titre de la thèse : Approche "théranostique" de la maladie d'Alzheimer par des hexapeptides.		3 mots-clés : Alzheimer Protéine Tau Théranostique
Unité/équipe encadrante : Irset, équipe 6, DREAM / Laboratory of Subatomic Physics and Associated Technologies		
Directeurs: Cyrilie Garnier (40%) / Sandrine Huclier (40%) Encadrant Scientifique : Vincent METIVIER (20%)		Tél: 02232 36824 Email : cyrille.garnier@univ-rennes1.fr / sandrine.huclier@subatech.in2p3.fr / Vincent.Metivier@subatech.in2p3.fr
<p><u>Contexte socioéconomique et scientifique (env. 10 lignes) :</u> La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative décrite pour la première fois en 1906 par Aloïs Alzheimer. De nos jours la prévalence de la MA augmente principalement dans les pays développés. D'après les prédictions, le nombre de cas devrait quadrupler d'ici 2050 faisant de la MA un enjeu de santé publique majeur pour un coût de 140 milliards d'€ par an. La MA apparaît majoritairement de façon sporadique dont les causes restent mal connues. La conséquence est que deux protéines, AAP et Tau, acquièrent de nouvelles propriétés structurales conduisant à leur auto-assemblage sous forme de fibres/plaques amyloïdes. APP subit un clivage générant un peptide Aβ s'agrégant sous forme de plaques séniles. Tau s'auto-associe et forme des structures appelées PHF (« paired helical filaments »). Ces structures colonisent le système nerveux central et sont à l'origine de son disfonctionnement. Depuis leur identification, APP et Tau sont considérées comme des cibles privilégiées pour développer des traitements contre la MA. Plus d'un siècle après la découverte de la pathologie et plus de trente ans après l'identification des protéines responsables deux problèmes persistent : i) le diagnostic de la maladie est tardif et n'est définitif que post-mortem et ii) il n'existe toujours aucun traitement efficace.</p>		
<p><u>Hypothèses et questions posées (env. 8 lignes) :</u> La MA se heurte donc à deux problèmes majeurs que sont i) l'impossibilité de poser un diagnostic fiable et précoce qui permettrait une bonne prise en charge des patient et ii) aucun traitement n'a montré la moindre efficacité pour stopper voire réverser l'accumulation des agrégats protéiques au niveau cérébral. Pour pallier à ces absences, nous développons une approche « théranostique » consistant à produire, dans un même outil, des molécules utilisables i) à des fins thérapeutiques dans le traitement contre la MA et ii) en tant que sonde moléculaire pour un diagnostic précoce. Les squelettes de base de ces molécules sont des hexapeptides dont la cible est d'inhiber la formation des PHF de Tau. À partir de 42 hexapeptides proposés et après une sélection sur différents modèles <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i>, une ou deux séquences devraient émergées en tant que peptides « leaders » thérapeutiques. Dans un but de diagnostic, les hexapeptides leaders seront alors couplés à des radiométaux théranostiques innovants pour un suivi par imagerie moléculaire TEP (Tomographie par émission de positron), permettant ainsi un diagnostic précoce, une amélioration du pronostique et la mise en place ultérieure d'une thérapie adaptée à chaque patient.</p>		
<p><u>Grandes étapes de la thèse (env. 12 lignes) :</u> Le projet de thèse s'articule autour de deux grandes étapes. Une première étape conduira à la sélection d'hexapeptides leaders et en la caractérisation de leur fonctionnement vis à vis du processus auto-associatif de la protéine Tau. Une deuxième étape consistera au couplage de ces hexapeptides leaders avec des radionucléides théranostiques émetteurs de positrons pour un suivi par imagerie moléculaire TEP sur petit animal (rat/souris MA). Les hexapeptides sont proposés par une double approche <i>in silico-vitro</i> combinée à une approche décisionnelle. Ces peptides seront présélectionnés en fonction leur caractéristiques biochimiques et leur innocuité en tant que futur médicament. Une fois présélectionnés, ils seront testés seuls ou en tandem sur des modèles d'assemblage <i>in vitro</i>, deux nouveaux modèles sont à mettre au point. Leurs capacités d'inhibitrices, les paramètres d'interaction, et les structures induites seront étudiées. Les candidats seront alors testés sur modèles cellulaire de neuroblastomes et sur poisson zèbre MA. Dans un but de diagnostic, et en collaboration avec Arronax Nantes, les hexapeptides thérapeutiques candidats seront couplés à des radionucléides théranostiques (⁶⁴Cu, ^{43/44}Sc) pour un suivi par imagerie TEP. Ce type d'imagerie est particulièrement bien adapté et a fait ses preuves quant à l'exploration des fonctions cérébrales et des processus neurodégénératifs. Son utilisation dans le cadre de la MA permettra un diagnostic précoce, une amélioration du pronostique et la mise en place d'une thérapie adaptée à chaque patient. Chaque modification effectuée sur les peptides nécessitera une réévaluation <i>in vitro/vivo</i> de leurs capacités inhibitrices sur les PHF de Tau.</p>		
<p><u>Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat (2 lignes) :</u> L'étudiant(e) en thèse devra avoir des notions solides de biochimie/biologie moléculaire et/ou biologie cellulaire. Il/elle s'intéressera aux aspects moléculaires, structuraux et médicaux du projet. Le(la) candidat(e) aura obtenu un Master (ou l'équivalent) au cours duquel il/elle aura effectué un stage de recherche en biochimie, et devra avoir des connaissances en chimie analytique. Une connaissance de la radiochimie sera appréciée. Veuillez joindre à votre candidature, votre CV, votre relevé de notes officiel de Master (1 et 2) et une courte lettre de motivation. Un bon niveau d'anglais est requis.</p>		
<p><u>3 publications relatives au domaine (5 dernières années) :</u> - C. Garnier, F. Briki, B. Nedelec, P. Le Pogamp, A. Dogan, Martin, M. Delpech, F. Bridoux, G. Grateau, J. Doucet, P. Derreumaux, and S. Valleix. VLITL is a major cross-β-sheet signal for fibrinogen Aa-chain frameshift variants. (2017), Blood, 130(25): 2799-2807; - C. Garnier, F. Devred, D. Byrne, R. Puppo, A. Yu. Roman, S. Malesinski, A. V. Golovin, R. Lebrun, N. N. Ninkina, and P. O. Tsvetkov. Zinc binding to RNA recognition motif of TDP-43 induces the formation of amyloid-like aggregates. (2017) Scientific reports, 7(1): 6812; - C. Schirmer, E. Lepvrier, L. Duchesne, O. Decaux, D. Thomas, C. Delamarche, and C. Garnier. Hsp90 directly interacts, <i>in vitro</i>, with amyloid structures and modulates their assembly and disassembly (2016) Biochim. Biophys. Acta General Subjects 1860: 2598-2609; - C. Garnier. Inhibitory Peptides for the Diagnostic and/or Treatment of Tauopathies. 2021, European patent office, EP21211241</p>		
<p><u>Collaborations nationales et internationales:</u> Nationales 1- Dr. Christel Marquette member of the 1292 BIOSanté research unit, DS / IRIG / DRF Commission for Atomic Energy and Renewable Energies of Grenoble and 2- Dr. Johnny Vercouillie (MCU) Inserm U1253, Ibrain team. Internationales 3- Dr. Renata Mikolajczak (Associate Professor) National Center for Nuclear Research, Radioisotope Center POLATOM, Poland 4- Dr. Dana Niculae, Horia Hulubei National Institute for Physics and Nuclear Engineering , Radiopharmaceutical Research Center, Romania 5- Dr. Petr Hermann (Professor) Department of Inorganic Chemistry, Charles University (Universita Karlova), Czech Republic. 6- Tomasz Dziel, Centrum Wysokich Technologii w Świeku Hitec Świerk Sp. Z o.o, Poland.</p>		

