

Titre du projet

Développement de complexes cuivrés comme outils diagnostiques pour la maladie d'Alzheimer.

Laboratoire CB3S, opération de recherche BAD.

Contact : Milena Salerno, milena.salerno@univ-paris13.fr

Contexte scientifique

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative évolutive qui se traduit souvent par des troubles de la mémoire, de la conscience et du comportement. Elle se caractérise par la présence de plaques amyloïdes, accumulations anormales de protéines bêta-amyloïdes entre les neurones cérébraux, et de dégénérescences neurofibrillaires, agrégats anormaux de protéines tau à l'intérieur des neurones.

La tomographie par émission de positons (TEP) des plaques amyloïdes s'avère précieuse dans le cadre d'essais cliniques et constitue un outil diagnostique reconnu. Associée à l'imagerie de la protéine tau, elle permet d'améliorer encore la précision du diagnostic.

Pour l'imagerie TEP des plaques amyloïdes et des agrégats de Tau, les radioisotopes couramment utilisés, comme le ^{11}C ou le ^{18}F , ont une demi-vie brève, ce qui impose la proximité d'un cyclotron pour leur production.

D'autres radioisotopes métalliques, comme le ^{64}Cu , ont une demi-vie plus longue. L'utilisation de ces radioisotopes faciliterait la création de réseaux de production et de distribution, rendant ces radiotraceurs accessibles à distance des sites de synthèse. Cela réduirait les coûts et permettrait d'élargir l'accès à cet examen à davantage de patients.

Bien que divers complexes de cuivre permettant de marquer les plaques amyloïdes aient été décrits, aucun n'a encore obtenu d'approbation clinique pour la TEP. Aucun complexe de cuivre permettant de détecter les agrégats de tau n'a par ailleurs été rapporté dans la littérature.

Dans le contexte des recherches que nous menons, nous avons déjà été capables de synthétiser 5 complexes. Cependant, il est nécessaire d'améliorer les voies de synthèse et de réaliser des essais sur des modèles cellulaires afin d'évaluer la capacité de ces complexes à traverser la membrane plasmique et leur devenir dans les cellules. Par ailleurs, les mesures dans de modèles *in vitro* de la barrière hématoencéphalique doivent être mis au point.

Objectif

L'objectif principal de ce projet est la synthèse de nouveaux complexes de cuivres utilisables en TEP pour la détection des plaques amyloïdes et des agrégats Tau. Ces complexes devront avoir comme caractéristiques principales : (i) une stabilité suffisante afin d'éviter de potentiels problèmes de toxicité liés à la présence de cuivre libre dans l'organisme (ii) la capacité de marquer spécifiquement les plaques amyloïdes et les agrégats tau, (iii) la capacité à traverser la barrière hématoencéphalique (BHE). En effet, cette dernière constitue un obstacle majeur au passage de molécules médicamenteuses ou diagnostiques vers le cerveau.

Profil souhaité

Le ou la candidat(e) doit être titulaire (ou sur le point d'obtenir) d'un M2 dans le domaine de la chimie (chimie organique-chimie organométallique-chimie inorganique) ou pharmacie et motivé pour travailler sur un sujet de recherche aux interfaces entre la chimie, la santé et le développement de nouvelles molécules à visée diagnostique ou thérapeutique. Le candidat devra également avoir l'envie de s'impliquer dans la partie concernant les études au niveau biologique. Pour les candidats hors région parisienne, il existe un nombre important de résidences universitaires à proximité et à l'intérieur du campus.