

Offre de thèse

Laboratoire de Chimie de Coordination du CNRS – Directrice : **Pr. Isabelle Malfant** – Site web : <https://www.lcc-toulouse.fr>

Equipe F « Alzheimer, Amyloids and BioInorganic Chemistry » dirigée par Dr. C. Hureau

Contact : Charlène Esmieu (charlene.esmieu@lcc-toulouse.fr, 05 61 33 31 20)

Date du début de la thèse : 1^{er} Juillet 2026

Financement 36 mois : Fondation vaincre Alzheimer

Veuillez joindre à votre candidature un bref CV résumant votre parcours comprenant deux références, une lettre de motivation ainsi que les derniers bulletins notes.

Évaluation sur lignées cellulaires de nouveaux ligands traçables du cuivre dans une approche thérapeutique de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la principale cause de démence dans le monde. 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 repose sur la production d'un peptide appelé β -amyloïde (A β) et son accumulation conduisant à la formation extracellulaire successive d'oligomères, de fibrilles et de plaques amyloïdes. De tels agrégats déclenchaient divers événements pathologiques liés à la MA.

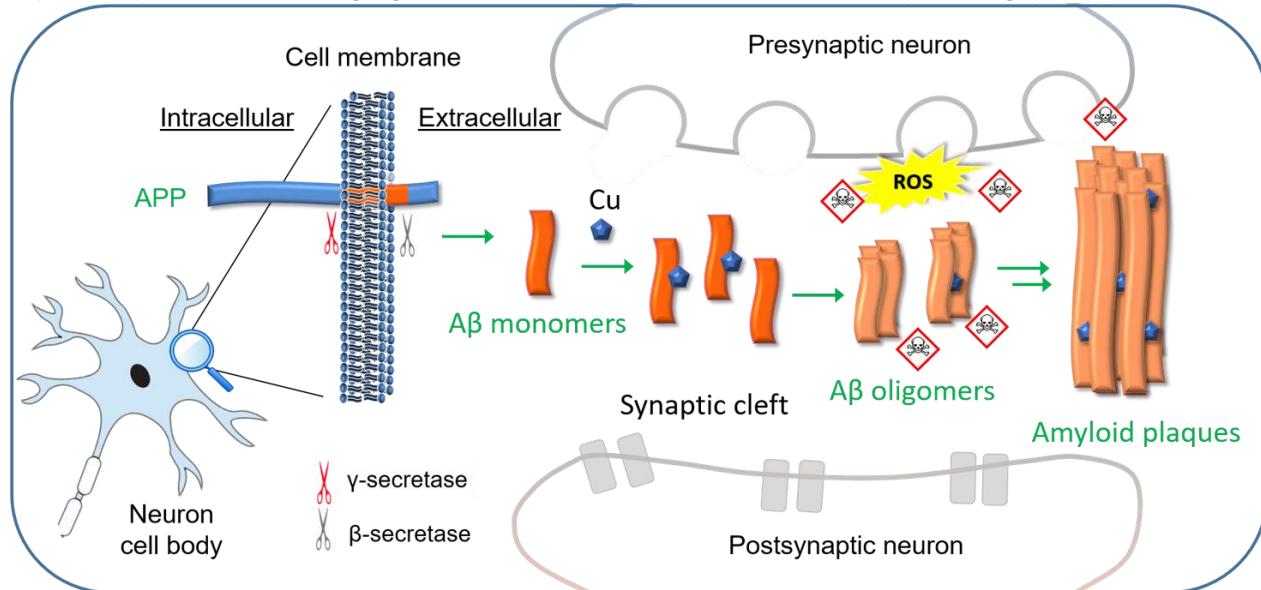


Figure 1 : Représentation schématique de l'hypothèse de la cascade amyloïde illustrant l'implication des ions cuivre.

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 β à sa capacité à favoriser le stress oxydant observé dans la MA via la production catalytique d'espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS) 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 β 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 (ROS), sur (ii) la formation d'agrégats toxiques (*Inorganic Chemistry*, 2019, 58, 20, 13509-13527) et sur (iii) l'homéostasie du cuivre.

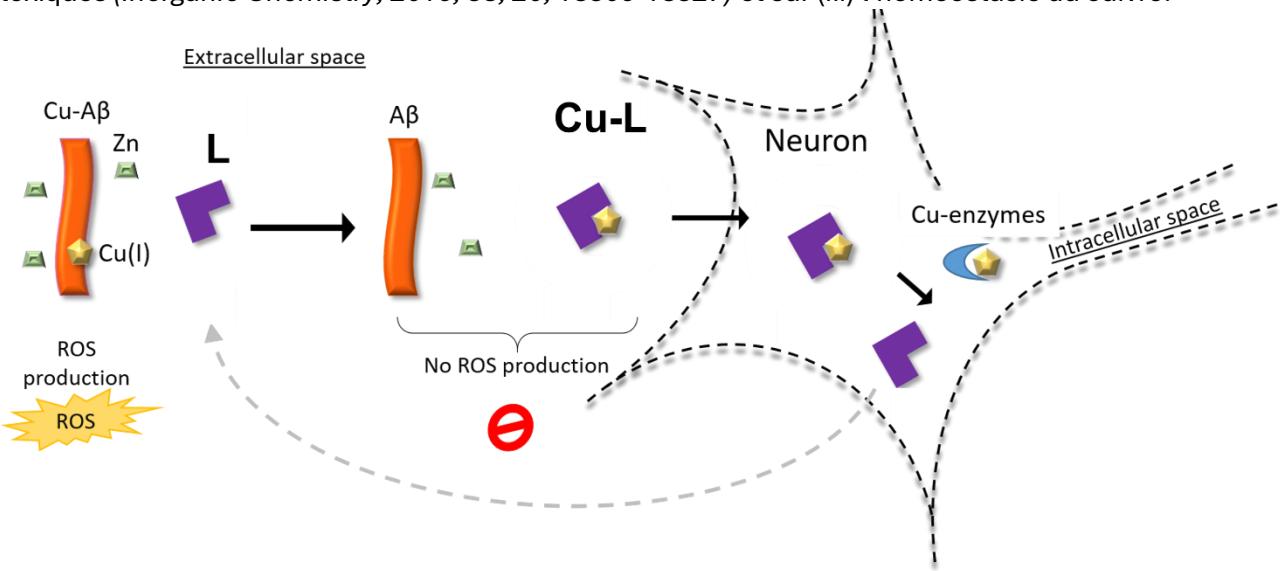


Figure 2 : Représentation schématique de l'effet thérapeutique de L

C'est dans ce contexte que s'inscrit le sujet de thèse proposé. **Le travail de la personne recrutée vise à tester des ligands originaux synthétisés (L) au LCC (*Inorganic Chemistry*, 2024, 63, 2340-2351), capable de retirer le cuivre de Cu-A β et d'arrêter la production d'ERO associée (ROS, Figure 2).** Ces études seront réalisées *in vitro* (dans des tubes à essais) et sur des lignées cellulaires modèles (*in vivo*). Les expériences porteront sur des cellules en culture pour analyser la manière dont L pénètre dans les cellules, modifie la distribution du Cu, et influence la viabilité cellulaire et les marqueurs d'inflammation. L'amélioration de la survie cellulaire en présence de L et de Cu-A β sera étudiée par différentes techniques. Le suivi de L sur cellule vivante se fera par microscopie confocale résolue en temps.

Le(la) candidat(e) doit être une personne motivée, persévérente, désireuse de travailler à l'interface chimie/santé dans un environnement pluridisciplinaire. Le(la) candidat(e) devra être titulaire d'un master 2 (ou équivalent) en biologie cellulaire/moléculaire, biochimie, pharmacologie ou disciplines apparentées.

Un intérêt marqué pour la chimie thérapeutique et l'interface chimie-biologie est essentiel.

Le travail de thèse sera réalisé entre le Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC) de Toulouse, et l'Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives à Strasbourg dans l'équipe du Dr. Nicolas Vitale. A Toulouse Le travail de thèse sera encadré par les Dres Charlène Esmieu chargée de recherche et Christelle Hureau directrice de l'équipe.