

« *Laboratoire de Chimie de Coordination* » CNRS – Director : **Azzedine Bousseksou** –website : <https://www.lcc-toulouse.fr>

Team F « *Alzheimer and amyloids: molecular basis, chelation therapy and detection* » team leader: Dr. C. Hureau

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

Synthesis and evaluation of new copper ligands for the therapy by chelation in the context of Alzheimer disease

Alzheimer's disease (AD) is the most common neurodegenerative disease and the major cause of dementia throughout the world. This pathology is still incurable since no therapies have so far reach the objective to prevent or even stop its progression. Between 2003 and 2012 more than 200 molecules failed in various stage of clinical trials. In that context, there is a pressing need to develop new therapeutic tools and strategies to help the design of efficient drug candidates.

Although the mechanisms underlying this complex pathology are not yet fully understood, a broad consensus attributes the early development of AD to the amyloid cascade shown in Figure 1A. This process relies on the disturbed equilibrium between the production of a peptide called amyloid- β ($A\beta$) and its degradation by proteases leading to the extracellular formation of amyloid plaques, a distinctive post-mortem marker of the disease.

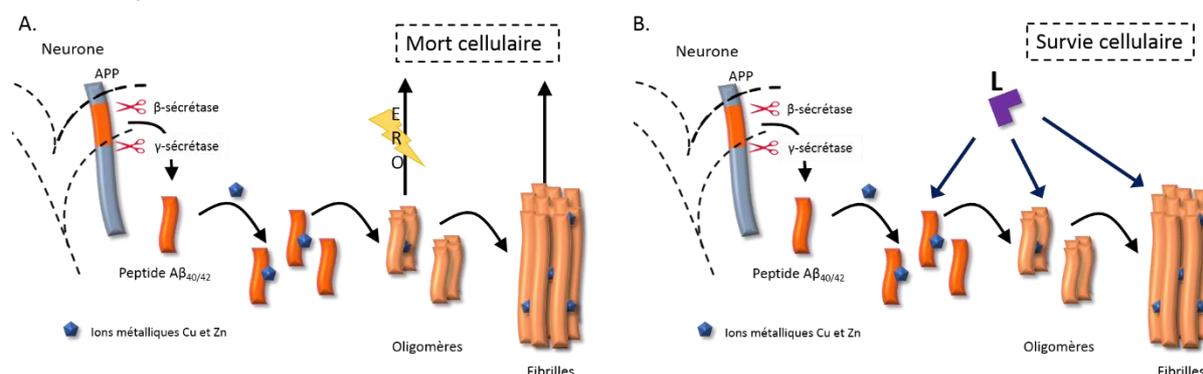


Figure 1 : (A) Schematic representation of the amyloid cascade hypothesis and (B) therapeutic approach by chelation

Moreover, a dysregulation of metal ions, particularly Cu and Zn, is also linked to the amyloid cascade process. Strong evidences have associated the high toxicity of Cu-containing aggregates to their ability to promote the oxidative stress observed in AD *via* the catalytic production of toxic reactive oxygen species (ROS, *Encyclopedia of Inorganic and Bioinorganic Chemistry, 2018, doi.org/10.1002/9781119951438.eibc2635*). Development of new therapeutic tools and approaches focusing on the molecular mechanisms responsible for the progression of AD is an appealing concept. For the reasons given above, Cu is considered as the therapeutic target. Its removal from $A\beta$ with ligands (L) is a particularly promising approach since it combines the advantages to have an impact on both (i) ROS production and (ii) formation of toxic $A\beta$ aggregates, but it is still in its infancy and requires basic research (*Inorganic Chemistry, 2019, 58, 20, 13509-13527*).

The present work aim at synthetizing and studying new ligands (L) able to extract copper from Cu- $A\beta$ and to stop the associated ROS production (Figure 1 B.). This project includes the synthesis of the ligand, the characterization (UV-vis, fluorescence, EPR, electrochemistry) of the metallic complexes formed upon metalation of L, the study of the ability of L to extract Cu from Cu- $A\beta$ and the ability of L to prevent ROS formation. The ROS studies will be carried out *in vitro* (in test tubes) and on model cell lines (*in vivo*). Studies depending on the state of aggregation of the peptide will also be undertaken. The improvement of cell survival in the presence of L and Cu- $A\beta$ will be studied. The monitoring of L on a living cell will be done by confocal microscopy resolved in time.



Ph.D position



The candidate should be a motivated and perseverant person, willing to work on the interface chemistry / health in a multidisciplinary environment. The candidates should have a background in both organic and inorganic synthesis, as well as in spectroscopic techniques.

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.

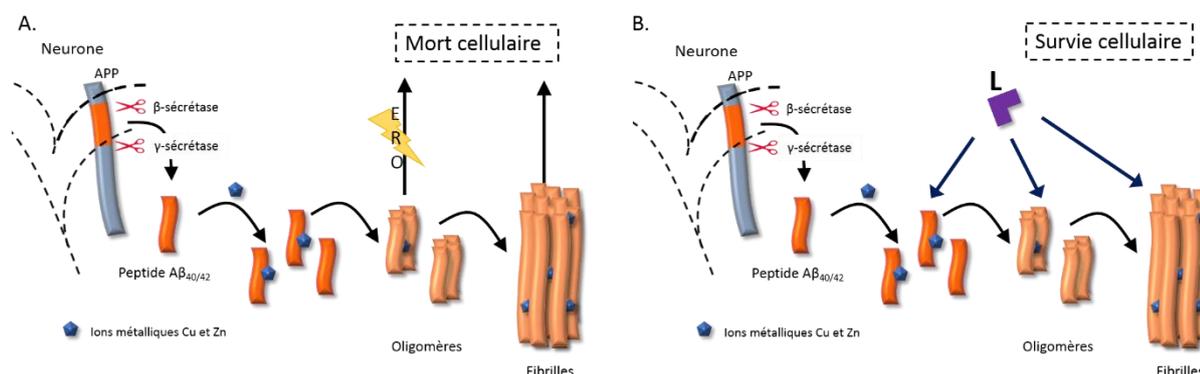


Figure 1 : (A) Représentation schématique de l'hypothèse de la cascade amyloïde et (B) approche thérapeutique par chélation

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**.