

## Titre du projet

### Détection du peptide amyloïde avec des complexes métalliques

#### Encadrants

Milena Salerno (Directrice de thèse) : [milena.salerno@univ-paris13.fr](mailto:milena.salerno@univ-paris13.fr)

Alban Moyeux (Co-encadrant) : [alban.moyeux@univ-paris13.fr](mailto:alban.moyeux@univ-paris13.fr)

#### Contexte scientifique

La détection par tomographie par émission de positrons (TEP) des plaques amyloïdes, est une des méthodes utilisées pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Cette détection a une valeur prédictive positive modérée, tous les patients avec des plaques amyloïdes n'ayant pas la maladie. Cependant, sa valeur prédictive négative est élevée, un examen d'imagerie amyloïde négatif, montrant l'inexistence de cette maladie.

Différents radiotraceurs, capables de détecter le peptide amyloïde et utilisables en TEP, ont été développés à partir des colorants histologiques classiques comme le Rouge Congo, les thioflavines S ou T, des benzoxazoles et des stilbènes. Parmi eux on peut citer le Pittsburgh compound B (PiB), le Flutemetamol, le Florbetapir ou le Florbetaben.

La plupart des radiotraceurs développés, comme le  $^{11}\text{C}$ -PiB, utilisent comme isotope radioactif le  $^{11}\text{C}$ . Cependant, la demi-vie de cet isotope est seulement de 20 minutes, ce qui demande une production dans un cyclotron à proximité du lieu de l'examen. Afin de diminuer la dépendance concernant la présence d'un cyclotron très proche du lieu d'examen, plusieurs radiotraceurs marqués au  $^{18}\text{F}$  ont été développés. Le temps de demi-vie de cet isotope (110 min) augmente la disponibilité du radiotraceur pour les centres d'imagerie mais reste néanmoins faible.  $^{18}\text{F}$ -florbetapir a été le premier radiotraceur approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicines Agency) pour son utilisation clinique.

Deux des radionucléides du cuivre, le  $^{60}\text{Cu}$  et le  $^{62}\text{Cu}$ , ont un temps de demi-vie de 20 minutes. Par contre, le  $^{61}\text{Cu}$  et  $^{64}\text{Cu}$  ont des temps de demi-vie de 3,4 heures et 12,7 heures respectivement. Ces radionucléides peuvent être produits facilement dans un cyclotron.

Un ligand compatible avec une application en imagerie et capable de complexer rapidement le cuivre serait ainsi capable de produire toute une gamme de radiotraceurs avec des temps de demi-vie différents. Lorsque des isotopes radioactifs particuliers sont utilisés, comme dans le cas de la TEP, l'utilisation du cuivre permet l'ajustement du temps de demi-vie à l'expérience clinique. Par ailleurs, le développement de radiotraceurs marqués au  $^{64}\text{Cu}$ , capables de reconnaître les plaques amyloïdes, pourrait permettre de réduire le coût de production des radiotraceurs et augmenter le nombre d'utilisateurs dans les différents centres d'imagerie.

#### Objectif

Dans le cadre de la détection précoce de la maladie d'Alzheimer, par imagerie du peptide  $\beta$ - amyloïde ( $\text{A}\beta$ ) ou des plaques amyloïdes, le but de notre projet est la conception de nouvelles molécules pour le développement de radiotraceurs marqués au cuivre.

Ici, il s'agit donc de la synthèse de nouveaux complexes de cuivre (II), de faible poids moléculaire, capables de pénétrer dans le cerveau par diffusion simple à travers la barrière hématoencéphalique (BHE) et de reconnaître spécifiquement le peptide  $\text{A}\beta$ .

#### Profil souhaité

Le candidat doit être titulaire (ou sur le point d'obtenir) d'un M2 dans le domaine de la chimie (chimie organique-chimie organométallique-chimie inorganique) 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 cellulaire. Pour les candidats hors région parisienne, il existe un nombre important de résidences universitaires à proximité et à l'intérieur du campus.