

# Approche "théranostique" de la maladie d'Alzheimer par des hexapeptides

## "Theranostic" approach to Alzheimer's disease using hexapeptides

Laboratoires : IRSET (Université de Rennes 1) & SUBATECH (Nantes Université)

Starting date: october 2022

Funding: 50 % Région Bretagne / 50 % IMTA

### Supervisor:

Cyrille garnier - IRSET - Dream - Université de Rennes 1 - [cyrille.garnier@univ-rennes1.fr](mailto:cyrille.garnier@univ-rennes1.fr) (40 %)

### Co-Supervisor:

Sandrine Huclier - Laboratoire Subatech - [sandrine.huclier@subatech.in2p3.fr](mailto:sandrine.huclier@subatech.in2p3.fr) (40%)

### Scientific tutor:

Vincent Métivier - Laboratoire Subatech - [vincent.metivier@subatech.in2p3.fr](mailto:vincent.metivier@subatech.in2p3.fr) (20%)

Mots clés : Alzheimer ; Protéine Tau ; Théranostique

### Contexte socio-économique et scientifique :

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 apparait majoritairement de façon sporadique dont les causes restent mal connues. La conséquence est que deux protéines, APP 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 A $\beta$  s'agrégeant 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 dysfonctionnement. 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.

### Hypothèses et questions posées :

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 patients et ii) aucun traitement n'a montré la moindre efficacité pour stopper voire inverser 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 in vitro et in vivo, une ou deux séquences devraient émerger 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 pronostic et la mise en place ultérieure d'une thérapie adaptée à chaque patient.

### Grandes étapes de la thèse :

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 *in silico-vitro* 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 *in vitro*, 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 ( $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{43/44}\text{Sc}$ ) 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 *in vitro/vivo* de leurs capacités inhibitrices sur les PHF de Tau.

### Compétences scientifiques et techniques requises par le candidat :

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 serait 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.

Keywords: Alzheimer; Tau protein; Theranostic

### **Context / Expected social and economic impact and outcomes of the PhD:**

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease that was first described in 1906 by Alois Alzheimer. Today the prevalence of Alzheimer's disease is increasing mainly in developed countries. According to predictions, the number of cases is expected to quadruple by 2050, making Alzheimer's disease a major public health issue at a cost of € 140 billion per year. Most Alzheimer's disease appears sporadically, the causes remain poorly understood. The consequence is that two proteins, APP and Tau, acquire new structural properties leading to their self-assembly in the form of amyloid fibers / plaques. APP undergoes cleavage generating an A $\beta$  peptide aggregating as senile plaques. Tau self-associates and forms structures called PHF for "paired helical filaments". These structures colonize the central nervous system and are the cause of its dysfunction. Since their identification, APP and Tau have been considered prime targets for developing treatments against Alzheimer's disease. More than a century after the discovery of the pathology and more than thirty years after the identification of the responsible proteins two problems persist: i) the diagnosis of the disease is late and is not definitive until post-mortem and ii) it is not there is still no effective treatment.

### **Scientific goals, position with regard to the state of the art, originality, continuity with previous works (if any, indicate new goals) or new subject**

AD therefore comes up against two major problems: i) the impossibility of making a reliable and early diagnosis allowing good patient management and ii) no treatment has shown at least effectiveness in stopping or even reversing the accumulation of protein aggregates in the brain. To overcome these shortcomings, we are developing a "theranostic" approach consisting in producing, in the same tool, molecules which can be used i) for therapeutic purposes in the treatment against AD and ii) as a molecular probe for early diagnosis. The basic skeleton of these molecules are hexapeptides whose target is to inhibit the formation of Tau PHFs. From 42 proposed hexapeptides and after selection on different *in vitro* and *in vivo* models, one or two sequences should emerge as therapeutic "leader"

peptides. For diagnostic purposes, these leader hexapeptides will then be coupled to innovative theranostic radiometals for monitoring the disease by PET molecular imaging (positron emission tomography) and thus allowing early diagnosis, improved prognosis and implementation of therapy adapted to each patient.

The PhD project is structured around two main steps. A first step will lead to the selection of leader hexapeptides and to the characterization of their effect on Tau protein self-associative process. A second step will consist in the coupling of these leader hexapeptides with chelating nanoparticles of radionuclides of interest for PET molecular imaging on small animals (rat/mouse MA). Hexapeptides are chosen by a dual in silico-vitro approach combined with a decision-making approach. These peptides will be preselected based on their biochemical characteristics and their safety as a future drug. Once preselected, they will be tested alone or in tandem on in vitro assembly models, two new models are to be developed. Peptides inhibitory capacities, interaction parameters, and induced structures will be studied. The candidates will then be tested on cell models of neuroblastomas and on zebrafish. For diagnostic purposes, and in collaboration with Arronax, candidate therapeutic hexapeptides will be coupled to innovative theranostic chelating radionuclides of interest ( $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{43/44}\text{Sc}$ ) for monitoring by PET. This type of imaging is particularly well suited and has proven its effectiveness in the exploration of brain functions and neurodegenerative diseases. Its use in AD will allow early diagnosis, improved prognosis and the implementation of therapy adapted to each patient. Each modification made on peptides will require will require an in vitro/vivo reassessment of their inhibitory effect on Tau PHF.

**Required skills for the applicant, scientific relevance of the advisors with regard to the topic, complementarity if relevant**

The PhD student should have a solid understanding of biochemistry / molecular biology and / or cell biology. S/He will be interested in the molecular, structural and medical aspects of the project. The candidate will have obtained a Master's degree (or equivalent) during which he/she will have completed a research internship in biochemistry, and must have knowledge in analytical chemistry. Knowledge of radiochemistry would be appreciated. Please attach your application, your CV, official Master's transcript and a short cover letter. A good level of English is required.