

Avis de Soutenance

Madame Elisa CHENAF

Soutiendra à huis clos ses travaux de thèse intitulés

Conception d'agents d'imagerie 18F-TEP et de dégradeurs de protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives : application à la maladie d'Alzheimer et de Parkinson

dirigés par Monsieur Frédéric BURON et Monsieur Sylvain ROUTIER

Ecole doctorale : Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV

Unité de recherche : ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique

Soutenance prévue le **jeudi 29 janvier 2026** à 09h00

Lieu : C.N.R.S Orléans 3 avenue de la Recherche Scientifique 45100 Orléans,

Salle : Charles Sadron

Composition du jury proposé

M. Frédéric BURON	Université d'Orléans	Directeur de thèse
M. Ludovic JEAN	Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Valérie THIÉRY	Université de la Rochelle	Rapporteuse
Mme Christine BAUDEQUIN	Université de Rouen	Examinatrice
M. Nicolas LEBÈGUE	Université de Lille	Examineur
M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Co-directeur de thèse
M. Hervé BOUTIN	Université de Tours	Invité
M. Johnny VERCOUILLIE	Université de Tours	Invité

Mots-clés : Chimie médicinale, Radiomarquage, Chimie hétérocycliques, Fluor, maladies neurodégénératives, dégradeurs ciblés de protéine

Résumé :

C Les maladies neurodégénératives représentent aujourd'hui une problématique majeure pour les systèmes de santé avec une prévalence en augmentation constante due au vieillissement de la population. Parmi ces maladies neurologiques, les maladies d'Alzheimer et de Parkinson constituent les formes les plus répandues. La compréhension de ces maladies reste encore limitée et les traitements disponibles visent principalement à réduire les symptômes des patients. Le développement de nouveaux outils diagnostiques et thérapeutiques destiné à améliorer la prise en charge des patients est aujourd'hui indispensable pour répondre aux besoins croissants liés aux maladies neurodégénératives. La tomographie par émission de positons (TEP) est une technique d'imagerie non invasive permettant d'étudier avec précision les mécanismes biologiques des organes comme le cerveau. L'objectif premier de ces travaux a été de développer des radiotraceurs fluorés en vue d'une application diagnostique pour les maladies neurodégénératives. Dans la maladie d'Alzheimer, l'altération précoce de l'expression des récepteurs nicotiniques $\alpha 7$ de l'acétylcholine ($\alpha 7$ -nAChR) en fait un biomarqueur particulièrement intéressant. Plusieurs dérivés fluorés, inspirés du [18F]-ASEM, ont été synthétisés et testés. L'un des composés s'est révélé particulièrement prometteur et son précurseur au radiomarquage a pu être conçu. L'agrégation de l' α -synucléine en corps de Lewy constitue une altération majeure dans la maladie de Parkinson et plus largement des synucléinopathies. L'étude de ligands issus de la littérature associés aux composés de référence développés au laboratoire a permis la conception d'une première série de ligands fluorés. Ce travail a aussi été étendu à un autre noyau bicyclique de type [5-5], le thiénoypyrrrole. Son utilisation a nécessité la conception de nouvelles stratégies de fonctionnalisation, dont des couplages de Sonogashira et de Suzuki-Miyaura. Enfin, les ligands de référence ont également été utilisés pour la conception de dégradeurs ciblés destinés à favoriser l'élimination des agrégats d' α -synucléine.