



Avis de Soutenance

Madame Saida MAJDOUB

Chimie

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Visualisation de l'amylin avec des sondes métalliques pour une imagerie du diabète

dirigés par Madame Eva JAKAB TOTH

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

Unité de recherche : CBM - Centre de Biophysique Moléculaire

Soutenance prévue le vendredi 18 septembre 2020 à 9h00

Lieu : 3 rue de la recherche Scientifique 45100 Orléans

Salle : Amphithéâtre Charles Sadron

Composition du jury proposé

Mme Eva JAKAB TOTH	CNRS Orléans	Directrice de thèse
Mme Angélique SOUR	CNRS Strasbourg	Rapportrice
M. Olivier SENEQUE	CNRS Grenoble	Rapporteur
M. Jean-François MORFIN	CNRS Orléans	Co-encadrant de thèse
Mme Christelle HUREAU	CNRS Toulouse	Examinatrice
M. Sylvain ROUTIER	Université d'Orléans	Examinateur

Mots-clés : imagerie IRM, Agents de contrast, diabète Type II, Amyloïde, SPR, DC

Résumé :

Le diabète est l'une des causes majeures de décès dans le monde ; 422 millions d'individus en souffrent dont 90% sont atteints de diabète de type II. Cette pathologie est caractérisée par la formation d'agrégats toxiques d'un peptide amyloïde : l'amyline. Durant cette dernière décennie, plusieurs sondes d'imagerie ont été développées pour la détection des peptides amyloïdes, en particulier, les agrégats AB1-40 et AB1-42 dans le cas de la maladie d'Alzheimer. Ces sondes ont été principalement destinées aux techniques nucléaires (TEMP, TEP). Peu sont les sondes qui sont destinées pour l'IRM. Cette thèse focalise sur le développement et la caractérisation de nouveaux agents de contraste pour la détection de l'amyline et de l'AB1-40 au niveau du pancréas afin de comprendre les mécanismes régissant la le diabète de type II. Ces agents consistent en un complexe de gadolinium couplé à un espaceur, et une ou deux unités de ciblage contenant un dérivé de PiB (Pittsburgh compound B). Nous avons cherché à optimiser l'affinité de nos sondes envers les agrégats de peptides amyloïdes (amyline et AB1-40) en modulant principalement la longueur de l'espaceur, mais aussi en faisant varier le nombre d'unités ciblantes. Nous avons ainsi caractérisé leur lipophilie, mis en évidence les différents états d'agrégation des sondes dans ces études et l'importance de ce paramètre lors de la détermination leur affinité envers les peptides amyloïdes. Enfin nous avons étudié l'influence de nos sondes sur le processus d'agrégation des peptides amyloïdes. Nous avons grandement augmenté l'affinité par l'allongement du linker et noté une certaine sélectivité vis-à-vis de l'amyline avec deux unités ciblantes. La biodistribution in vivo chez des souris saines a donné des résultats encourageants et prometteurs.

