

## PROPOSITION DE SUJET DE THÈSE

**Laboratoire** : Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne (ICB)

**Titre de la thèse** : Simulations numériques de la protéine désordonnée Tau pathologique et de ses intercalons avec de nouvelles molécules thérapeutiques

**Direction de la thèse**

- Patrick Senet, [patrick.senet@ube.fr](mailto:patrick.senet@ube.fr)

**Descriptif du sujet** (enjeux scientifiques, applicatifs, sociétaux...)

La maladie d'Alzheimer (MA) est un trouble neurodégénératif multifacette et la principale cause de démence chez les personnes âgées, avec des projections de 115 millions de cas d'ici 2050. Cette augmentation vertigineuse souligne l'urgence de développer des stratégies thérapeutiques innovantes, car aucune solution pharmaceutique définitive n'a été trouvée au cours des 25 dernières années, malgré plusieurs traitements approuvés par la FDA. Plusieurs études suggèrent que la protéine Tau joue un rôle crucial dans la pathogenèse de la MA. Ce projet contribue au développement de nouvelles voies thérapeutiques. Le candidat développera des méthodes de simulations et de caractérisation originales de la protéine Tau basées sur la dynamique moléculaire, la théorie des graphes et la physique statistique. Il s'agira de caractériser la protéine Tau dans les états natif et pathologique et son interaction avec de nouvelles molécules thérapeutiques. Le défi est théorique et computationnel, la protéine Tau possède un état natif désordonné.

La thèse s'inscrit dans un projet plus vaste combinant les méthodes *in silico* (cette thèse, Prof. Patrick Senet, ICB) à la synthèse de nouvelles molécules thérapeutiques et tests *in vitro* (Prof. Lhassane Ismaili, INSERM, Besançon) et à la synthèse et caractérisation expérimentale de la protéine Tau (Prof. Fabrice Neiers (ICB)).

## PROPOSITION DE SUJET DE THÈSE

**Laboratoire** : Laboratoire Interdisciplinaire Carnot de Bourgogne (ICB)

**Titre de la thèse** : Numerical Simulations of the Pathological Disordered Tau Protein and Its Interactions with Novel Therapeutic Molecules

**Direction de la thèse**

- Patrick Senet, [patrick.senet@ube.fr](mailto:patrick.senet@ube.fr)

**Descriptif du sujet** (*enjeux scientifiques, applicatifs, sociétaux...*)

Alzheimer's disease (AD) is a multifaceted neurodegenerative disorder and the leading cause of dementia in the elderly, with projections estimating 115 million cases by 2050. This dramatic increase highlights the urgent need to develop innovative therapeutic strategies, as no definitive pharmaceutical solution has been found in the past 25 years, despite several FDA-approved treatments. Several studies suggest that the Tau protein plays a crucial role in the pathogenesis of AD. This project contributes to the development of new therapeutic approaches. The candidate will develop original simulation and characterization methods for the Tau protein based on molecular dynamics, graph theory, and statistical physics. The goal is to characterize the Tau protein in its native and pathological states and to study its interaction with novel therapeutic molecules. The challenge is both theoretical and computational, as the native state of Tau is intrinsically disordered.

This PhD project is part of a broader initiative combining in silico methods (this thesis, Prof. Patrick Senet, ICB) with Prof. Lhassane Ismaili, INSERM, Besançon Prof. Y, INSERM, Besançon) and the synthesis and experimental characterization of the Tau protein (Prof. Fabrice Neiers (ICB)).