

Azoswitchs hétéroaromatiques photochromiques pour la modulation optique du canal TRPA1

Spécialité : Chimie Biologie (École doctorale Chimie et Sciences du Vivant, Université Grenoble Alpes)

Financement de la thèse : Projet EUR CBS (financement d'ores et déjà acquis)

Unités de recherche : Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM) / Grenoble Institut des Neurosciences (GIN)

Encadrement de la thèse : Dr Romain Haudecoeur, Prof. Mireille Albrieux

Début de la thèse : 1 octobre 2025

Mots clés : Photopharmacologie, Photoswitch, Canal TRPA1, Maladie d'Alzheimer, Azobenzène

Obtenir un contrôle spatiotemporel précis des composés bioactifs reste un défi fondamental en pharmacologie, en particulier pour des cibles nécessitant une spécificité temporelle et spatiale élevée, comme les canaux ioniques. La photopharmacologie, un domaine émergent, propose une approche ambitieuse pour surmonter cette limitation en utilisant des photoswitchs moléculaires [1]. Ces composés permettent une modulation réversible et induite par la lumière de l'activité des médicaments, offrant ainsi un contrôle précis des effets thérapeutiques, restreints à des localisations et des temporalités spécifiques. Le projet proposé vise à développer des ligands photoswitchables innovants pour le canal Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1), un acteur clé de la nociception [2] et de l'hyperexcitabilité précoce des astrocytes dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer [3]. TRPA1 est également impliqué dans certains syndromes respiratoires, en faisant ainsi une cible thérapeutique potentielle. Bien que plusieurs modulateurs de TRPA1 aient été étudiés, la nécessité de disposer d'outils plus précis pour valider son rôle et son potentiel thérapeutique demeure. Les photoswitchs conventionnels, majoritairement basés sur des structures de type azobenzène [4], présentent des inconvénients significatifs, notamment leur activation par la lumière UV, qui limite leur pénétration tissulaire et présente des risques de phototoxicité. Pour surmonter ces défis, nous proposons d'exploiter des dérivés de phénylazothiazole comme nouveaux photoswitchs. Ces composés permettent une isomérisation réversible sous lumière visible, offrant ainsi une meilleure pénétration tissulaire et une compatibilité physiologique accrue [5,6]. De plus, ces molécules présentent une stabilité thermique supérieure, les rendant particulièrement adaptées aux environnements biologiques. Notre approche repose sur la modification de modulateurs existants de TRPA1 via des stratégies d'azologisation afin de concevoir des ligands capables d'alterner entre des états actifs et inactifs sous irradiation lumineuse. Ces ligands seront testés pour leur activité isomère-spécifique à l'aide d'évaluations en électrophysiologie (patch-clamp) sur cellules et de modèles *ex vivo* sur tranches de cerveau. En permettant un contrôle photophysique de TRPA1 à l'échelle de la nanoseconde sous lumière visible, ce projet vise à élargir le champ d'application de la photopharmacologie et à ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques ciblant les canaux TRP. Le·la doctorant·e sera le·la principal·e contributeur·rice de ce projet multidisciplinaire, en collaboration étroite entre les laboratoires DPM et GIN.

Achieving precise spatiotemporal control over bioactive compounds remains a fundamental challenge in pharmacology, especially for targets requiring high temporal and spatial specificity, such as ion channels. Photopharmacology, an emerging field, provides a groundbreaking approach to overcoming this limitation by employing molecular photoswitches [1]. These compounds enable reversible, light-induced modulation of drug activity, allowing precise control over therapeutic effects confined to specific locations and timeframes. The proposed project aims to develop innovative photoswitchable ligands for the Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1) channel, a key player in nociception [2] and early astrocyte hyperexcitability in Alzheimer's disease pathogenesis [3].

TRPA1 is also implicated in respiratory syndromes, making it a potential therapeutic target. While several TRPA1 modulators have been explored, the need for more precise tools to validate its role and therapeutic potential persists. Conventional photoswitches, predominantly based on azobenzene scaffolds [4], face significant drawbacks, including the reliance on UV light, which poses risks due to low tissue penetration and potential phototoxicity. To address these challenges, we propose to leverage phenylazothiazole derivatives as innovative photoswitchable scaffolds. These compounds enable reversible isomerization under visible light, offering deeper tissue penetration and physiological compatibility [5,6]. Additionally, these molecules exhibit higher thermal stability, making them well-suited for biological environments. The approach involves modifying existing TRPA1 inhibitors using azologization strategies to develop ligands capable of toggling between active and inactive states under light irradiation. These ligands will undergo testing for isomer-specific activity in cell-based patch-clamp assays and ex vivo brain slice models. By enabling nanosecond-scale photocontrol of TRPA1 using visible light, the project aims to expand the scope of photopharmacology and pave the way for advanced therapeutic interventions targeting TRP channels. The PhD candidate will be the primary contributor in this multidisciplinary project, working collaboratively across rotations in the DPM and GIN laboratories.

[1] W. A. Velema, W. Szymanski, B. L. Feringa. Photopharmacology: beyond proof of principle. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2178–2191.

[2] D. Souza Monteiro de Araujo, R. Nassini, P. Geppetti, F. De Logu. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opin. Ther. Targets* **2020**, *24*, 997–1008.

[3] A. Paumier, S. Boisseau, M. Jacquier-Sarlin, K. Pernet-Gallay, A. Buisson, M. Albrieux. Astrocyte–neuron interplay is critical for Alzheimer’s disease pathogenesis and is rescued by TRPA1 channel blockade. *Brain* **2022**, *145*, 388–405.

[4] M. J. Fuchter. On the promise of photopharmacology using photoswitches: a medicinal chemist’s perspective. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 11436–11447.

[5] K. Matsuo, S. Thayyil, M. Kawaguchi, H. Nakagawa, N. Tamaoki. A visible light-controllable Rho kinase inhibitor based on a photochromic phenylazothiazole. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 12500–12503.

[6] R. Lin, P. K. Hashim, S. Sahu, A. S. Amrutha, N. M. Cheruthu, S. Thazhathethil, K. Takahashi, T. Nakamura, T. Kikukawa, N. Tamaoki. Phenylazothiazoles as visible-light photoswitches. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 9072–9080.

Encadrement, conditions matérielles, valorisation : Les modalités d’encadrement et de suivi de thèse sont disponibles sur le site de l’ED : <https://edcsv.univ-grenoble-alpes.fr/la-these/comitede-suivi-individuel-csi/>. L’avancement des recherches sera suivi par l’organisation de réunions hebdomadaires et de présentations régulières devant les membres des deux équipes de recherche. À plusieurs moments clés de la thèse, des réunions incluant l’ensemble des personnes impliquées des deux équipes seront organisées. Au DPM, le·la doctorant·e aura accès à tout l’équipement nécessaire pour la synthèse chimique et la caractérisation chimique (RMN, MS, HPLC), photophysique (spectrophotométrie UV-visible, systèmes d’irradiation à longueurs d’onde multiples) et biochimique (lecteur de microplaque, fluorimétrie, colorimétrie) des molécules produites dans le cadre du projet. Au GIN, le·la doctorant·e aura accès à tout le matériel pour réaliser les cultures de cellules et les expériences d’électrophysiologie. Il·elle bénéficiera également de l’expertise et des connaissances de l’équipe concernant la structure-fonction du canal TRPA1. Les travaux de recherche du·de la doctorant·e seront valorisés par des publications via deux axes, correspondant aux deux objectifs : d’une part les travaux de modulation des substituants, d’élaboration de relations structures-propriétés et de détermination des paramètres de photoswitch dans l’eau (dans une optique plus fondamentale) ; et d’autre part les preuves de concept et les utilisations de photoswitchs comme molécules bioactives sur le canal TRPA1 (dans une optique plus appliquée).

Profil et compétences recherchées : Le·la candidat·e doit être titulaire d’un master de chimie, préférentiellement de chimie organique ou de chimie–biologie, et disposer d’une expérience de synthèse chimique en laboratoire. L’ouverture d’esprit et la volonté d’apprendre au-delà de la discipline de départ sont des pré-requis importants pour ce projet situé à l’interface chimie organique / chimie physique / neurobiologie. En particulier, le·la candidat·e sera amené·e à travailler dans deux équipes distinctes, l’une en chimie médicinale / photopharmacologie, et l’autre en neurobiologie.

Pour candidater, merci d’envoyer un dossier complet comportant **CV, relevés de notes (Licence et Master), lettre de motivation et lettres de recommandations** aux adresses suivantes : Romain.Haudecoeur@univ-grenoble-alpes.fr et Mireille.Albrieux@univ-grenoble-alpes.fr avant le 15 avril 2025.