

Post-doctorat en biomolécules

Laboratoires	<p>Le Département de Chimie Moléculaire (DCM) et Département de Pharmacochimie Moléculaire (DPM) sont des unités mixtes de recherche (UMR). Ils s'articulent pour le DCM autour de six équipes thématiques de recherche regroupant une soixantaine de chercheurs (CNRS) et d'enseignants-chercheurs (UGA), et pour le DPM deux équipes thématiques de recherche regroupant une vingtaine de chercheurs (CNRS) et d'enseignants-chercheurs UGA. Ces équipes bénéficient du soutien des plateformes scientifiques de l'Institut de Chimie Moléculaire de Grenoble. https://dcm.univ-grenoble-alpes.fr/ ; https://dpm.univ-grenoble-alpes.fr/</p>
Équipe	<p>Le candidat intégrera l'équipe I2BM sous la direction de Didier Boturyn. Cette équipe est spécialisée en synthèse de biomolécules et caractérisation des interactions biomoléculaires.</p>
Lieu	<p>Département de Chimie Moléculaire, Grenoble</p>
Contexte et objectifs scientifiques	<p>Les anticorps monoclonaux (mAbs) sont largement utilisés pour le diagnostic et les applications thérapeutiques. Cependant, plusieurs limitations, comme une réponse immunitaire contre les mAbs, limitent leur utilisation clinique. Par conséquent, il est très avantageux de développer de nouveaux systèmes moléculaires ayant la même activité que les mAbs tels que des conjugués d'aptamères en utilisant une approche entièrement synthétique.</p>
Nom du projet	<p>Conception de nouveaux conjugués aptamères mimant l'activité des anticorps monoclonaux</p>
Descriptif du projet	<p>Nous proposons de concevoir des composés macromoléculaires comprenant des aptamères d'ADN comme éléments de reconnaissance de l'épitope CD20, cible du mAb rituximab qui est utilisé pour traiter certains lymphomes et maladies auto-immunes. Ceux-ci seront combinés avec un fluorophore pour les expériences biologiques. La conception de mimes du rituximab qui peuvent lier les antigènes CD20 peut avoir plusieurs effets positifs tels que l'amélioration de l'affinité et le déclenchement d'effets biologiques tels que l'apoptose. Les aptamères seront sélectionnés par la méthode CE-SELEX (Capillary electrophoresis-systematic evolution of ligands by exponential enrichment) développée au DPM à partir de la partie antigénique CD20 contenant l'épitope pour le rituximab. Pour améliorer l'affinité de nos aptamères, nous concevrons des systèmes multivalents à partir de châssis moléculaires cyclodécapeptides développés au DCM. Les composés seront caractérisés par les techniques ITC (Isothermal Titration Calorimetry), cytométrie en flux, et microscopie en utilisant des lignées cellulaires (lymphomes) exprimant l'antigène CD20. La durée globale du projet est de 18 mois.</p>
Mission	<p>Sélection d'aptamères et optimisation de conjugués d'aptamères pour le ciblage de l'antigène CD20.</p>
Activités principales	<ul style="list-style-type: none">● Utilisation de la méthode CE-SELEX pour sélectionner des aptamères anti-CD20.● Synthèse de conjugués d'aptamères multivalents : synthèse peptidique et utilisation de la chimie click pour conjuguer les aptamères et le châssis moléculaire peptidique.● Caractérisation des composés par ITC.● Caractérisation des composés fluorescents par cytométrie en flux et microscopie.● Synthèse de l'épitope CD20 servant à la sélection SELEX.

Résultats attendus	<p>Les composés optimisés devront présenter une affinité similaire à celle du rituximab de l'ordre du nanomolaire mais également une sélectivité pour les lymphomes exprimant CD20.</p> <p>L'efficacité de nos composés pour l'adhésion sélective des cellules exprimant CD20 étant confirmée, ce projet peut conduire à la conception d'un candidat thérapeutique.</p>
Compétences	<ul style="list-style-type: none"> ● Chimie organique et/ou bioorganique ● Synthèse et caractérisation de composés organiques/bioorganique ● Méthode de caractérisation (HPLC, spectrométrie de masse) ● Synthèse peptidique et d'acides nucléiques ● Rigueur ● Autonomie ● Travail en équipe
Expérience	Débutant accepté
Prérequis	Être titulaire d'un PhD. Une première expérience postdoctorale serait appréciée.
Date limite	15/03/2024
Comment postuler	Dossier comportant CV, lettre de motivation et une lettre au minimum de recommandation à envoyer au porteur de projet (didier.boturyn@univ-grenoble-alpes.fr)
Financement	Labex Arcane: https://arcane.univ-grenoble-alpes.fr

