

Titre du stage : Etude de la fixation de l'oxaliplatine et ses dérivés sur les protéines plasmatiques par spectrométrie de masse.

Durée du stage : 5-6 mois

L'oxaliplatine est un médicament très utilisé dans la chimiothérapie des tumeurs colorectales. Son action cytotoxique s'exerce vis-à-vis de l'ADN de la cellule avec lequel il réagit en formant des adduits et/ou des "crosslinks" inter et intra-brins qui perturbent la réplication de l'ADN. Les bases cibles et les mécanismes d'interaction sont largement décrits dans la littérature ainsi que la réactivité de l'oxaliplatine envers les protéines. Bien moins connue que la réactivité envers l'ADN, la réactivité envers les protéines pourrait avoir un rôle très important dans l'action anti-tumorale de l'oxaliplatine [J. Mayr (2017) [Chem Sci](#). 8(3), 2241–2250 ; Martincic A (2013) *Talanta* 116, 141-148].

L'oxaliplatine est administré par voie intraveineuse et est donc en contact avec une concentration en protéines d'environ 70 mg/ml à 37°C. L'objet de notre étude est de déterminer la nature des protéines plasmatiques interagissant avec l'oxaliplatine afin d'en définir ultérieurement leurs fonctions. D'après nos premiers résultats obtenus par électrophorèse SDS-PAGE et Ablation Laser couplée à la spectrométrie de masse atomique (LA-ICP-MS), nous savons que de nombreuses protéines plasmatiques forment des complexes avec l'oxaliplatine. Nous avons validé la réactivité de l'oxaliplatine envers l'albumine (protéine plasmatique modèle) par spectrométrie de masse sur protéine entière sans cependant en connaître les sites d'interaction.

L'objectif du stage de MASTER 2 proposé est d'étudier la réactivité de l'oxaliplatine envers des protéines modèles et d'identifier les adduits protéine-platine formés. Cette étude permettra de définir les conditions d'analyse dans lesquelles ces adduits pourront être recherchés dans un mélange de protéines aussi complexe que le plasma.

Pour réaliser cette étude, les séquences des protéines entières et/ou peptides "platinés" seront détectées et identifiées par spectrométrie de masse MALDI et électrospray (ESI). La technique MALDI-MS/MS permettra de mettre en évidence le(s) site(s) de fixation du dérivé de l'oxaliplatine à la séquence d'acides aminés. Les conditions du mode d'ionisation en spectrométrie de masse ESI couplée à une LC seront optimisées afin d'étendre l'étude à des mélanges plus complexes, telles que les protéines plasmatiques et les protéines intracellulaires impliquées dans la réparation de l'ADN. En parallèle, une chromatographie en phase liquide couplée à un spectromètre de masse couplé à un plasma inductif (HPLC-ICP MS) sera mise en œuvre pour vérifier la présence de peptides liés au platine.

Nom du projet : REPARCHIP

Encadrants : Marion Larroque (IR, ICM, Montpellier) et Claudia Muracciole Bich (MC, IBMM (Equipe F12) et Université de Montpellier)

Lieu du stage : Institut des biomolécules Max Mousseron (IBMM), Faculté de Pharmacie

Compétences attendues : L'étudiant-e sera confronté à des environnements de travail différents et devra faire preuve d'intérêt pour les diverses technologies abordées. De bonnes connaissances en techniques analytiques ainsi que des connaissances en biochimie sont nécessaires.

Un CV et une lettre de motivation sont à envoyer à l'attention de Claudia Muracciole Bich (claudia.muracciole-bich@umontpellier.fr).