



Caractérisations structurale et fonctionnelle des formes dégradées d'anticorps monoclonaux thérapeutiques.

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques ont révolutionné le traitement de pathologies graves, par exemple en oncologie. Ces médicaments biologiques sont des macromolécules de structure complexe avec de nombreuses modifications possibles de la séquence en acides aminés. Ces dégradations chimiques ou enzymatiques apparaissent au cours de la vie de ces médicaments, et peuvent induire des changements des propriétés pharmacologiques de l'anticorps. Il faut ainsi préciser les conditions favorisant la dégradation des anticorps et mieux comprendre l'impact des modifications sur l'activité biologique et la toxicité des anticorps thérapeutiques.

Au cours de cette thèse pluridisciplinaire, nous proposons de développer dans une première partie de nouvelles méthodes analytiques pour la caractérisation exhaustive des modifications de séquence subies par les anticorps thérapeutiques lors de leur dégradation. Elle reposera sur plusieurs techniques analytiques orthogonales, analyse protéomique par spectrométrie de masse haute résolution, chromatographie à deux dimensions et isoélectrofocalisation capillaire. Ces méthodes seront appliquées à un panel d'anticorps thérapeutiques soumis à différents stress prédictifs de l'utilisation hospitalière. Dans une deuxième partie, l'évaluation pharmacologique des anticorps dégradés (conformation, liaison à la cible, immunogénicité) précisera les liens entre les modifications de séquence, la sensibilité à la dégradation et le risque d'effet indésirable chez les patients. L'objectif final de la thèse est de proposer de nouvelles pistes pour une utilisation optimale des anticorps thérapeutiques à l'hôpital.

Compétences

Ce sujet s'adresse aux étudiant(e)s motivé(e)s par les sciences analytiques (science séparative, spectrométrie de masse) et les biomédicaments pour rejoindre des équipes dynamiques. Nous recherchons des candidats sachant travailler en équipe, motivés, et dotés d'un esprit critique et ouvert. Un bon niveau d'anglais (maîtrise de l'anglais oral et écrit) et de rédaction sont attendus.

Equipes d'accueil :

CEA Saclay, Laboratoire Innovations en Spectrométrie de Masse pour la Santé.

https://joliot.cea.fr/drf/joliot/en/Pages/research_entities/medicines_healthcare_technologies/spi/lms.aspx

Institut Galien Paris-Sud : équipe protéines et nanotechnologies en sciences analytiques.

http://www.UMR-CNRS8612.universite-paris-saclay.fr/pres_eq4.php et équipe Inflammation, Microbiome et Immunosurveillance.

Financement de la thèse

Contrat doctoral de l'ED 2MIB (Université Paris-Saclay).

Modalités de candidature

Adresser un CV et une lettre de motivation et au moins deux références (personnes susceptibles d'être contactées) à claire.smadja@universite-paris-saclay.fr et francois.becher@cea.fr, avant le 15 mars 2025.