



Offre de thèse : Institut Galien Paris-Saclay

**Développement de Stratégies bio-analytiques pour l'étude et la détection de formes dégradées des Acms monoclonaux thérapeutiques en milieu hospitalier**

Les anticorps monoclonaux (Acms) présentent un haut potentiel thérapeutique du fait de leur grande spécificité pour leur cible. Cependant, ils sont susceptibles de provoquer des réactions immunogènes chez le patient du fait de leur dénaturation et/ou oligomérisation notamment après reconstitution dans des poches de perfusion à l'hôpital. Aussi, il est primordial d'étudier la nature et la structure des Acms dénaturés et les petits oligomères susceptibles de se former et de comprendre le mécanisme de leur formation lorsqu'ils sont soumis aux différents stress liés aux manipulations hospitalières.

Au cours de cette thèse, l'étudiant étudiera l'impact de différents stress (UV, agitation, conservation à long terme) sur différentes préparations d'anticorps thérapeutiques, ceci en étroite coopération avec des pharmacies centrales d'hôpitaux. Le doctorant pourra élaborer des stratégies analytiques ; (i) pour identifier la nature des espèces présentes dans l'échantillon soumis à un stress (altération conformationnelle, formation de dimères et oligomères), (ii) pour comprendre le mécanisme de formation de ces petits oligomères. Pour cela plusieurs méthodologies seront à sa disposition ; électrophorèse capillaire (EC) couplée à la spectrométrie de masse en mode native (native – MS), chromatographie d'exclusion stérique (SEC) couplée à une détection simultanée native-MS et fluorescence, SEC couplée à un détecteur à diffusion de la lumière (nouvellement acquis par le laboratoire). L'étudiant bénéficiera également de toutes les plates-formes technologiques présentes au laboratoire et sur le site de la faculté de Pharmacie (Résonance plasmonique de surface, Microscopie, protéomique..) Les études menées porteront sur les axes suivants :

- (i) Identifier des différentes espèces présentes dans la préparation hospitalière (Acms dénaturés, dimères et petits oligomères).
- (ii) Etudier la cinétique d'apparition des Acms dénaturés et oligomériques sous l'influence de ces différents stress.
- (iii) Comprendre la différence de comportement des Acms, sélectionnés parmi les plus prescrits en thérapeutique, selon les stress appliqués.
- (iv) Evaluer la fonctionnalité des anticorps lorsqu'ils sont soumis à un stress.

Ce doctorat s'intègre également dans le cadre d'une collaboration avec l'unité INSERM 996 (Inflammation, Microbiome and Immunosurveillance) portant sur l'impact des agrégats d'Acms sur des modèles d'inflammation cellulaire.

**Compétences**

Ce sujet s'adresse aux étudiants (es) motivés par les sciences analytiques et notamment les techniques séparatives et la spectrométrie de masse mais aussi le domaine de l'analyse des biomédicaments. 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.

**Equipe d'accueil :**

Institut Galien Paris-Sud : équipe protéines et nanotechnologies en sciences analytiques  
[http://www.umr-cnrs8612.universite-paris-saclay.fr/pres\\_eq4.php](http://www.umr-cnrs8612.universite-paris-saclay.fr/pres_eq4.php)

**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](mailto:claire.smadja@universite.paris-saclay.fr), [thuy.tran-maignan@universite.paris-saclay.fr](mailto:thuy.tran-maignan@universite.paris-saclay.fr) avant le 30 mars 2020.