

Développements analytiques pour l'exploration de l'impact de la formulation sur la stabilité des anticorps monoclonaux thérapeutiques

Offre de thèse

Les anticorps monoclonaux thérapeutiques (Acms) présentent un haut potentiel thérapeutique en raison de leur grande spécificité pour leur cible thérapeutique. Cependant, ils peuvent aisément se dénaturer ou s'oligomériser avec pour conséquence de provoquer des réactions immunogènes importantes délétères pour le patient. Pour prévenir ces dégradations des excipients sont ajoutés dans la poche à perfusion lors de la formulation des Acms. Cependant, la capacité de ces excipients à prévenir les altérations des Acms soumis à ces stress reste mal évaluée.

Au cours de cette thèse, nous nous proposons d'évaluer la résistance à la dégradation des Acms, formulés soumis à des stress, relatifs au contexte hospitalier (agitation, UV,...). Pour cela, nous utiliserons le profil électrophorétique obtenu après analyse des Acms par isoelectrofocalisation capillaire, qui permet de séparer les variants de charge des Acms. Celle-ci sera couplée à une approche chimiométrique basée sur le traitement du signal mise en place très récemment au laboratoire (Tardif et al., 2023). L'étudiant pourra concevoir d'autres stratégies analytiques, séparatives (chromatographie d'exclusion stérique et électrophorèse capillaire) et spectroscopiques, pour identifier le type de dégradation de ces Acms utilisés en thérapeutique (e.g. altération de la conformation ou formation de petits agrégats). Des méthodes innovantes utilisant la chromatographie liquide haute performance à deux dimensions combinant la chromatographie d'interactions hydrophobes et la chromatographie d'échanges d'ions seront également développées. Ces études seront menées sur des Acms monoclonaux formulés sous forme de poches de perfusion ou de nébulisât.



Ce doctorat s'intègre également dans le cadre d'un réseau de collaboration pluridisciplinaires autour des anticorps monoclonaux thérapeutiques

Compétences

Ce sujet s'adresse aux étudiant (e)s motivé(e)s par les sciences analytiques (principalement séparatives) et les biomédicaments pour rejoindre une équipe dynamique. 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

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, avant le 30 mars 2024