

Offre de Thèse

(début de contrat : Octobre 2019)

Etude et optimisation des interactions médiées par des oligoglucanes multivalents pour des applications adjuvantes.

Contexte et objectifs : Aujourd'hui, il existe une vraie demande pour l'émergence de stratégies innovantes pour remplacer les systèmes adjuvants actuels dont la réputation est parfois compromise. Lors de la vaccination, l'adjuvant a pour rôle de provoquer une réponse inflammatoire contrôlée afin de recruter les cellules de l'immunité. Il permet ainsi de compenser la faible immunogénicité des antigènes co-administrés.

Le développement des techniques d'immunologie et de chimie structurale a montré l'importance des oligosaccharides présents dans les épitopes des bactéries ou des parasites. C'est ainsi qu'a été identifiée la famille des **β -(1,3)-glucanes**, homopolymères de glucose naturellement produits par des microorganismes ou des algues. Ils sont capables de modifier positivement certaines réponses biologiques et notamment de stimuler le système immunitaire. L'équipe COrint, basée à Rennes, a par ailleurs pu démontrer que des structures oligoglucanes beaucoup plus courtes, de masses moléculaires parfaitement définies, présentent des activités similaires par rapport aux produits d'extraction. Ces molécules constituent de ce fait une cible de choix pour le développement de nouveaux adjuvants médicaux.

A partir de ces résultats et dans le cadre d'une collaboration entre l'équipe I2BM de Grenoble et l'équipe COrint, il s'agit maintenant de mieux comprendre les modes d'action de ces néo-glucanes afin d'exacerber leur activité immunostimulante. L'objectif de la thèse sera ainsi de concevoir une bibliothèque de néo- β -(1,3)-glucanes capables d'interagir fortement avec le récepteur naturel au glucane ; Dectin-1 et de les greffer sur une plateforme multimérique centrée sur un cœur cyclopeptidique. Les glycodendrimères résultants seront alors criblés vis-à-vis de leur affinité pour Dectin-1 à l'aide de techniques de criblage à haut débit et d'outils calorimétriques. Les macromolécules résultantes devraient présenter une affinité supérieure à l'affinité de chaque molécule prise séparément et ce par effet cluster.

Méthodologie : Dans le cadre de ce projet, la synthèse de petits oligomères saccharidiques mimant les- β -(1,3)-glucanes sera réalisée à Rennes, au sein de l'équipe CorInt selon une approche convergente. L'objectif ici sera d'exacerber l'interaction avec Dectin-1. Par la suite, les oligomères seront greffés sur un support multimérique cyclopeptidique. Le couplage et l'évaluation biologique des objets obtenus seront réalisés à Grenoble, au sein de l'équipe I2BM. Nous espérons à terme que ce projet contribuera à l'émergence d'une nouvelle famille d'adjuvants extrêmement efficaces.

Environnement scientifique : Ce projet de thèse, co-financé par la région Bretagne (dans le cadre d'une allocation de Recherche Doctorale), et par l'Université de Grenoble Alpes, se déroulera entre les deux sites partenaires du projet. Il fait également l'objet d'une co-direction.

A Rennes, la direction de ce projet sera assurée par Laurent Legentil, chargé de recherche CNRS (équipe COInt, UMR 6226) et spécialisé dans la conception et la synthèse d'oligosaccharides d'intérêt biologique.

A Grenoble, la direction de ce projet sera assurée par le Pr Olivier Renaudet (équipe I2BM, UMR 5250), qui possède une expertise reconnue internationalement dans la synthèse de glycoclusters à activité biologique potentielle.

Profil des candidats : Le candidat de thèse pour le projet proposé ici devra posséder une solide connaissance en chimie de synthèse et notamment en synthèse multi-étapes de produit naturel. Un intérêt pour les projets à l'interface avec la santé sera un atout. Par ailleurs, le projet se situant à cheval sur deux établissements, le futur doctorant devra être mobile et capable de développer un lien fort entre les deux laboratoires.

Mots clés associés : beta-glucanes, glycoclusters, adjuvant, vaccin.

Contacts :

Laurent Legentil
Chargé de Recherche CNRS
UMR CNRS 6226, ENSCR, Equipe COInt
laurent.legentil@ensc-rennes.fr
02 23 23 81 40

Olivier Renaudet
Professeur à l'Université Grenoble-Alpes
UMR CNRS 5250, Equipe I2BM
olivier.renaudet@univ-grenoble-alpes.fr
04 56 52 08 33