

Université de technologie de Compiègne - Proposition de thèse

1 ^{re} partie : Fiche scientifique	
Intitulé de la thèse	Diagnostic de la Borréliose de Lyme : Combiner des approches in silico et in vitro (DiaBoLyC)
Type de financement	Contrat doctoral sur allocation Ministère
Laboratoire d'accueil	GEC, CNRS 7025 Équipe de recherche : Biomimétisme et Diversité Moléculaire site web : http://www.umr7025-gec.fr/
Directeur(s) de thèse	Séverine Padiolleau, HDR
Domaines de compétence	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biologie, médecine, santé 2. Biotechnologie
Description du sujet de thèse	<p><u>Contexte et Présentation du projet</u></p> <p>La borréliose de Lyme est une maladie transmise par les tiques, causée par des bactéries regroupées sous le terme <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>. Les patients atteints de borréliose de Lyme souffrent de divers symptômes dont certains -comme l'érythème migrant- sont caractéristiques, mais d'autres en revanche induisent des signes cliniques flous tels que fatigue, troubles de la mémoire ou de la concentration, maux de tête, arthralgies et myalgie. Le diagnostic de la borréliose de Lyme fait l'objet de nombreux débats et controverses. Le test de diagnostic actuel est basé sur la sérologie, qui est une mesure indirecte des anticorps sécrétés consécutivement à l'infection, à l'origine de résultats faussement positifs et/ou négatifs. Une détection fiable de la borréliose de Lyme est essentielle pour proposer un traitement adéquat aux patients, et éviter l'errance thérapeutique des patients ainsi que la persistance des agents pathogènes incriminés. La variété des pathogènes impliqués dans la borréliose de Lyme souligne l'intérêt d'un test multiplexé. Le présent projet propose un changement de paradigme dans le diagnostic grâce à une détection directe du pathogène, tout en visant une approche multiplexée basée sur des peptides conçus rationnellement.</p> <p><u>Objectif et Démarche scientifique</u></p> <p>Le projet vise à mettre en œuvre un nouveau test diagnostique de la maladie de Lyme en contournant les limitations actuelles. Il s'agira d'exploiter les données structurales disponibles dans la littérature sur des protéines d'intérêt exposées en surface du pathogène. Dans un objectif de bioinspiration, l'idée est ici de proposer <i>in silico</i> un mime capable d'interagir avec une protéine de la surface bactérienne. Celui-ci sera ensuite produit et testé <i>in vitro</i> par différentes approches (ELISA, SPR, WB, Cytométrie de Flux). L'objectif final est de poser les jalons d'un test multiplexé grâce à un arsenal diagnostique permettant la détection des différents pathogènes impliqués dans la borréliose de Lyme. Nous contournerons ainsi les deux principales limites des tests de diagnostic actuels, (i) en permettant la détection directe de l'infection, et (ii) en détectant une large variété d'agents pathogènes impliqués dans la borréliose de Lyme.</p>
Mots clés	Maladie de Lyme, Diagnostic, Bioinformatique, Modélisation moléculaire, interactions moléculaires, Immunotechnologie.
Profil et compétences du candidat	Le candidat aura des compétences en immunologie et en biochimie, de préférence dans le domaine des interactions moléculaires. Des connaissances en bioinformatique et une expérience ou un intérêt appuyé pour la modélisation moléculaire <i>in silico</i> constitueront un avantage. Le candidat doit avoir validé au minimum un niveau B1 en anglais.
Date de début de la thèse	01/10/2021
Lieu de travail de thèse	UTC, Laboratoire GEC

2^e partie : Fiche de poste

Durée	36 mois
Possibilité missions complémentaires	Enseignement
Laboratoire d'accueil	<p>La démarche commune à l'ensemble des activités de l'Unité GEC (génie enzymatique et cellulaire UMR CNRS 7025) est d'associer une démarche de compréhension des systèmes vivants à une démarche de création de systèmes moléculaires en s'inspirant du comportement du vivant, afin de développer de nouvelles applications (biocapteurs, nouveaux biocatalyseurs, nouvelles voies métaboliques, nouveaux matériaux...).</p> <p>L'unité comporte deux équipes : L'équipe « métabolisme végétal et bioressources », et l'équipe « biomimétisme et diversité moléculaire ». Cette dernière équipe aborde des thématiques liées à la diversité moléculaire et la reconnaissance moléculaire dans un contexte de bioinspiration et biomimétisme. Les aspects scientifiques abordés dans ce thème sont notamment les interactions entre biomolécules, avec une exploitation des outils de génèse de diversité, de sélection au sein de cette diversité, et enfin de modélisation structurale, le tout avec un souci permanent des possibles applications, notamment dans le domaine de la santé. C'est au sein de cette dernière équipe que le candidat réalisera son travail de recherche, dont les compétences reposent principalement sur l'ingénierie des anticorps, la sélection, les banques (anticorps, peptides, aptamères) et technologies associées (Phage Display, SELEX), l'étude des relations structure-fonction des protéines, l'expression de protéines recombinantes.</p>
Moyens matériels	<p>Équipement : Laboratoire de biochimie, plateformes analytiques (spectrophotométrie, Fluorescence, système RPS, Spectrométrie de masse), Laboratoire de confinement de type L2 (incluant des équipements pour la culture cellulaire, la biochimie et la biologie moléculaire).</p> <p>Bureau à disposition</p> <p>Partenaires du projet : Spécialistes en bioinformatique possédant l'équipement nécessaire à la Modélisation et au Docking Moléculaire + Réseau de scientifiques et cliniciens œuvrant dans les cryptoinfections.</p>
Moyens humains	Équipe constituée d'un Professeur des Universités, de deux Maitres de Conférences, d'un Ingénieur d'Étude CNRS, de plusieurs doctorants et stagiaires, et d'une technicienne.
Moyens financiers	Demandes de fonctionnement en cours d'évaluation (AAP Émergence SU, FEDER...)
Modalités de travail	Réunions informelles collectives et personnelle, Encadrement régulier. Participation à des congrès nationaux et internationaux.
Projet de recherche lié à cette thèse	<p>Projets en cours d'évaluation : Émergence SU, FEDER</p> <p>Envisagés : Financements spécifiques Lyme</p>
Collaboration(s) nationale(s)	Polyclinique Saint Côme, Société savante SERC, Centre de recherche des Cordeliers INSERM (SU)
Collaboration(s) internationale(s)	<p>Contacts avec une StartUp américaine <i>Medical Biotechnology Engineering</i></p> <p>Échanges de matériel avec Pr. P. Kraiczky, Université de Francfort</p>
Thèse en cotutelle internationale	Non
Coordonnées de la personne à contacter	<p>Séverine PADIOLLEAU UMR 7025 CNRS UTC – Rue Roger Couttolenc CS 60319 60203 COMPIEGNE CEDEX Tel : 03-44-23-46-21 Courriel : severine.padiolleau@utc.fr</p>

Contactez d'abord le directeur de thèse avant de renseigner
un dossier de candidature en ligne sur <https://webapplis.utc.fr/admissions/doctorants/accueil.jsf>

Université de technologie de Compiègne – Thesis proposal

Part 1: Scientific sheet	
Thesis proposal title	Lyme Borreliosis Diagnostic: Combine <i>in silico</i> and <i>in vitro</i> approaches : (DiaBoLyc)
PhD grant	Doctoral work contract based on a Ministry of Research Grant
Research laboratory	GEC, CNRS 7025 research team: Biomimicry and Molecular Diversity web site: http://www.umr7025-gec.fr/
Thesis supervisor(s)	Séverine Padiolleau, HDR
Scientific domain(s)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biology, biomedical and health sciences 2. Biotechnology
Research work	<p><u>Context and general presentation of the project</u></p> <p>Lyme borreliosis is a tick-borne disease caused by bacteria known as <i>Borrelia burgdorferi sensu lato</i>. Patients with Lyme borreliosis suffer from various symptoms, some of which -such as erythema migrans- are characteristic, whereas others induce blurred clinical features such as fatigue, impaired memory or concentration, headaches, arthralgia and myalgia. The diagnosis of Lyme borreliosis is the subject of many debates and controversies due to the actual diagnosis limits. The current diagnostic test is based on serology, which is an indirect measurement of antibodies secreted consecutively to infection, leading to false positive as well as false negative results. Therefore, a proper detection of Lyme borreliosis is essential to propose an adequate treatment to patients and avoid persistence of pathogens. Moreover, the variety of pathogens implied in Lyme borreliosis emphasizes the interest of a multiplexed test.</p> <p>The present project proposes a paradigm shift in diagnosis thanks to direct detection of the pathogen, while aiming for a multiplexed approach based on rationally designed peptides.</p> <p><u>Objective and scientific approach</u></p> <p>The project aims to implement a new diagnostic test for Lyme disease by circumventing current limitations. We will exploit the structural data available in the literature on targeted proteins exposed on the surface of the pathogen. With the aim of bioinspiration, we will design <i>in silico</i> a mimicry peptide capable of interacting with a bacterial surface protein. This will then be produced and tested <i>in vitro</i> by different approaches (ELISA, SPR, WB, Flow Cytometry). The final objective is to pave the way for a multiplexed test using a diagnostic arsenal allowing the detection of the different pathogens involved in Lyme borreliosis. We will thus bypass the two main limitations of current diagnostic tests, (i) by allowing direct detection of infection, and (ii) by detecting a wide variety of pathogens involved in Lyme borreliosis.</p>
Key words	Lyme Disease, Diagnostic, Bioinformatic, Molecular modelling, molecular interaction, Immunotechnology.
Requirements	The candidate will have skills in immunology and biochemistry related to the molecular interactions. Knowledge of bioinformatics and experience -or a strong interest- concerning <i>in silico</i> molecular modeling, will be an asset. English B1 Level has to be validated.
Starting time	October 1st 2021
Location	UTC, GEC laboratory

Part 2: Job description	
Duration	36 months
Additional missions available	Teaching
Research laboratory	<p>GEC combines the understanding of biological processes with the application of innovative biotechnological approaches and technologies lying on the concept of Bioinspiration.</p> <p>GEC is organized in two teams: The "plant metabolism and bioresources" team, and the "biomimicry and molecular diversity" team. This latter team addresses themes related to molecular diversity and molecular recognition with a bioinspiration and biomimicry point of view. The scientific aspects addressed in this topic are in particular the interactions between biomolecules, including the diversity genesis, the implementation of selection tools, and exploiting structural modeling tools, for further application in the field of health. The candidate will carry out his research work in this latter team, whom skills lay on antibody engineering, selection, libraries (antibody fragments, peptides, aptamers) and related technologies (Phage Display, SELEX), study of structure-function relationships, expression of recombinant proteins.</p>
Material resources	<p>Equipment: Biochemistry laboratory, analytical platforms (Spectrophotometry, Fluorescence, SPR, Mass Spectrometry), L2 laboratory (including equipment for cell culture, biochemistry and molecular biology).</p> <p>Office facilities are available.</p> <p>Project Partner: Expertise in bioinformatic with molecular modeling and docking workstations + scientists and clinical network related to the cryptoinfection field.</p>
Human resources	Team including one professor, two lecturers, one CNRS researcher, several PhD and internships, and one technician
Financial resources	Various call for proposals under evaluation (Emergence SU, FEDER...)
Working conditions	Collective and personal informal meetings, Regular supervision. Participation in national and international congresses.
Research project	Project under evaluation: Emergence SU, FEDER Envisaged call for proposals: Lyme specific funding
National collaborations	Polyclinique Saint Côme, Learn Society SERC, Cordeliers Research Center INSERM (SU)
International collaborations	Contacts with an American Startup <i>Medical Biotechnology Engineering</i> Material transfer agreement with Pr. P. Kraiczky, Frankfurt University
International cosupervision (cotutelle)	No
Contact	Séverine PADIOLLEAU UMR 7025 CNRS UTC – Rue Roger Couttolenc CS 60319 60203 COMPIEGNE CEDEX Tel : (00) 33 3 44 23 46 21 Courriel : severine.padiolleau@utc.fr

Please contact first the thesis supervisor before applying online on <https://webapplis.utc.fr/admissions/doctorants/accueil.jsf>