

PROJET DE THESE

Intitulé du projet : Peptides inhibiteurs d'histidines kinases pour la lutte contre les pathogènes multi-résistants.

Acronyme : LASSolution

Laboratoire d'accueil : Unité de Recherche CBSA (Communication Bactérienne et Stratégies Anti-infectieuses), Université Caen Normandie, Esplanade de la Paix, 14000 CAEN

Période d'exécution : automne 2024 – automne 2027

École doctorale de rattachement : Ecole doctorale Normande Biologie Intégrative, Santé, Environnement (Ed497 N BISE) (<https://ed497-nbise.normandie-univ.fr/>)

Responsable scientifique : Caroline Giraud

Contacts : Les candidatures devront inclure un CV détaillé et une lettre de motivation d'une page. Elles devront être adressées par mail à caroline.giraud@unicaen.fr avec pour objet du mail « candidature thèse LASSolution ». La date limite pour l'envoi des candidatures est le 31 mai 2024.

Contexte et Objectifs

La résistance aux antibiotiques constitue une menace majeure pour la santé humaine. De nouveaux médicaments sont nécessaires de toute urgence. Idéalement, ces molécules interféreront avec la virulence bactérienne ou avec les mécanismes de résistance, afin de rétablir la sensibilité des bactéries à un antibiotique donné. Nous avons récemment caractérisé deux produits naturels de type peptidique d'origine bactérienne, qui présentent les deux effets souhaités chez les entérocoques pathogènes et *Staphylococcus aureus*. L'Organisation Mondiale de la Santé a publié une liste des bactéries pour lesquelles de nouveaux antibiotiques sont nécessaires de toute urgence. Sur cette liste, les entérocoques résistants à la vancomycine, ainsi que les *S. aureus* résistants à la vancomycine ou à la méthicilline sont classés comme « hautement prioritaires ».

Les analyses du mode d'action ont montré que ces peptides inhibent certaines histidines kinases (HKs) qui contrôlent la virulence et la résistance aux antibiotiques chez ces bactéries, ce qui met en évidence le potentiel de ces peptides en tant qu'inhibiteurs d'HKs. Étant donné que les HKs en général contrôlent un large éventail de comportements bactériens, notamment la virulence, la formation de biofilms, la résistance aux antibiotiques, et que certaines HKs sont essentielles et absentes dans les cellules animales, elles représentent une cible médicamenteuse prometteuse.

L'objectif principal du projet est d'explorer le potentiel des peptides, à la fois d'origine naturelle et créés par ingénierie moléculaire, en tant que nouveaux antibiotiques. Pour atteindre cet objectif nous utiliserons une approche multidisciplinaire combinant microbiologie, biochimie et biologie moléculaire, avec des apports de nos collaboratrices en biologie chimique, biologie structurale et galénique. Ces efforts conjoints permettront de comprendre la portée de l'inhibition des HKs et d'acquérir des connaissances structurelles de cette inhibition chez les pathogènes à Gram positif, ce qui guidera l'ingénierie des peptides afin de générer de nouvelles molécules aux propriétés modifiées. Le meilleur peptide candidat sera amené vers les premiers stades de son développement en tant que futur antibiotique.

Informations complémentaires

Le ou la candidat.e devra être titulaire d'un diplôme d'ingénieur et/ou d'un master en microbiologie. Nous recherchons une personne organisée et rigoureuse, apte à travailler en équipe sur des projets pluridisciplinaires, qui saura s'impliquer dans son projet, capable de gagner rapidement en autonomie et pouvant développer de nouvelles méthodes et techniques. Des notions en antibiorésistance, régulation génétique bactérienne et peptides antimicrobiens seront appréciées. Sur le plan technique, le ou la candidat.e devra avoir une expérience déjà solide en bactériologie (cultures et suivi de croissance bactériennes, mesures de CMI, test de formation de biofilm), ainsi qu'une bonne maîtrise en biologie moléculaire (clonages, manipulation génétique bactérienne, extraction d'acides nucléiques, PCR, qRT-PCR) et biochimie (purification de protéines, Thermal Shift Assay). Une expérience avec le modèle animal *Galleria mellonella* est un plus.