



UMR 5235 Université Montpellier - CNRS

Offre de thèse (3 ans) /PhD offer (3 years)
Laboratory of Pathogen Host Interactions (LPHI),
University of Montpellier, CNRS, Montpellier, FRANCE

English version below

Projet de thèse : Mécanisme d'action à l'échelle moléculaire d'un nouveau composé antipaludique, analogue de purine

Le paludisme est un problème de santé mondial majeur et la principale maladie endémique parasitaire dans le monde. Les récents progrès de la lutte antipaludique sont aujourd'hui, à nouveau, menacés par la résistance du parasite aux médicaments les plus efficaces. Le développement de nouveaux traitements antipaludiques impliquant de nouvelles cibles pharmacologiques reste une priorité. En collaboration avec une équipe de chimie médicinale (S. Peyrottes, IBMM), nous avons identifié une nouvelle série d'acyclonucléosides phosphonates (ANP) ayant une activité antipaludique significative *in vitro* contre les stades sanguins du parasite et une efficacité *in vivo* chez la souris. Bien que ces composés soient des analogues de purine, ils n'interfèrent pas avec la synthèse d'ADN. Le projet consiste à déchiffrer le mode d'action du composé le plus actif (lead) à l'échelle moléculaire ainsi qu'à décortiquer les mécanismes moléculaires de la résistance des parasites à ce composé. Nous avons récemment identifié une cible potentielle du composé lead et des mutations ponctuelles responsables de la résistance. Dans un premier temps et afin de valider la cible, nous caractériserons l'interaction entre la cible protéique et le composé. Nous produirons la protéine recombinante pour caractériser l'interaction par diverses techniques biophysiques (ITC, SPR, RMN,...). La structure 3D du complexe protéine-lead sera résolue par cristallographie aux rayons X en collaboration avec l'équipe du Pr. J.F. Guichou au Centre de Biologie Structurale à Montpellier. L'analyse des résultats obtenus permettra d'optimiser l'inhibiteur. Les protéines mutées conférant la résistance seront également produites sous forme de protéines recombinantes et étudiées parallèlement à la protéine sauvage. L'ensemble du projet doit fournir un éclairage sur le mode d'action du composé lead à l'échelle atomique. Ces données permettront non seulement d'améliorer le composé mais également de prévenir l'apparition des résistances, enjeu majeur dans la lutte antipaludique.

La thèse se déroulera dans l'équipe du Pr. Rachel Cerdan au LPHI à Montpellier (<https://lphi.umontpellier.fr/fr/les-equipes/molecular-approaches-for-new-antimalarial-strategies>). Le groupe a une longue expérience dans la recherche sur le paludisme et a acquis un savoir-faire reconnu dans le développement d'antipaludiques en amenant un composé en phases cliniques. La thèse est financée dans le cadre d'un projet ANR.

Les candidats doivent être titulaires d'un Master (ou équivalent) en biochimie/biologie structurale/biologie moléculaire et avoir un intérêt marqué pour le développement de médicaments et la recherche sur le paludisme.

Ce contrat doctoral aura une durée de trois ans et débutera en septembre/octobre 2022.

Pour postuler, veuillez envoyer un CV et les noms et adresses e-mail de deux références à :
Pr. Rachel Cerdan (rachel.cerdan@umontpellier.fr)



UMR 5235 Université Montpellier - CNRS

PhD project:

Molecular mechanism of action of a purine analogue, a new antimalarial compound

Malaria is a major global health problem and the main parasitic endemic disease in the world. Recent progress in malaria control is now threatened by parasite resistance to the most effective drugs. The development of new antimalarial treatments involving new pharmacological targets remains a priority. In collaboration with a medicinal chemistry team (S. Peyrottes, IBMM), we have identified a new series of acyclonucleoside phosphonates (ANPs) with significant antimalarial activity *in vitro* against the blood stages of the parasite and efficacy *in vivo* in mice. Although these compounds are purine analogues, they do not interfere with DNA synthesis. The project consists of deciphering the mode of action of the most active compound (lead) at the molecular level and unravelling the molecular mechanisms of parasite resistance to this compound. We have recently identified a potential target of the lead compound and point mutations responsible for resistance. As a first step to validate the target, we will characterize the interaction between the protein and the lead compound. We will produce the recombinant protein to characterise the interaction by various biophysical techniques (ITC, SPR, NMR,...). The 3D structure of the protein-lead complex will be determined by X-ray crystallography in collaboration with the team of Prof. J.F. Guichou at the Centre of Structural Biology in Montpellier. The analysis of the results obtained will enable the inhibitor to be optimised. The mutated proteins conferring resistance will also be produced as recombinant proteins and studied in parallel with the wild-type protein. The overall project should provide insight into the mode of action of the lead compound at the atomic scale. These data will not only help to improve the compound but also to prevent the emergence of resistance, which is a major challenge in the fight against malaria.

This position is open in the group of Pr. Rachel Cerdan at the LPHI.

<https://lphi.umontpellier.fr/fr/les-equipes/molecular-approaches-for-new-antimalarial-strategies>

The group has a long experience in malaria research and has acquired a recognized know-how in the development of antimalarial drugs by bringing a compound to clinical phases.

The thesis is financed by an ANR project.

Applicants should hold a Master degree (or equivalent) in Biochemistry/Structural Biology/Molecular Biology and have strong interest in drug development and malaria research.

This 3-year PhD position will start in Sept./Oct. 2022.

To apply, please send a CV and names and email addresses of two references to:

Pr. Rachel Cerdan (rachel.cerdan@umontpellier.fr)