POSTE A POURVOIR – INGENIEUR(E) D'ETUDES EN CHIMIE MEDICINALE

Contrat à durée déterminée de 18 mois renouvelable – Lille Neuroscience & Cognition, équipe « Lille Neuro&Chem », UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

Financement ANR bilatérale France-Luxembourg

Contexte : l'équipe et le projet

L'équipe « Lille Neuro&Chem » de l'unité Inserm UMR-S1172 (Lille Neurosciences & Cognition) rassemble une douzaine de chercheurs reconnus pour leur compétence dans le développement de potentiels candidats-médicaments. L'expertise multidisciplinaire du laboratoire comprend la biologie, la biochimie, la biophysique, la chimie organique et médicinale, ainsi que l'évaluation des molécules d'intérêt thérapeutique. L'équipe est dirigée par le Pr. Patricia Melnyk, co-fondatrice de la société AlzProtect. L'équipe de chimistes est située à la Faculté de Pharmacie.

Le projet, financé par une ANR bilatérale France-Luxembourg, vise à développer des candidats-médicaments multiaction pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, actifs de manière équimolaire sur les deux processus lésionnels (pathologie amyloïde, dégénérescence neurofibrillaire) et sur la composante neuroinflammatoire. Certains de nos composés inhibent l'inflammasome NLRP3 et des études in silico proposent leur site de fixation putatif. Il s'agit à présent de valider la cible, d'établir les relations structure-activité, de raffiner le pharmacophore et d'en dériver une famille de composés plus puissants.

Missions

Le ou la candidat(e) recruté(e) prendra en charge le cycle de conception-synthèse-évaluation des nouveaux composés dérivés du pharmacophore. Trois volets structurent le poste.

1. Modélisation moléculaire (environ 10 % du temps). En appui de l'équipe, participation aux travaux qui alimentent la conception : recherche de pharmacophores communs, docking sur les structures de la cible et analyse des poses (Gnina, ChimeraX).

2. Chimie médicinale guidée par la modélisation moléculaire (environ 80 % du temps). Concevoir, synthétiser, purifier et caractériser une nouvelle famille de composés épousant le pharmacophore raffiné et les « hot spots » identifiés sur la cible : synthèse multi-étapes des composés cibles et exploration des séries, optimisation des procédés et des purifications pour produire des lots compatibles avec les évaluations in vitro, in cellulo et in vivo ; caractérisation et contrôle de pureté aux standards de publication en chimie médicinale (RMN, LC-MS) et traçabilité rigoureuse des données, itération du cycle design-synthèse-test avec les biologistes et biophysiciens de l'équipe : les données d'affinité et d'activité cellulaire orientent la série suivante.

3. Développement des tests biophysiques (environ 10 % du temps). Contribution à la mise au point et à la montée en charge des tests de liaison directe à la cible recombinante : polarisation de fluorescence en format 384 puits construite sur nos sondes fluorescentes, MST, nanoDSF, puis au criblage de nos chimiothèques sur ces tests et à l'exploitation des courbes dose-réponse.

Profil recherché

Le ou la candidat(e) devra rapidement cerner les objectifs du projet, être autonome au laboratoire et force de proposition sur les séries à explorer. Sont attendus :

- un diplôme d'ingénieur ou un Master 2 en chimie organique ou en chimie thérapeutique, une expérience pratique significative de la synthèse multi-étape de 2 à 3 ans et la maîtrise des techniques courantes de purification et d'analyse (chromatographie, RMN, LC-MS) ;
- un intérêt avéré pour la modélisation moléculaire appliquée à la conception de molécules ; une première pratique de ces outils sera appréciée, une formation complémentaire est possible en interne ;
- une ouverture aux méthodes biophysiques et à la manipulation de protéines recombinantes, ou la volonté d'y développer des compétences ;

– le goût du travail en équipe pluridisciplinaire : chimistes, biologistes, biophysiciens et modélisateurs, en France comme chez le partenaire luxembourgeois, la rigueur dans la traçabilité des données et l'aptitude à rédiger en anglais.

Nature du poste : contrat à durée déterminée de 18 mois renouvelable, catégorie ingénieur d'études (IE).

Pour répondre à cette offre

Les candidats devront faire parvenir un CV détaillé, une lettre de motivation au format Prenom.Nom_CV et Prenom.Nom_motiv et les relevés de notes de Master 1 et 2 à Patricia Melnyk (patricia.melnyk@univ-lille.fr).

Engineer position in medicinal chemistry

18-month renewable fixed-term contract

Lille Neuroscience & Cognition, Team « Lille Neuro&Chem », UFR3S-Pharmacy, University of Lille

France-Luxembourg bilateral ANR-funded project

Background: the team and the project

The *Lille Neuro&Chem* team, part of the Inserm research unit UMR-S1172 (Lille Neuroscience & Cognition), brings together around twelve researchers with recognised expertise in the development of potential drug candidates. The laboratory's multidisciplinary expertise encompasses biology, biochemistry, biophysics, organic and medicinal chemistry, as well as the evaluation of molecules with therapeutic potential. The team is led by Professor Patricia Melnyk, co-founder of AlzProtect. The chemistry team is based at the Faculty of Pharmacy.

Funded through a bilateral France-Luxembourg ANR project, the research aims to develop multi-action drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. These compounds are designed to exert equimolar activity against the two main pathological processes (amyloid pathology and neurofibrillary degeneration), as well as the neuroinflammatory component of the disease. Some of our compounds inhibit the NLRP3 inflammasome, and in silico studies have proposed a putative binding site. The next steps are to validate the target, establish structure-activity relationships, refine the pharmacophore, and use it as a basis for developing a more potent family of compounds.

Responsibilities

The successful candidate will be responsible for the design-synthesis-evaluation cycle of new compounds derived from the pharmacophore. The position is structured around three main areas of activity.

1. Molecular modelling (approximately 10% of working time)

Working alongside the team, contribute to modelling studies supporting compound design, including the identification of common pharmacophores, docking studies using target structures, and binding-pose analysis (Gnina, ChimeraX).

2. Medicinal chemistry guided by molecular modelling (approximately 80% of working time)

Design, synthesise, purify and characterise a new family of compounds based on the refined pharmacophore and the target binding hot spots identified. This will involve:

- Multi-step synthesis of target compounds and exploration of chemical series;
- Optimisation of synthetic procedures and purification methods to produce batches suitable for in vitro, in cellulo and in vivo evaluation;
- Compound characterisation and purity assessment to medicinal chemistry publication standards (NMR, LC-MS), together with rigorous data traceability;
- Iterative design-synthesis-test cycles in close collaboration with the team's biologists and biophysicists, using affinity and cellular activity data to guide the design of subsequent compounds.

3. Development of biophysical assays (approximately 10% of working time)

Contribute to the development and scaling-up of direct binding assays using the recombinant target protein. These will include 384-well fluorescence polarisation assays based on our fluorescent probes, MST and nanoDSF. The candidate will also contribute to screening our compound libraries using these assays and to the analysis of dose-response curves.

Candidate profile

The successful candidate should be able to quickly understand the project's objectives, work independently in the laboratory and proactively suggest new chemical series to explore.

The following qualifications and skills are expected:

- An engineering degree or a Master's degree (MSc) in organic chemistry or medicinal chemistry, together with 2–3 years of substantial hands-on experience in multi-step synthesis and proficiency in standard purification and analytical techniques (chromatography, NMR, LC-MS);
- A strong interest in molecular modelling applied to molecular design. Previous practical experience with these tools would be an advantage; additional training can be provided in-house;
- An interest in biophysical methods and recombinant protein handling, or a willingness to develop skills in these areas;
- An ability to work within a multidisciplinary team of chemists, biologists, biophysicists and computational modellers, both in France and with the Luxembourg partner institution; rigorous data recording and traceability; and the ability to write in English.

Position: 18-month renewable fixed-term contract, Engineer level (Ingénieur d'études – IE).

How to apply

Applicants should send the following documents to Professor Patricia Melnyk (patricia.melnyk@univ-lille.fr):

- A detailed CV;
- A cover letter;
- Master's Year 1 and Year 2 academic transcripts ;

Please name the files using the following format: FirstName.LastName_CV and FirstName.LastName_Motivation.