

## UNIVERSITE D'ANGERS

## Intitulé du poste :

Chercheur contractuel junior  
Contrat post-doctoral de droit public

Catégorie : A

### Présentation de l'Université d'Angers

Au cœur d'une région reconnue pour sa qualité de vie, l'Université d'Angers, 3<sup>e</sup> employeur du territoire, offre un environnement propice à l'épanouissement de ses personnels et étudiants. Membre de la COMUE Angers-Le Mans, l'UA est une université pluridisciplinaire avec un secteur santé, accueillant plus de 26000 étudiants répartis sur 3 campus angevins (Belle-Beille, Saint-Serge et Santé) et 2 campus délocalisés (à Cholet et Saumur). Elle comprend 8 composantes (4 facultés, 1 UFR, 1 école d'ingénieurs interne et 2 instituts) et 26 unités de recherche et 5 structures fédératives de recherche.

Permettre à ses diplômés de s'épanouir et de trouver un emploi à l'issue de leurs études est une priorité. L'UA ambitionne d'offrir à chacun un accompagnement personnalisé et peut s'enorgueillir du meilleur taux de réussite en licence en France et d'un taux d'insertion de l'ordre de 90%.

Grâce aux nombreux projets innovants qu'elle porte et à son ouverture sur le monde, l'UA permet à chacun d'évoluer dans un environnement stimulant. Son budget annuel est de 156 M€ (dont 123 M€ de masse salariale).

L'UA compte 1167 enseignants et enseignants-chercheurs, 917 personnels administratifs et techniques et près de 2000 vacataires et recherche des acteurs impliqués et audacieux. Vous vous reconnaissez dans les valeurs d'innovation, de citoyenneté, de partage et d'accompagnement ? Rejoignez-nous !

### Caractéristiques du contrat :

**Date d'affectation sur le poste souhaitée** : début 2025 (date à confirmer)

**Durée du contrat** : 1 an (renouvelable 1 an)

**Quotité de travail** : 100%

**Rémunération brute mensuelle** : 3461€

**Lieu d'affectation et localisation géographique si différente** : Affectation au laboratoire MitoVasc (équipe Mitolab) et localisation au Centre de recherche en Cancérologie et Immunologie (CRCl<sup>2</sup>NA)

### Nom du projet de recherche : MITIMMUNE

### Description du projet de recherche dans lesquels s'inscrivent les activités de recherche confiées à l'agent :

#### Stratégies thérapeutiques ciblant la dysfonction mitochondriale et l'inflammation dans les maladies mitochondriales

Les maladies mitochondriales sont des affections graves et invalidantes, dont la physiopathologie reste en grande partie méconnue. Ce manque de compréhension constitue un frein majeur au développement de thérapies spécifiques. Il est donc crucial de mettre en œuvre des efforts particuliers pour mieux comprendre leur physiopathologie.

Les mitochondries étant impliquées dans une multitude de processus moléculaires, les manifestations cliniques des maladies mitochondriales sont variées, incluant des anomalies métaboliques et une inflammation chronique, comme observé chez le modèle murin *Ndufs4*<sup>-/-</sup> reproduisant le syndrome de Leigh (SL) (Simon et al., 2021). Ce modèle présente une ataxie, une cécité, un retard de croissance et une léthargie entraînant une mort prématurée vers l'âge de 8 semaines (Kruse et al., 2008). L'inflammation chronique peut perturber l'homéostasie tissulaire, notamment en altérant les fonctions mitochondriales (Lopez-Amada

et al., 2006 ; Horssen et al., 2019 ; Marchi et al., 2023). Cependant, l'inflammation en tant que cible thérapeutique potentielle dans les maladies mitochondriales a été jusqu'ici peu explorée.

L'objectif principal de notre projet est d'identifier des stratégies combinant la restauration des fonctions mitochondriales et la réduction de l'inflammation chronique. Notre hypothèse centrale est que des stratégies anti-inflammatoires, qu'elles soient basées sur une intervention nutritionnelle/métabolique, telle que le régime cétogène, ou sur une immunothérapie, pourraient normaliser les fonctions mitochondriales, et inversement. Cette hypothèse est soutenue par des résultats préliminaires montrant que certains nutriments spécifiques ou un antagoniste des récepteurs de l'IL-1 (IL-1Ra) peuvent normaliser les fonctions mitochondriales.

## Calendrier prévisionnel du projet :

Durée du projet 2 ans : 01/12/2024 – 30/11/2026

## Résultats attendus :

- 1- Identification des voies clés impliquées dans le processus de la maladie mitochondriale (gènes/métabolites/cytokines) N=4 (septembre 2025)
- 2- Identification de composés LEAD (identification de composés selon un profil LEAD souhaitable basé sur l'efficacité, le mécanisme et le profil de risques) à l'aide de modèles *in vitro* N=2 (décembre 2025).  
Identification de biomarqueurs clés (identification de marqueurs associés au profil de la maladie), N=2 (décembre 2025)
- 3- Évaluation *in vivo* de composés et de stratégies métaboliques avec des critères d'évaluation sélectionnés dans des modèles murins du complexe I. N=3 (septembre 2026).

## Définition des activités de recherche et des tâches à accomplir :

- 1- Caractérisation moléculaire et fonctionnelle de cellules dérivées de patients présentant une déficience du complexe I et de MELAS (aux niveaux du métabolisme mitochondrial et de l'inflammation).
  - a. Caractérisation des cellules mutées à l'aide d'une approche intégrée combinant la métabolomique et le profilage de l'expression des gènes
  - b. Caractérisation des sécrétomes inflammatoires des cellules mutées
- 2- Mise en place de stratégies pour corriger les déficiences mitochondriales et atténuer l'inflammation *in vitro*, tout en identifiant de nouveaux biomarqueurs robustes des maladies mitochondriales.
  - a. Analyse de la capacité des corps cétoniques à restaurer la fonction des mitochondries et à réduire l'inflammation
  - b. Valider l'inhibition de l'IL-1 $\beta$  pour atténuer l'inflammation associée à la dysfonction mitochondriale.
- 3- Validation, *in vivo*, de stratégies nutritionnelles et immunitaires basées sur le modèle murin *Ndufs4*-/- déficient en complexe I.
  - a. Impact du KD sur la fonction mitochondriale et l'inflammation
  - b. Impact de la neutralisation de l'IL-1 $\beta$  sur la fonction mitochondriale et l'inflammation systémique
  - c. Impact de la combinaison du KD et de l'IL-1Ra sur la fonction mitochondriale et l'inflammation

## Compétences attendues :

### Savoirs :

- Appareillages spécifiques
- Biologie moléculaire : méthodologie appliquée (connaissance générale)
- Biochimie: méthodologie appliquée (connaissance générale)
- Biologie cellulaire : méthodologie appliquée (connaissance générale)

### Savoirs faire :

- Connaissance en culture cellulaire primaire et secondaire
- Connaissance des consignes en hygiène et sécurité
- Maîtrise des outils expérimentaux associés au métabolisme et à la dynamique mitochondriale

### Savoirs être :

- Goût du travail en équipe
- Savoir communiquer, faire preuve de disponibilité et d'écoute
- Capacité de raisonnement analytique
- Créativité et sens de l'innovation

## Qualifications requises

- Diplôme de doctorat de moins de 3 ans

Spécialité : Biochimie, biologie moléculaire et cellulaire

## Modalités du recrutement et contact

Envoyez obligatoirement votre CV, votre lettre de motivation et votre diplôme de doctorat par mail à [vincent.procaccio@univ-angers.fr](mailto:vincent.procaccio@univ-angers.fr) copie à [recrutement@univ-angers.fr](mailto:recrutement@univ-angers.fr)

**Date de fin de dépôt des candidatures : 20/01/2025**

**Cette fiche de poste est consultable jusqu'à la date de clôture des candidatures. À cette date, elle ne sera plus disponible sur le site.**

**Eventuellement, votre contact pour tout renseignement complémentaire : Vincent PROCACCIO au 02 41 35 78 54 ou [vincent.procaccio@univ-angers.fr](mailto:vincent.procaccio@univ-angers.fr)**