

Offre de thèse – Laboratoire AFMB (Aix-Marseille Université, CNRS)

Équipe : Réplicas virales – Structure, mécanisme et drug design

Début de la thèse : Début 2026

Financement : AMIDEX / BPI France (acquis, 3 ans)

Lieu de travail : AFMB, (Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques), Campus de Luminy, Université d'Aix-Marseille, CNRS – Marseille,

Sujet de thèse : Développement de nouvelles technologies de synthèse d'ARN thérapeutiques et vaccinaux

Objectifs et contenu du projet : Cette thèse porte sur la conception d'ARN thérapeutiques innovants capables d'imiter au mieux les ARN cellulaires et s'inscrit dans le cadre d'un projet collaboratif avec un partenaire industriel. Elle comprend :

1. Des expériences d'évolution dirigée d'enzymes visant à améliorer leurs propriétés catalytiques et à générer de nouveaux outils transférables à l'industrie.
2. L'évaluation de l'impact des modifications introduites sur les ARN (en collaboration avec une équipe du CIML), notamment sur l'induction de l'immunité innée et sur l'efficacité des produits thérapeutiques correspondants.

Ce projet, à l'interface entre recherche académique et développement industriel, offre un environnement pluridisciplinaire intégrant biologie structurale, enzymologie, biologie cellulaire et immunologie. Il sera mené en étroite collaboration avec un ingénieur d'étude chargé du développement des méthodologies et outils nécessaires, ainsi qu'une doctorante en fin de thèse.

Résumé du projet : Le projet vise à développer des polymérases optimisées et modifiées pour améliorer leur efficacité et leur stabilité dans la synthèse d'ARN thérapeutiques et vaccinaux, en se concentrant particulièrement sur les ARN polymérases de phages.

Le projet repose sur l'ingénierie de mutants de polymérases capables d'incorporer des nucléotides modifiés et d'initier la synthèse en présence de petits ARN portant des analogues de coiffe. Des mutations individuelles ont déjà été identifiées chez différentes polymérases, et nous combinerons ces informations avec les connaissances structurales des polymérases afin de cibler les zones critiques pour l'initiation de la synthèse. L'équipe d'accueil, reconnue pour son expertise sur les mécanismes de réplication virale, la caractérisation des polymérases et l'identification de leurs inhibiteurs, a également démontré comment les virus modifient leurs ARN par méthylations pour échapper aux défenses cellulaires.

En combinant ces compétences sur les polymérases et sur les processus de modification des ARN (coiffage et méthylations), notre stratégie est de développer un procédé innovant capable d'améliorer significativement les technologies de synthèse d'ARN thérapeutiques et vaccinaux.

Compétences et qualifications : Le ou la candidate devra être titulaire d'un Master 2 (ou équivalent) en **biologie moléculaire, biochimie, biologie structurale ou biotechnologie**, avec une **note finale minimale de 12/20** au Master.

Une expérience en biologie de l'ARN, en biochimie ou en purification de protéines sera particulièrement appréciée. Le doctorat sera réalisé à l'Université d'Aix-Marseille, au sein de l'École Doctorale 658 : <https://ecole-doctorale-658.univ-amu.fr/>. L'éligibilité du dossier sera évaluée par l'École Doctorale 658 pour l'inscription en doctorat.

Procédure de candidature : Les candidats sont invités à envoyer un CV et une lettre de motivation à : etienne.decroly@gmail.com

Etienne Decroly, laboratoire [AFMB](#), 13009 Marseille ([ORCID : 0000-0002-6046-024X](#)).

PhD Offer – AFMB Laboratory (Aix-Marseille University, CNRS)

Team: Viral Replicases – Structure, Mechanism, and Drug Design

PhD Start: Early 2026

Funding: AMIDEX / BPI France (secured, 3 years)

Workplace: AFMB (Architecture and Function of Biological Macromolecules), Luminy Campus, Aix-Marseille University, CNRS – Marseille, France

PhD Topic: Development of New Technologies for Therapeutic and Vaccine RNA Synthesis

Project Objectives and Content: This PhD project focuses on the design of innovative therapeutic RNAs capable of closely mimicking cellular RNAs and is part of a collaborative project with an industrial partner. The project includes:

1. Directed evolution experiments on enzymes to improve their catalytic properties and generate new tools transferable to industry.
2. Evaluation of the impact of introduced modifications on RNAs (in collaboration with a team from CIML), particularly regarding innate immune activation and the efficacy of the corresponding therapeutic products.

This project, at the interface of academic research and industrial development, offers a multidisciplinary environment integrating structural biology, enzymology, cell biology, and immunology. It will be carried out in close collaboration with a research engineer responsible for developing the necessary methodologies and tools, as well as a PhD student in the final stage of their thesis.

Project Summary: The project aims to develop optimized and engineered polymerases to enhance their efficiency and stability in the synthesis of therapeutic and vaccine RNAs, with a particular focus on phage RNA polymerases.

The approach is based on engineering polymerase mutants capable of incorporating modified nucleotides and initiating synthesis in the presence of short RNAs carrying cap analogs. Individual mutations have already been identified in various polymerases, and we will combine this information with structural knowledge of the polymerases to target critical regions for synthesis initiation.

The host team, recognized for its expertise in viral replication mechanisms, polymerase characterization, and inhibitor identification, has also demonstrated how viruses modify their RNAs via methylations to evade cellular defenses.

By combining these skills in polymerase engineering and RNA modification processes (capping and methylation), our strategy is to develop an innovative procedure that can significantly improve therapeutic and vaccine RNA synthesis technologies.

Skills and Qualifications: The candidate must hold a Master's degree (or equivalent) in Molecular Biology, Biochemistry, Structural Biology, or Biotechnology, with a minimum final grade of 12/20.

Experience in RNA biology, biochemistry, or protein purification will be highly appreciated.

The PhD will be carried out at Aix-Marseille University within Doctoral School 658:

<https://ecole-doctorale-658.univ-amu.fr/>

Eligibility for enrollment will be assessed by Doctoral School 658.

Application Procedure: Candidates are invited to send a CV and a cover letter to: etienne.decroly@gmail.com
Etienne Decroly, laboratoire [AFMB](#), 13009 Marseille ([ORCID : 0000-0002-6046-024X](#)).