

PhD position offer (Asap)

Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology and Biomaterials

Faculty of Pharmacy,

Université de Montréal, QC, Canada

davide.brambilla@umontreal.ca

(514) 343-6111, ext. 0791

Neutrophil Extracellular Traps degrading tools as potential anti-tumor therapy

Neutrophils are the most abundant white blood cells in mammals and play key functions in innate immunity. Their role is particularly important in the protection against bacterial infections. During the first phases of an infection, in response to inflammatory stimuli, neutrophils migrate to the infection site and use various degradation mechanisms to kill the intruders. Until a decade ago, two bacterial degradation pathways were known: *i)* phagocytosis followed by enzymatic degradation and *ii)* the release of antimicrobial factors (peptides and enzymes). In 2004, a surprising new mechanism of bacterial elimination was discovered: after activation, neutrophils produce complex extracellular nano-molecular assemblies (named Neutrophil Extracellular Traps, or NETs) mostly composed of DNA, and equipped with anti-bacterial agents and degradation enzymes, capable of trapping and destroying the pathogens.¹ Apart from their established antibacterial function, recent works have demonstrated that NETs play key roles in several other important biological processes, such as inflammation, and cancer progression and metastasis.^{2,3} In a recent work, the administration of DNase-coated nanoparticles demonstrated promising preliminary results in reducing the metastatic burden in experimental animal models.⁴ Nevertheless, while the potential of NETs as therapeutic targets seems established, important research is required to develop highly functional NET degradation machinery. The candidate will have the task of setting up and validating reliable protocols to generate NETs *in vitro*, as well as designing and screening potential NET-disassembling tools, in a highly stimulating environment.

Internship objectives:

- Primary neutrophil isolation
- Design of a reliable *in vitro* NET generation protocol
- Identification, design and screening of NET degradation tools (DNase conjugates, genetic variants, loaded nanoparticles, etc.)

Expected acquired knowledge:

- Scientific literature search and management
- Cell culture handling and experimental design
- Bioconjugation
- Biochemical assays (enzymatic activity, etc.)
- Analytical chemistry

Profile:

- Background in chemistry, biology, pharmacy and all related fields
- Excellent oral and written communication skills (French and English)
- Excellent scholar record
- Independent and enthusiastic
- Previous experience in cell culture or recombinant DNA desirable

Supervisor:

Prof. Davide Brambilla,

<http://www.recherche.umontreal.ca/la-recherche-a-ludem/la-vitrine-des-professeurs/informations/chercheur/15070/>

Application process:

Provide updated CV, scholar records, motivation letter and up to two reference letters to davide.brambilla@umontreal.ca.

References:

1. Brinkmann, V. *et al. Science*. **303**, 1532–5 (2004).
2. Khandpur, R. *et al. Sci. Transl. Med.* **5**, 178ra40 (2013).
3. Cools-Lartigue, J. *et al. J. Clin. Inv.* **123**, 3446–3458 (2013).
4. Park, J. *et al. Sci. Transl. Med.* **8**, 361ra138 (2016).

Offre de projet de Doctorat (Asap)

Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology and Biomaterials

Faculty of Pharmacy,

Université de Montréal, QC, Canada

davide.brambilla@umontreal.ca

(514) 343-6111, ext. 0791

Conception d'outil moléculaires pour la dégradation de Neutrophil Extracellular Traps

Les neutrophiles sont les globules blancs les plus abondants chez les mammifères et jouent un rôle clé dans l'immunité innée. Leur rôle est particulièrement important dans la protection contre les infections bactériennes. Pendant les premières phases d'une infection, en réponse à des stimuli inflammatoires, les neutrophiles migrent vers le site d'infection et utilisent divers mécanismes de dégradation pour tuer les intrus. Jusqu'à il y a une dizaine d'années, deux voies de dégradation bactérienne étaient connues: i) la phagocytose suivie d'une dégradation enzymatique et ii) la libération de facteurs antimicrobiens (peptides et enzymes). En 2004, un nouveau mécanisme surprenant d'élimination bactérienne a été découvert: après activation, les neutrophiles produisent des assemblages nanomoléculaires extracellulaires complexes (appelés pièges Neutrophil Extracellular Traps, ou NET) composés principalement d'ADN et dotés d'agents antibactériens et d'enzymes de dégradation, capables de piéger et détruire les pathogènes.¹ En plus de leur fonction antibactérienne établie, des travaux récents ont démontré que les NET jouent un rôle clé dans plusieurs autres processus biologiques importants, tels que l'inflammation, la progression du cancer et les métastases.^{2,3} Dans un travail récent, l'administration de nanoparticules enrobées de DNase a démontré des résultats préliminaires prometteurs dans la réduction de la charge métastatique chez les modèles animaux expérimentaux.⁴ Néanmoins, bien que le potentiel des NET comme cibles thérapeutiques semble établi, des recherches importantes sont nécessaires pour développer des mécanismes de dégradation NET hautement fonctionnels. Le candidat aura pour tâche de mettre en place et de valider des protocoles fiables pour générer des NET *in vitro*, ainsi que de concevoir et de tester des outils de dégradation de NET.

Objectif(s) du stage :

- Isolation de neutrophil primaries
- Conception d'un protocole fiable pour générer des NET *in vitro*
- Identification, design et screening d'outils de dégradation de NET (DNase conjuguées, genetic variants, loaded nanoparticles, etc.)

Compétences développées au cours du stage :

- Manipulation de la culture cellulaire et conception expérimentale
- Bioconjugaison
- Essais biochimiques (activité enzymatique, etc.)
- Chimie analytique

Profil recherché :

- Background en chimie, pharmacie, BSBP et toutes disciplines associés
- Bonne connaissance de Anglais et français (orale et écrite)
- Indépendance et enthousiasme
- Excellent scholar record
- Expérience préalable en culture cellulaire ou en ADN recombinant souhaitable

Supervision du stage :

Prof. Davide Brambilla:

<http://www.recherche.umontreal.ca/la-recherche-a-ludem/la-vitrine-des-professeurs/informations/chercheur/15070/>

Soumettre votre candidature :

Envoyer curriculum vitae, relevé de notes, lettre de motivation et 2 lettre de références à davide.brambilla@umontreal.ca

Références :

1. Brinkmann, V. *et al. Science*. **303**, 1532–5 (2004).
2. Khandpur, R. *et al. Sci. Transl. Med.* **5**, 178ra40 (2013).
3. Cools-Lartigue, J. *et al. J. Clin. Inv.* **123**, 3446–3458 (2013).
4. Park, J. *et al. Sci. Transl. Med.* **8**, 361ra138 (2016).