

**Les caractéristiques bioélectriques du cancer : optogénétique et contrôle de la prolifération par champs électriques pulsés // Bioelectric aspect of cancer : optogenetics and pulsed electric control of proliferation.**

Rod O'Connor, rodney.oconnor@xlim.fr


Tél : 0687506717


Tél : 0

Equipe : BioEPIX, Limoges, FST, Xlim

**Mots clés :** cancer, électrophysiologie, optogénétique, biophotonique, imagerie, glioblastome, champs électriques pulsés, ingénierie

**Résumé de la thèse :**

 Nous sommes à la recherche d'un étudiant doté d'une motivation certaine qui serait intéressé par un projet multidisciplinaire à la croisée de la bioélectricité, de l'électrophysiologie, de la physiologie cellulaire et de la biophotonique. Le projet est focalisé sur les aspects bioélectriques du cancer à l'aide de techniques d'imagerie in vivo et in vitro sur cellule vivante et vise des manipulations du potentiel membranaire à l'aide d'outils en optogénétique et de champs électriques pulsés. Ainsi, nous considérons le cancer comme une entité électrique et l'hypothèse centrale questionnera le lien entre le potentiel de membrane plasmique et la prolifération de ces cellules cancéreuses, à savoir si celui-ci peut être manipulable pour contrôler le cancer, et rechercher les mécanismes impliqués. Les candidats avec une forte expérience universitaire en biophysique, neuroscience ou ingénierie biomédicale seront favorisés pour ce projet ; les étudiants possédant en supplément un Master en électrophysiologie ou en bioimagerie avancée seront les candidats idéaux. Les étudiants avec un autre cursus et un intérêt particulier à la recherche multidisciplinaire sont aussi encouragés à candidater.

 We are searching for a highly motivated doctoral student interested in a multidisciplinary project at the intersection of bioelectrics, electrophysiology, cellular physiology and biophotonics. The project is investigating the bioelectric aspects of cancer using live-cell in vitro and in vivo imaging and carrying out manipulations of membrane potential using optogenetics tools and pulsed electric fields. Here we are approaching cancer as a bioelectric issue and key questions being addressed will explore the link between plasma membrane potential and proliferation in cancer cells, whether this be manipulated to control cancer, and pursuing the mechanisms involved. Applicants with a strong undergraduate education in biophysics, neuroscience or biomedical engineering are well suited to this project; and those with masters training in electrophysiology or advanced bioimaging would be ideal. Students with other backgrounds and an interest in multidisciplinary research are also encouraged to apply.

**Objectifs :**

Vérifier notre hypothèse sur la sensibilité électrique des cellules tumorales à travers des études de dépolarisation électrique du glioblastome :

- Imagerie neurophysiologique sur le rôle du calcium et sur l'influence de la largeur des impulsions et du voltage sur la dépolarisation du glioblastome
- vérification électrophysiologique du rôle de différents canaux ioniques voltage-dépendant dans la réponse des glioblastomes aux impulsions électriques

## **Description complète du sujet de thèse :**

Ce projet de thèse a pour objectif d'étudier les caractéristiques électrophysiologiques du cancer afin d'aboutir à terme à une stratégie thérapeutique innovante à l'aide d'impulsions électriques conventionnelles, classiquement employées en neurostimulation et maîtrisées par nos chercheurs. En effet, nous cherchons à comprendre si les tumeurs possèdent bien une excitabilité électrique liée à leur état cancéreux qui les rendrait vulnérables à des thérapies électromagnétiques comme les nsPEFs ou d'autres champs de fréquence intermédiaire à amplitude modulée.

Le cancer n'est, dans les programmes de recherche scientifique, pas classiquement envisagé comme une maladie à dimension électrique et les avancées significatives qui ont amené à élargir nos connaissances de la génomique du cancer ces 30 dernières années ont largement contribué à occulter cet aspect pourtant prometteur.

Néanmoins, des découvertes fondamentales au cours des années 1970 et 1980, en particulier dans les travaux pionniers de Cone, ont révélé que les cellules cancéreuses disposaient d'un potentiel de membrane plasmique (ou voltage transmembranaire) réduit, corrélé avec une augmentation de leur prolifération. Récemment, cette idée a été réintroduite par Levin et coll. à l'Université de Tufts, par la démonstration que des manipulations de ce voltage transmembranaire pouvaient contrôler la prolifération tumorale, tout comme influencer les processus impliqués dans la régénération tissulaire.

Or, de nombreux cancers expriment de façon aberrante, suite au phénomène de tumorigénèse, des gènes divers qui étaient réprimés au préalable dans le type cellulaire d'origine. Parmi eux, les canaux membranaires ioniques voltage-dépendant, habituellement présents dans des tissus excitables comme les neurones, confère à certains cancers une électro-excitabilité et –sensibilité effective.

Notre groupe de recherche applique désormais une approche dérivée des neurosciences à l'étude du cancer et a dernièrement découvert que certains cancers ont une excitabilité électrique inhérente qui les rend réceptifs aux techniques de neurostimulation électrique conventionnelle. Nous souhaitons ainsi renforcer nos études à travers ce projet de thèse, prometteur pour l'avenir en clinique et tirer avantage de notre position d'avant-garde en France et aussi à l'international.

Des expériences bioélectriques *in vitro* vont être réalisées sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses en culture, incluant des lignées de référence utilisées par la communauté internationale scientifique (par exemple, glioblastome U87 MG, GL261...). Grâce aux compétences d'ingénierie et de biophotonique dont nous disposons, nous sommes en possession de systèmes d'exposition aux champs électromagnétiques, pour lesquels nous pouvons établir la dosimétrie au niveau cellulaire en combinaison avec de l'imagerie fluorescente sur cellule vivante.

A titre d'exemple, le programme des 1ères expériences envisagées est détaillé ci-dessous :

- Expériences d'imagerie sur U87 et GL261 avec un fluorophore synthétique indicateur de voltage pour comprendre la sensibilité au voltage/calcium et identifier le rôle du canal K<sub>Ca</sub>
- Etude de l'influence de la largeur de l'impulsion et du voltage sur le potentiel de membrane plasmique des U87 et GL261, et préciser si la réponse de dépolarisation est

dépendante des canaux ioniques voltage-dépendant membranaires ou si elle provient d'aspects plutôt intracellulaires des nsPEFs

- Culture de cellules tumorales U87 et GL261 et transfection stable par des protéines fluorescentes sensibles au voltage
- Mesure de la déplétion en énergie (ex : ATP) sur cellules tumorales U87 et GL261

### **Compétences à l'issue de la thèse :**

- culture cellulaire in vitro
- imagerie confocale sur cellules vivantes
- Ingénierie de systèmes d'exposition aux champs électromagnétiques
- Electrophysiologie
- Biostatistiques, analyse de données (calcul et imagerie)

### **Présentation de l'équipe d'accueil :**

L'équipe « BioEPIX » située dans l'institut Xlim (CNRS/Université de Limoges) est composée de biologistes et biophysiciens. Nous nous concentrons sur la compréhension des effets biologiques de champs électromagnétiques pulsés (picoseconde-nanoseconde) ultra-courts et intenses (MV/m) appelés « nsPEF – nanosecond pulsed electromagnetic field », à visée thérapeutique énergie-dépendante pour traiter des maladies humaines. De façon globale, nous sommes intéressés par l'exploitation de ces effets bioélectriques dans la lutte contre le cancer et la neuromodulation, et ainsi dans le développement d'outils inédits pour stimuler des cellules et des tissus à l'aide de micro-ondes pulsées ultra-courtes.

Cette recherche s'inscrit dans le domaine international émergent connu comme la médecine bioélectronique ou « electroceutical ». Notre approche se distingue en particulier par l'utilisation des technologies de biophotonique et d'imagerie in vitro et in vivo afin d'explorer de nouvelles opportunités dans la recherche bioélectrique.

Nous avons, au cours de l'année passée, complété et publié le détail de systèmes d'exposition développés sur notre site de recherche pour la délivrance de ces champs électromagnétiques à des échantillons biologiques in vitro et in vivo.

**Financement :** Lot 2: Sujet avec demande de financement institutionnel en cours

**Spécialité de Doctorat :** Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication

**Domaine de compétences principal:** Physique

**Domaine de compétences secondaire:** Sciences pour l'Ingénieur

### **Candidat :**

**Compétences souhaitées :** Les candidats avec une forte expérience universitaire en biophysique, neuroscience ou ingénierie biomédicale seront favorisés pour ce projet ; les étudiants possédant en supplément un Master en électrophysiologie ou en bioimagerie avancée seront les candidats idéaux. Les étudiants avec un autre cursus et un intérêt particulier à la recherche multidisciplinaire sont aussi encouragés à candidater.

Anglais courant

Informatique (Excel, powerpoint, statistiques, ImageJ...)

Capacité de gestion de son temps, autonomie et travail en collaboration

**Conditions restrictives de candidature :** sans

**Date Limite de candidature :** 4 Juin 2016 - 18h