

*****ENGLISH VERSION BELOW*****

Offre de thèse en Bioélectromagnétisme

3 ans de contrat doctoral à partir du 1^{er} octobre 2024

DIRECTRICE DE THÈSE : Noëlle LEWIS

Professeur Electronique / Université Bordeaux

Courriel : noelle.lewis@u-bordeaux.fr

COENCADRANTE : Rosa ORLACCHIO

Maître de Conférence / Ecole Pratique des Hautes Etudes

Courriel : rosa.orlacchio@u-bordeaux.fr

Laboratoire IMS / Groupe de recherche : Bioélectronique

SUJET DE THÈSE : Impulsions électriques ultracourtes à haute intensité pour de nouvelles applications biomédicales : étude et optimisation des paramètres électriques pour moduler la réponse cellulaire

CONTEXTE SCIENTIFIQUE :

Au cours des vingt dernières années, de nombreuses recherches ont exploré les propriétés thérapeutiques et anticancéreuses **des champs électriques pulsés** sur une durée de plusieurs **centaines de nanosecondes** avec une intensité de plusieurs dizaines de **MV/m**. Comparée à d'autres approches, la stimulation avec ces impulsions permet une ablation localisée de tumeurs en minimisant l'endommagement des tissus sains voisins, en éliminant le recours à la chimiothérapie, et en réduisant la stimulation neuromusculaire responsable de la douleur et de la contraction musculaire.

Du fait des progrès remarquables réalisés dans les technologies de l'énergie, les recherches dans le domaine des thérapies bioélectriques se sont récemment orientées vers **les impulsions électriques ultracourtes (usPEF)**, y compris les **impulsions de durée ≤ 10 ns^{1,2}** ou même de quelques **centaines de picosecondes**. Cependant, la **génération** et la **transmission** de telles impulsions nécessitent de surmonter des défis technologiques qui ont limité les études sur les usPEF par rapport aux impulsions plus longues. Malgré cela, l'utilisation des usPEF présente un grand potentiel pour le développement de thérapies au-delà du cancer, notamment pour la défibrillation cardiaque ou la neurostimulation.

Des preuves expérimentales³⁻⁵, ainsi que résultats de simulations de dynamique moléculaire⁶⁻⁸, **suggèrent que les usPEF peuvent agir directement sur les protéines membranaires**, notamment les canaux ioniques, qui sont des protéines formant des pores contrôlant le flux ionique à travers les membranes cellulaires. De plus, les canaux ioniques jouent un rôle clé dans de nombreuses pathologies, notamment l'épilepsie, la maladie de Parkinson, les arythmies cardiaques et les dysfonctionnements auto-immuns ; ils constituent aujourd'hui le troisième groupe le plus important de cibles protéiques utilisées en pharmacologie. En particulier, en raison de leur sensibilité à la variation de la tension transmembranaire, les canaux ioniques dits « voltage-dépendants » VGIC (voltage gated ion channels) pourraient être une cible possible des usPEF. Par exemple, une série d'études ont montré que des impulsions d'une durée ≤ 5 ns déclenchent une augmentation rapide des ions calcium Ca^{2+} dans la cellule par l'activation du $Cav^{5,9}$ (voltage-gated calcium channel). Il est intéressant de noter que cette entrée de Ca^{2+} est plus importante avec des impulsions unipolaires qu'avec des impulsions bipolaires¹⁰.

Ces récentes études suggèrent que **l'ajustement approprié des paramètres des impulsions électriques peut moduler finement la réponse cellulaire**. Dans ce contexte, évaluer la possibilité de **moduler sélectivement l'activation** ou **l'inhibition** des canaux ioniques à l'aide des usPEF apparaît comme une alternative thérapeutique prometteuse, peu invasive et sans médicament. Malgré les perspectives prometteuses découlant de l'utilisation des usPEF, la recherche dans ce domaine n'en est qu'à ses débuts, avec un besoin croissant d'élucider **l'interaction des usPEF** avec les **canaux ioniques**.

OBJECTIFS :

Cette thèse vise à étendre l'état actuel des connaissances sur les paramètres spécifiques des champs électriques pulsés qui peuvent induire des effets au niveau cellulaire et moléculaire, dans la perspective de développer des nouvelles applications électrothérapeutiques.

Les principaux objectifs sont :

- le **développement** d'un **banc expérimental** permettant d'exposer les cellules aux usPEF et d'évaluer simultanément les modifications des propriétés des différents canaux ioniques
- l'étude systématique de l'interaction entre les usPEF et les canaux ioniques en fonction de divers paramètres d'impulsion, comme la **durée des impulsions** (typiquement jusqu'à 10 ns), le **nombre d'impulsions**, l'**intensité**

du **champ électrique** (jusqu'à quelques dizaines de MV/m), la **forme des impulsions** (unipolaires, bipolaires, ou appariées), l'**élévation de la température**, ou les **propriétés diélectriques** de la solution tampon.

L'étude de l'activité des canaux ioniques au sein de cellules vivantes exposées à des stimulations **usPEF** sera réalisée avec la **technique du BRET**, le transfert d'énergie par résonance de bioluminescence¹¹⁻¹⁴, une technique maîtrisée au laboratoire dans le groupe **Bioélectronique** de l'**IMS**.

PROFIL DU CANDIDAT :

Le/la candidat(e) pourra attester de compétences poussées en électronique, physique, électromagnétisme, ingénierie biomédicale ou biophysique, avec un fort intérêt pour l'interface avec la biologie cellulaire. En particulier, sont envisagées : des simulations numériques, des mesures électriques et électromagnétiques (paramètres S, formes d'onde, température-induite, propriétés diélectriques). Le/la doctorant(e) sera également amené(e) à acquérir des compétences transverses à l'interface entre la physique et la biologie, comme les bases de la culture cellulaire et de la mesure de signaux de spectroscopie BRET.

LABORATOIRE ET GROUPE DE RECHERCHE :

Le laboratoire de l'Intégration du Matériau au Système, **IMS** (CNRS UMR5218) est une unité de recherche historiquement articulée autour des Sciences et de l'Ingénierie des Systèmes. Au sein de l'IMS, le groupe **Bioélectronique**, constitué en 2009, est pluridisciplinaire car il regroupe des chercheurs ayant des compétences initiales en Sciences du Vivant ou en Sciences Physiques et de l'Ingénieur. Ses recherches sont à l'interface de la physique, de l'électronique, de la biologie et de la médecine. Les méthodes mises en œuvre en biologie vont des molécules aux petits animaux ; les méthodes en ingénierie des systèmes vont de la modélisation biophysique, la mise-en-œuvre de techniques physiques, la conception de circuits et de systèmes à l'informatique embarquée. Les recherches menées dans le groupe Bioélectronique visent à la fois la production de connaissances et l'innovation dans des contextes applicatifs à fortes contraintes.

COLLABORATIONS ACADÉMIQUES :

- Laboratoire XLIM de l'Université de Limoges (France);
- Laboratoire ENEA (Italie, Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development).

CANDIDATURE :

Vous êtes diplômé ou en fin de parcours diplômant de Master ou Ecole d'ingénieur et souhaitez candidater ?

Vous pouvez envoyer un mail avec votre CV et une lettre de motivation à :

noelle.lewis@u-bordeaux.fr, rosa.orlacchio@u-bordeaux.fr

Références :

1. Orlacchio, R. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 14999 (2023).
2. Carr, L. et al. *Bioelectrochemistry* 141, 107839 (2021).
3. Burke, R. et al. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 1859, 2040–2050 (2017).
4. Semenov, I. et al. *Bioelectrochemistry* 105, 65–71 (2015).
5. Yang, L. et al. *PLOS ONE* 12, e0181002 (2017).
6. Marracino, P. et al. *Int J Mol Sci.* 17, 1133. (2016).
7. Ruiz-Fernández, A. R. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 11397 (2023).
8. Rems, L. et al. *Biophys. J.* 119, 190–205 (2020).
9. Craviso, G. L. et al. *Bioelectrochemistry* 87, 244–252 (2012).
10. El Zaklit, J. et al., *Biophys. J.* 120, (2020).
11. Chappe, Y. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119, e2205207119 (2022).
12. Ruigrok, H. et al. *Radiat. Res.* 189, 95–103 (2018).
13. Ruigrok, H. et al. *Biophys J* 112, 87–98 (2017).
14. Chappe, Y. et al. *Mol. Pharmacol.* 100, 237–257 (2021).

PhD position in Bioelectromagnetics

3 years of doctoral contract from October, 1st 2024

THESIS DIRECTOR: Noëlle LEWIS

Professor of Electronics/ Bordeaux University

e-mail: noelle.lewis@u-bordeaux.fr

COSUPERVISOR: Rosa ORLACCHIO

Associate Professor / Ecole Pratique des Hautes Etudes

e-mail: rosa.oralacchio@u-bordeaux.fr

Laboratory IMS / Research group : Bioelectronic

THESIS TITLE: High-intensity ultrashort electrical pulses for new biomedical applications: study and optimization of electrical parameters to modulate cellular response

SCIENTIFIC CONTEXT:

Over the past twenty years, numerous studies have explored the therapeutic and anticancer properties of **pulsed electric fields** lasting **several hundred nanoseconds** with intensities of several tens of **MV/m**. Compared to other approaches, stimulation with these pulses allows for localized tumour ablation while minimizing damage to surrounding healthy tissues, eliminating the need for chemotherapy, and reducing neuromuscular stimulation responsible for pain and muscle contraction.

Due to remarkable advances in pulsed power technologies, research in the field of bioelectrical therapies has recently focused on **ultrashort electric pulses (usPEF)**, including **pulses of duration ≤ 10 ns^{1,2}** or even a **few hundred picoseconds**. However, the **generation** and **delivery** of such pulses requires overcoming technological challenges that have limited studies with usPEF compared to longer pulses. Nevertheless, the use of usPEFs has great potential for the development of therapies beyond cancer, including cardiac defibrillation or neurostimulation. Experimental evidence³⁻⁵, as well as results from molecular dynamics simulations⁶⁻⁸, **suggest that usPEFs can act directly on membrane proteins**, including ion channels, which are pore-forming proteins controlling ion flow across cell membranes. Moreover, ion channels play a key role in many pathologies, including epilepsy, Parkinson's disease, cardiac arrhythmias and autoimmune dysfunctions, representing today the third largest group of protein targets used in pharmacology. In particular, because of their sensitivity to changes in transmembrane voltage, **voltage-gated ion channels (VGICs)** could be a possible target for usPEFs. For example, a series of studies have shown that electric pulses of 5 ns trigger a rapid increase in Ca^{2+} ions in the cell *via* activation of the **$\text{Ca}_v^{5,9}$** (voltage-gated calcium channel). Interestingly, this Ca^{2+} entry is greater with unipolar compared to bipolar pulses¹⁰.

These recent studies suggest that **properly adjusting the parameters of electrical pulses** can finely modulate cellular response. In this context, evaluating the possibility of **selectively modulating the activation** or **inhibition** of ion channels using usPEF appears as a promising, non-invasive, and drug-free therapeutic alternative. Despite the promising prospects arising from the use of usPEF, research in this field is still in its early stages, with a growing need to elucidate the **interaction of usPEF with ion channels**.

OBJECTIVES:

The aim of this thesis is to extend the current state of the art on the specific parameters of short pulsed electric fields that can induce effects at the cellular and molecular level, with the perspective to develop new electrotherapeutic applications.

The main objectives include

- the **development** of an **experimental bench** for exposing cells to usPEFs and simultaneously assessing changes in the properties of different ion channels;
- the systematic study of the interaction between usPEFs and ion channels as a function of various pulse parameters, such as **pulse duration** (typically up to 10 ns), **number of pulses**, **electric field strength** (up to a few tens of MV/m), **pulse shape** (unipolar, bipolar, or paired), **temperature rise**, or **dielectric properties** of the **buffer solution**.

The study of ion channel activity within living cells exposed to usPEF stimulation will be performed using the Bioluminescence Resonance Energy Transfer (BRET) technique¹¹⁻¹⁴, a method mastered in the laboratory within the **Bioelectronics** group at **IMS**.

CANDIDATE PROFILE:

The candidate will have advanced skills in electronics, physics, electromagnetism, biomedical engineering or biophysics, with a strong interest in cell biology. In particular, numerical simulations, electrical and electromagnetic measurements (S-parameters, waveforms, temperature-induced, dielectric properties) are envisaged. The PhD student will acquire inter-disciplinary skills at the interface between physics and biology, such as the basics of cell culture and BRET spectroscopy signal measurement.

LABORATORY AND RESEARCH GROUP:

The Laboratory Integration from Material to System, **IMS** (CNRS UMR5218), is a research unit historically focused on Systems Science and Engineering. Within IMS, the **Bioelectronics** group, established in 2009, is interdisciplinary, bringing together researchers with backgrounds in Life Sciences or Physical and Engineering Sciences. Its research lies at the interface of physics, electronics, biology, and medicine. Biological methods employed range from molecules to small animals, while systems engineering methods encompass biophysical modelling, implementation of physical techniques, circuit and system design, and embedded computing. Research in the Bioelectronics group aims at both knowledge production and innovation in highly constrained application contexts.

ACADEMIC COLLABORATION:

- XLIM laboratory of the University of Limoges (France);
- ENEA laboratory (Italy, Italian National Agency for New Technologies, Energy and Sustainable Economic Development).

CANDIDACY:

You are a graduate or nearing completion of a Master's degree or Engineering school and wish to apply?

You can send an email with your CV and a cover letter to :

noelle.lewis@u-bordeaux.fr, rosa.orlacchio@u-bordeaux.fr

References:

1. Orlacchio, R. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 14999 (2023).
2. Carr, L. et al. *Bioelectrochemistry* 141, 107839 (2021).
3. Burke, R. et al. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.* 1859, 2040–2050 (2017).
4. Semenov, I. et al. *Bioelectrochemistry* 105, 65–71 (2015).
5. Yang, L. et al. *PLOS ONE* 12, e0181002 (2017).
6. Marracino, P. et al. *Int J Mol Sci.* 17, 1133. (2016).
7. Ruiz-Fernández, A. R. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 24, 11397 (2023).
8. Rems, L. et al. *Biophys. J.* 119, 190–205 (2020).
9. Craviso, G. L. et al. *Bioelectrochemistry* 87, 244–252 (2012).
10. El Zaklit, J. et al., *Biophys. J.* 120, (2020).
11. Chappe, Y. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 119, e2205207119 (2022).
12. Ruigrok, H. et al. *Radiat. Res.* 189, 95–103 (2018).
13. Ruigrok, H. et al. *Biophys J* 112, 87–98 (2017).
14. Chappe, Y. et al. *Mol. Pharmacol.* 100, 237–257 (2021).