

## PROPOSITION DE SUJET DE THÈSE

Année 2022-2023

**Ecole Doctorale Sciences Chimiques et Biologiques pour la Santé (CBS2)**  
**Université de Montpellier**

### 1. Informations administratives :

Nom du directeur de thèse : [Dr Alain Lacampagne \(DR CNRS\)](#) / [Dr Albano Meli \(CRCN INSERM\)](#)

Co-Encadrant : [Dr Jerome Thireau \(CRCN CNRS, Coordinateur du Projet\)](#)

Unité, Equipe : [Laboratoire PhyMedExp, Physiologie et Médecine Expérimentale du Cœur et des Muscles. Equipe Dynamique des couplages cardiaques \(Dynacar\), Inserm U1046, CNRS UMR 9214](#)

Email des co-directeurs : [Alain.lacampagne@inserm.fr](mailto:Alain.lacampagne@inserm.fr) / [Albano.meli@inserm.fr](mailto:Albano.meli@inserm.fr)

Email du Coencadrant : [Jerome.thireau@inserm.fr](mailto:Jerome.thireau@inserm.fr)

### 2. Titre / Title :

[Modélisation du couplage neurocardiaque dans le syndrome du QT long de type 2.](#)

[Modeling of neurocardiac coupling in Type 2 long QT syndrome.](#)

### 3. Mots-Clefs / Keywords :

[Cellules iPS humaines, Arythmies, canal ionique hERG, Cardiomyocytes, Neurones, Co-culture, Electrophysiologie, Microfluidique.](#)

[Human iPS cells, Arrhythmias, hERG ion channel, Cardiomyocytes, Neurons, Co-culture, Electrophysiology, Microfluidics](#)

### 4. Résumé/ Summary :

Un allongement anormal de la repolarisation cardiaque ventriculaire (intervalle QT) sur l'électrocardiogramme, est identifié comme syndrome du QT long (LQT). Parmi différents types de LQT, le LQT de type 2 (LQT2) a pour origine des mutations 'perte de fonction' du gène *KCNH2* / hERG codant pour le canal potassique Kv11.1 (courant repolarisant IKr). L'équipe a montré que l'activité réduite de hERG doit être associée à une altération de l'activité du système nerveux autonome (SNA) pour déclencher des torsades de pointe (TdPs) pouvant causer la mort subite de ces patients. A ce jour, le rôle de la mutation LQT2 de hERG sur l'activité des neurones du SNA et ses conséquences sur le couplage neuro-cardiaque ne sont pas connus. Pourtant, les patients LQT2 présentent communément des comorbidités neurologiques, épilepsie en particulier, qualifiant le LQT2 de pathologie neuro-cardiaque.

L'objectif du projet est d'étudier les conséquences d'une mutation hERG sur le couplage neuro-cardiaque, en particulier i) sur l'excitabilité des neurones sympathiques et parasympathiques (MNAs), ii) sur la modulation par ces neurones LQT2 de l'activité électrique des cardiomyocytes (CMs). Le projet sera réalisé en mettant en œuvre des approches électrophysiologiques et d'imagerie sur des cocultures de CMs innervés par des MNAs (sympathiques et cholinergiques) dérivés d'iPSCs d'un patient porteur d'une mutation LQT2 neuro-cardiaque. Parallèlement, le doctorant(e) étudiera la signature neuro-cardiaque dans le LQT2 en « mélangeant et appariant » des MNAs et CMs dérivés de hiPSCs (LQT2 versus isogénique corrigé) dans des chambres microfluidiques pour caractériser précisément les conséquences fonctionnelles de l'interaction de ces deux populations cellulaires LQT2.

Ce projet offre une opportunité unique de déchiffrer les dysfonctions neuro-cardiaques dans le LQT2 et d'identifier potentiellement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le LQT.

An abnormal prolongation of the ventricular cardiac repolarization (QT interval) is identified as long QT syndrome (LQT). Among different types of LQT, type 2 LQT (LQT2) originates from 'loss-of-function' mutations in the KCNH2 / hERG gene encoding the Kv11.1 potassium channel (repolarizing current IKr). The team showed that reduced hERG activity must be associated with altered autonomic nervous system (ANS) activity to trigger torsades de pointes (TdPs) that can cause sudden death in these patients. To date, the role of the LQT2 mutation in hERG on the activity of ANS neurons and its consequences on neuro-cardiac coupling are not known. However, LQT2 patients commonly present neurological comorbidities, epilepsy in particular, qualifying LQT2 as a neuro-cardiac disease.

The objective of the project is to study the consequences of a hERG mutation on the neuro-cardiac coupling, in particular i) on the excitability of sympathetic and parasympathetic neurons (MNAs), ii) on the modulation by these LQT2 neurons of the electrical activity of cardiomyocytes (CMs). The project will be carried out by implementing electrophysiological and imaging approaches on cocultures of CMs innervated by MNAs (sympathetic and cholinergic) derived from iPSCs of a patient carrying a neuro-cardiac LQT2 mutation. In parallel, the PhD student will study the neuro-cardiac signature in LQT2 by "mixing and matching" hiPSC-derived MNAs and CMs (LQT2 versus isogenic corrected) in microfluidic chambers to precisely characterize the functional consequences of the interaction of these two LQT2 cell populations.

This project offers a unique opportunity to decipher neuro-cardiac dysfunctions in LQT2 and potentially identify new therapeutic strategies in LQT.

## **5. Contexte du projet / Project context :**

Cette thèse se déroulera dans le contexte du projet NeuroCard financé par l'ANR. L'équipe d'accueil est l'équipe « Dynacar » du laboratoire [PhyMedExp](#), à Montpellier, spécialiste de l'exploration des mécanismes pathologiques des maladies cardiaques (Coordinateur, [Dr Thireau](#)). Neurocard est un consortium comprenant également l'équipe « [Canaux ioniques – Excitabilité neuronale et Canalopathies](#) » (Dr [P Lory](#)) de l'Institut de Génétique Fonctionnelle (IGF) de Montpellier, spécialiste des maladies de l'excitabilité neuronale, et la société [MicroBrain Biotech](#), spécialiste de pharmacologie cellulaire en microfluidique.

Le contrat doctoral débutera à partir du 1<sup>er</sup> octobre 2022

This thesis is funded by ANR "NeuroCard". The host team is the "[Dynacar](#)" team of the PhyMedExp laboratory in Montpellier, specialized in the exploration of pathological mechanisms of cardiac diseases (Coordinator, Dr [Thireau](#)). Neurocard consortium also includes the team "[Ionic channels - Neuronal excitability and channelopathies](#)" (Dr [P Lory](#)) of the Institute of Functional Genetics (IGF) in Montpellier, specializing in neuronal excitability diseases, and the company [MicroBrain Biotech](#), specializing in cellular pharmacology in microfluidics.

Thesis will start on October 1, 2022.

## **6. Méthodes et principales techniques associées au projet de thèse/ Methods and main techniques :**

- Culture et différenciation de cellules souches pluripotentes humaines en neurones et cardiomyocytes
  - Electrophysiologie par patch-clamp et multi-electrode array (MEA).
  - Microscopie confocale, de fluorescence, d'épifluorescence
  - Biologie cellulaire et moléculaire
  - Immunohistochimie
- 
- Culture and differentiation of human pluripotent stem cells into neurons and cardiomyocytes
  - Electrophysiology by patch-clamp and multi-electrode array (MEA).
  - Confocal, fluorescence and epifluorescence microscopy
  - Cellular and molecular biology
  - Immunohistochemistry

## **7. Profil et compétences recherchées / Profile and skills required :**

Les candidat(e)s doivent être titulaires d'un master dans l'une des disciplines suivantes : cardiologie, neurosciences, physiologie.

Une expérience préalable et réussie dans le domaine de l'électrophysiologie et la culture cellulaire (hIPSC) est un clair avantage.

Les candidat(e)s doivent faire preuve d'une forte motivation et capacité à travailler sur un projet à l'interface entre la cardiologie et les neurosciences.

Une bonne maîtrise du français et/ou de l'anglais écrit et parlé est demandée à tous les candidats.

Les candidat(e)s doivent communiquer les contacts d'au moins 2 référents pouvant fournir une recommandation en support de la candidature.

Candidates must have a master's degree in one of the following disciplines: cardiology, neuroscience, physiology.

Previous and successful experience in the field of electrophysiology and cell culture (hiPSC) is a clear advantage.

Candidates must demonstrate a strong motivation and ability to work on a project at the interface between cardiology and neurosciences.

A good command of written and spoken French and/or English is required from all candidates.

Applicants must provide the contact details of at least 2 referees who can provide a recommendation in support of the application.

## **8. Contact :**

Envoyer CV, et lettre de motivation à [Jerome.thireau@inserm.fr](mailto:Jerome.thireau@inserm.fr)

Send CV and letter of application to [Jerome.thireau@inserm.fr](mailto:Jerome.thireau@inserm.fr)

## **9. Références bibliographiques d'intérêt / Bibliographic references :**

Bauer, CK and JR Schwarz, *Ether-a-go-go K(+) channels: effective modulators of neuronal excitability*. J Physiol, 2018. **596**(5): p. 769. doi: [10.1113/JP275477](https://doi.org/10.1113/JP275477)

Brandao, KO, *et al.*, *Isogenic Sets of hiPSC-CMs Harboring Distinct KCNH2 Mutations Differ Functionally and in Susceptibility to Drug-Induced Arrhythmias*. Stem Cell Reports, 2020. **15**(5): p. 1127. doi: [10.1016/j.stemcr.2020.10.005](https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2020.10.005)

Franzoso, M, T Zaglia, and M Mongillo, *Putting together the clues of the everlasting neuro-cardiac liaison*. Biochim Biophys Acta, 2016. **1863**(7 Pt B): p. 1904. doi: [10.1016/j.bbamcr.2016.01.009](https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2016.01.009)

Oh, Y, *et al.*, *Functional Coupling with Cardiac Muscle Promotes Maturation of hPSC-Derived Sympathetic Neurons*. Cell Stem Cell, 2016. **19**(1): p. 95. doi: [10.1016/j.stem.2016.05.002](https://doi.org/10.1016/j.stem.2016.05.002)

Shah, D, *et al.*, *hiPSC-Derived Cardiomyocyte Model of LQT2 Syndrome Derived from Asymptomatic and Symptomatic Mutation Carriers Reproduces Clinical Differences in Aggregates but Not in Single Cells*. Cells, 2020. **9**(5). doi: [10.3390/cells9051153](https://doi.org/10.3390/cells9051153)

Takayama, Y, *et al.*, *Selective Induction of Human Autonomic Neurons Enables Precise Control of Cardiomyocyte Beating*. Sci Rep 2020. 10, 9464. Doi: [10.1038/s41598-020-66303-3](https://doi.org/10.1038/s41598-020-66303-3)

Winbo, A, *et al.*, *Functional coculture of sympathetic neurons and cardiomyocytes derived from human-induced pluripotent stem cells*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020. **319**(5): p. H927. doi: [10.1152/ajpheart.00546.2020](https://doi.org/10.1152/ajpheart.00546.2020)