



avec le Fonds européen de développement régional (FEDER)

# BioImp - Les microtechniques au service des médicaments de thérapies innovantes

## Post doctorat - Evaluation de l'interaction cellule-cellule

- Type de contrat : Post doctorat - CDD
- Durée : 2 ans
- Lieu : Institut FEMTO-ST, Besançon, France
- Date de début : Juin - Décembre 2025
- Contact : [bioimp.recrutement@femto-st.fr](mailto:bioimp.recrutement@femto-st.fr)
- Financement : (Projet FEDER BioImp), financé par l'Union Européenne (17.8 M€)
- Employeur : Université Marie et Louis Pasteur

## I Contexte

L'institut de recherche FEMTO-ST (CNRS) innove dans des solutions technologiques de pointe pour la fabrication de biomédicaments (médicaments dont le principe actif est d'origine biologique), en faisant appel à une équipe pluridisciplinaire ayant des compétences en robotique, automatique, informatique, microfluidique, microsystème, ou encore en fabrication salle blanche. Nous recherchons des personnes curieuses, avec un bon bagage scientifique et désirant s'épanouir dans le monde de la recherche et de l'innovation.

## II Description du poste

La production de biomédicaments nécessite la capacité de déplacer de manière contrôlée des cellules biologiques. Parmi les différentes méthodes de manipulation, les méthodes de manipulation sans contact par champs de force [8] permettent d'interagir avec les objets biologiques sans contact direct. Elles évitent ainsi toutes les problématiques de contamination biologique, garantissant la stérilité des cellules et du milieu liquide dans lequel elles évoluent.

**Le but de ce poste est de développer un dispositif capable de quantifier les interactions entre les lymphocytes et les cellules tumorales et d'analyser la synapse immunitaire qui se forme lors du contact.**

Les approches classiques utilisées pour évaluer l'avidité des cellules comprennent des mesures qualitatives basées sur la fluorescence [6], sur l'estimation statistique de la force obtenue par spectroscopie de force acoustique [7] ou par une mesure des forces visqueuses [1], ou sur la mesure de la force effectuée au niveau d'une seule cellule par spectroscopie de force AFM [2]. L'obtention de

données quantitatives au niveau d'une seule cellule, qui pourraient être couplées à d'autres informations telles que la fluorescence, reste un défi, car ces techniques nécessitent un long temps de préparation pour attacher les cellules au manipulateur. Une solution intéressante est offerte par les pinces optiques [5]. Ces instruments utilisent un faisceau laser hautement focalisé, qui peut être monté à l'intérieur d'un microscope optique inversé, pour appliquer des forces sur des objets à l'aide de la lumière.

Pour les objets tels que les cellules ou les billes (verre ou polystyrène), des forces d'attraction sont appliquées en raison du rayonnement lumineux. Ainsi, les objets sont piégés par le laser et peuvent être déplacés en déviant le faisceau laser. Les pinces optiques offrent la possibilité de mettre les cellules en contact, ce qui facilite l'analyse de l'interaction par des approches d'imagerie et de fluorescence [4]. Les pinces optiques peuvent également être utilisées pour effectuer des mesures de force quantitatives. Ces systèmes peuvent mesurer des forces de l'ordre du pN, jusqu'à quelques centaines de pN. Ils ont été utilisés très récemment pour évaluer l'effet d'anticorps anti-intégrine en tant qu'inhibiteurs potentiels de l'adhésion des macrophages à des cibles cellulaires tumorales [3]. Nous proposons dans ce projet d'utiliser des pinces optiques pour évaluer qualitativement et quantitativement la synapse immunitaire des cellules CAR-T et leur cinétique d'adhésion. Ce système fournira des informations visuelles de l'expérience en temps réel grâce à un microscope inversé, la force appliquée sur les cellules en Newton, et des informations de fluorescence afin que l'estimation de la force puisse être confrontée à d'autres modalités. Nous prévoyons d'analyser l'interaction de quelques cellules par minute. Les expériences seront menées à l'intérieur d'une puce fluïdique à température contrôlée avec plusieurs entrées pour amener les cellules et le milieu dans la chambre principale. Le développement de ce dispositif représente un défi à la fois technique et scientifique. Il permettrait d'étudier les interactions cellulaires, d'améliorer l'efficacité des biomédicaments et de les rendre plus accessibles.

### III Tâches

Dans le cadre de ce poste, vous serez amené à réaliser à la fois des études théoriques (pour la modélisation des différents phénomènes physiques et la réalisation d'étude par simulation) ainsi que des études expérimentales nécessitant la réalisation et la conception de systèmes électrique et mécanique, l'implémentation d'algorithme de commande et l'analyse de données. Vous devrez également manipuler des objets biologiques et travailler en salle blanche. Vous ferez partie d'une équipe d'ingénieurs, post-doctorant, doctorant, chercheur et enseignant chercheur avec des compétences complémentaires sur lesquelles vous pourrez vous appuyer.

Des équipements de base pour la manipulation des cellules est disponible (poste de sécurité microbiologique, incubateur, réfrigérateur, ...). L'un des partenaires du projet (l'EFS) fournira les cellules biologiques. Les deux laboratoires étant situés dans la même ville (séparés par moins de 8 kilomètres), la mise en place d'échanges de matériel biologique sera aisée.

De manière plus détaillée, les tâches que vous serez amené à réaliser sont :

- Étudier les méthodes existantes dans la littérature pour l'analyse des interactions cellulaires avec des pinces optiques et par mesure d'impédance
- Définir les protocoles permettant d'analyser les interactions cellulaires à l'aide de pinces optiques et de mesures d'impédance
- Concevoir et fabriquer une puce fluïdique pour la mesure de l'impédance
- Proposer une loi de contrôle efficace permettant de tester plusieurs cellules simultanément
- Concevoir un dispositif expérimental (composants mécaniques, électroniques et de programmation) et les puces microfluidiques

## IV Compétences

Nous cherchons une personne titulaire d'un master, d'un diplôme d'ingénieur ou d'un doctorat en robotique, automatique, physique ou microfluidique.

Les compétences ci-dessous ne sont pas obligatoires mais constitueraient un atout pour le candidat :

- Connaissances en biologie
- Connaissances en électrostatique et une bonne compréhension des équations de Maxwell
- Modélisation et commande des systèmes non-linéaires
- Expériences en microfluidique

## V Environnement de travail

**FEMTO-ST** est une unité de recherche pluridisciplinaire associée au CNRS. Il s'agit de l'un des plus gros laboratoires en science et technologie en France (750 personnes y travaillent) qui possède des compétences scientifiques variées et notamment un savoir-faire reconnu internationalement dans le domaine de la microrobotique, de la manipulation et de la caractérisation à petites échelles. Le poste bénéficiera d'un environnement d'exception :

- La centrale de technologie dédiée à la microfabrication en salle blanche, **MIMENTO** permettra la fabrication des microdispositifs de ce projet. Elle est gérée par une équipe technique composée d'une quinzaine d'ingénieurs et de techniciens. Elle dispose d'un espace global de l'ordre de 1300 m<sup>2</sup>, dont 865 m<sup>2</sup> de salle blanche (classe ISO 5 à 7). Elle est fait partie du réseau Renatech, qui regroupe les 5 plus grandes centrales françaises pour la recherche en microtechnologie.
- Le Centre de Micro et Nano Robotique (**CMNR**) offre un accès unique à des moyens de manipulation et de caractérisation pour la fabrication, l'assemblage et la caractérisation à petites échelles. En particulier, la station de micromanipulation en puces fluidiques permettra de mener l'ensemble des développements expérimentaux nécessaires au projet
- Des partenariats forts : Le projet Bioimp est formé d'un consortium pluridisciplinaire académique et industriel, du domaine de la santé et des microtechniques (EFS, CellQuest, RD Biotech, Diaclone, Med'Inn'Pharma, les laboratoires RIGHT et FEMTO-ST de l'Université Marie et Louis Pasteur et FC'innov)
- Une équipe projet dédiée : la personne recrutée sera encadrée au quotidien par 1 à 2 chercheurs / enseignants-chercheurs référents, et sera intégrée dans une équipe projet composée de 5 chercheurs / enseignants-chercheurs, et environ 7 ingénieurs / post doctorants directement rattachés au projet.
- Un environnement de travail international dans une ville agréable à vivre connectée aux grandes métropoles (à 2h de Paris en TGV, à 1h de Dijon en train, à 2h de Lausanne et de Lyon)

## Références

- [1] ASHBY, Julian F.; SCHMIDT, Julien; KC, Neelima; KURUM, Armand; KOCH, Caroline; HARARI, Alexandre; TANG, Li; AU, Sam H. : Microfluidic T cell selection by cellular avidity. In : *Advanced healthcare materials* 11 (2022), Nr. 16, S. 2200169

- [2] BENOIT, Martin ; GABRIEL, Daniela ; GERISCH, Günther ; GAUB, Hermann E. : Discrete interactions in cell adhesion measured by single-molecule force spectroscopy. In : *Nature cell biology* 2 (2000), Nr. 6, S. 313–317
- [3] GERENA, Edison ; GOYARD, Sophie ; INACIO, Nicolas ; LJUBETIC, Jerko ; SCHNEIDER, Amandine ; HALIYO, Sinan ; ROSE, Thierry : Measuring interaction kinetics between T cells and their target tumor cells with optical tweezers. In : *Methods in cell biology* 193 (2025), S. 155–174
- [4] ODDOS, Stephane ; DUNSBY, Christopher ; PURBHOO, Marco A. ; CHAUVEAU, Anne ; OWEN, Dylan M. ; NEIL, Mark A. ; DAVIS, Daniel M. ; FRENCH, Paul M. : High-speed high-resolution imaging of intercellular immune synapses using optical tweezers. In : *Biophysical journal* 95 (2008), Nr. 10, S. L66–L68
- [5] PESCE, Giuseppe ; JONES, Philip H. ; MARAGÒ, Onofrio M. ; VOLPE, Giovanni : Optical tweezers : theory and practice. In : *The European Physical Journal Plus* 135 (2020), S. 1–38
- [6] SEGALINY, Aude I. ; LI, Guideng ; KONG, Lingshun ; REN, Ci ; CHEN, Xiaoming ; WANG, Jessica K. ; BALTIMORE, David ; WU, Guikai ; ZHAO, Weian : Functional TCR T cell screening using single-cell droplet microfluidics. In : *Lab on a Chip* 18 (2018), Nr. 24, S. 3733–3749
- [7] WANG, Yao ; JIN, Jasmine ; WANG, Haoqing J. ; JU, Lining A. : Acoustic Force-Based Cell–Matrix Avidity Measurement in High Throughput. In : *Biosensors* 13 (2023), Nr. 1, S. 95
- [8] ZHANG, Zhuoran ; WANG, Xian ; LIU, Jun ; DAI, Changsheng ; SUN, Yu : Robotic Micromanipulation : Fundamentals and Applications. In : *Annual Review of Control, Robotics, and Autonomous Systems* 2, 181–203. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-control-053018-023755>. – DOI 10.1146/annurev-control-053018-023755. – ISSN 2573–5144