

Research Project – Development of a microdevice for mechanobiology	
Position	Post-doctoral fellowship
Duration of employment	18 months
Host organisation	FEMTO-ST Institute, Université de Franche-Comté, Department of Applied Mechanics, 24 rue de l'Épitahe, 25000 Besançon, France
Hiring date	November 2023

Job description

The post-doctoral position is managed by the Department of Applied Mechanics (DMA) at FEMTO-ST institute (<https://www.femto-st.fr/en>). FEMTO-ST institute is a CNRS laboratory which is one of the largest french unit in engineering science, computer science and physics. It explores various scientific problematics from theory to experiments, increasing the density of functions and integrating intelligence for the engineering of components and systems with optimized performances and contributes to the future of a knowledge-based improved society. The laboratory uses high technology facilities : MIMENTO platform (Microfabrication for MEchanics, Nanosciences, Thermal and Optics) that is a technology center identified as a reference center for Micro-nano-optics, Micro-nano-acoustics, Micro-Opto-Electro-Mechanical Systems (MOEMS) and Micro-Robotics (<https://platforms.femto-st.fr/centrale-technologie-mimento/>).

Within the DMA at FEMTO-ST Institute, BiomecaT research team is working on the mechanical characterization of soft tissues by developing experimental devices (1), setting mechanical tests on both biomaterials or *ex vivo/in vivo* tissues and implementing numerical methods to identify intrinsic behaviours (2). The project will take place in a research group having long experience in modelling the biomechanics of soft tissue and more recent experience on mechanobiology but working hand in hand with specialists in consortium S-KELOID (<https://s-keloid.cnrs.fr/>).

The framework of this study consists in improving the understanding of keloid growth characteristic of wound healing dysfunction leading to psychological and functional disorders. The project S-KELOID entitled *Understanding Keloid Disorders: A multi-scale in vitro/in vivo/in silico approach towards digital twins of skin organoids on the chip* (see figure last page) is funded by ANR (France) and FNR (Luxembourg). This project gathers a multidisciplinary consortium in mathematics (LMB and IMB), numerical science (FEMTO-ST and UL), biology (RIGHT and UL), clinical research (CIC and CHU) and biomechanics (FEMTO-ST). The objectives consist in implementing multiscale methods for moving boundary problems useful for health, where the evolution of the front at the macroscale is computed using information percolating from the microscale. Several points of view can be taken in the research project as the numerical one in order to implement advanced methods for moving boundary problems or evaluate the discretization error or the stability analysis at tissue scale. Another scale is investigated at cellular scale in order to predict cell behaviour in a biological and mechanical environment (3). It is well known that such environment is able to influence cell behaviour and the originality of the project resides in the fact that both scales are studied with the same model.

Previous works have suggested that a certain type of mechanical stresses influences more than others cell behaviour and can be held responsible for the directions of propagation of tissue growth. That is exactly what we want to confirm with cell cultures in mechanical environment. The post-doctoral project is focused on applying such stresses at microscale on cells during the culture in order to identify the influence of diverse solicitations on cell proliferation. Many mechanical stresses applied on cells have already been conducted (4) with only a few types of deformation modes. Several mechanical stimulation devices are commercially available (FLEXCELL®, IonOptix® or STREX® devices...), and apply tension, compression, shearing or vibrations to a membrane on which cells are seeded. The solicitation is uniaxial, biaxial or equiaxial at fixed or controlled magnitude with static, cyclic or dynamic waveform. Additional imaging system allows to control or monitor cell behaviour in real time.

The culture membrane is made of biomaterials commonly with controlled rheological properties at a macroscopic scale and several companies (like Cell&Soft®) offer physiological cellular environment at subcellular scales so that local biomaterial properties allow to mimic *in vivo* realistic environment and enable to modulate cell functions such as growth, apoptosis or differentiation (5). Complex environment of hydrogels in Organ on Chips (6) may be an inspiration to design controlled but realistic cell culture chambers. The coupling between mechanical stimuli and microscopic imaging (7) need to be considered to correlate microenvironment changes and cell responses observed. The aim of the project is to develop new culture plates specific to the mechanical environment supposed to be responsible of abnormal cell growth and implement this material substrate to the specific type of solicitation supposed to be responsible for the directions of propagations. Hereafter, further concordances should be held about cell behaviour in the complex environment.

References

- (1) Chambert, J., Lihoreau, T., Joly, S., Chatelain, B., Sandoz, P., Humbert, P., Jacquet, E., & Rolin, G. (2019). Multimodal investigation of a keloid scar by combining mechanical tests in vivo with diverse imaging techniques. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 99, 206-215, doi: [10.1016/j.jmbbm.2019.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.07.025)
- (2) Elouneg, A., Chambert, J., Lejeune, A., Lucot, Q., Jacquet, E., & Bordas, S. P. A. (2023). Anisotropic mechanical characterization of human skin by in vivo multi-axial ring suction test. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 141, 105779, doi: [10.1016/j.jmbbm.2023.105779](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105779)
- (3) Eftimie, R., Mavrodin, A., & Bordas, S. P. A. (2023). From digital control to digital twins in medicine: A brief review and future perspectives. *Advances in Applied Mechanics*, 56, 323-368, doi: [10.1016/bs.aams.2022.09.001](https://doi.org/10.1016/bs.aams.2022.09.001)
- (4) Melo-Fonseca, F., Carvalho, O., Gasik, M., Miranda, G., & Silva, F.S. (2023). Mechanical stimulation devices for mechanobiology studies: a market, literature, and patents review. *Bio-Design and Manufacturing*, 6, 340-371, doi: [10.1007/s42242-023-00232-8](https://doi.org/10.1007/s42242-023-00232-8)
- (5) Park, J.S., Burckhardt, C.J., Lazcano, R. *et al.* (2020). Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture. *Nature*, 578, 621-626, doi: [10.1038/s41586-020-1998-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-1998-1)
- (6) Verhulsel, M., Vignes, M., Descroix, S., Malaquin, L., Vignjevic, D. M., & Viovy, J. L. (2014). A review of microfabrication and hydrogel engineering for micro-organs on chips. *Biomaterials*, 35(6), 1816-1832, doi: [10.1016/j.biomaterials.2013.11.021](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.021)
- (7) Schürmann, S., Wagner, S., Herlitze, S., Fischer, C., Gumbrecht, S., Wirth-Hücking, A., ... & Friedrich, O. (2016). The IsoStretcher: an isotropic cell stretch device to study mechanical biosensor pathways in living cells. *Biosensors and Bioelectronics*, 81, 363-372, doi: [10.1016/j.bios.2016.03.015](https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.03.015)

Acronyms

ANR : French National Research Agency

CHU : University Hospital Centre at Besançon

CIC : Clinical Investigation Center, INSERM CIC 1431

FEMTO-ST : FEMTO-ST Institute (Franche-Comté Electronique Mécanique Thermique et Optique – Sciences et Technologies), CNRS UMR 6174, Université de Franche-Comté

FNR : Luxembourg National Research Fund

IMB : Mathematics Institute of Burgundy, CNRS UMR 5584, Université de Bourgogne

LMB : Laboratory of Mathematics at Besançon, CNRS UMR 6623, Université de Franche-Comté

MESR : French Ministry of Higher Education and Research

RIGHT : Research unit Interactions Hôte-Greffon-Tumeur & Ingénierie Cellulaire et Génique, INSERM UMR 1098, Université de Franche-Comté

UL : Institute of Computational Engineering and Sciences, Department of Engineering, Université du Luxembourg

Job requirements

Missions: Non-permanent position of research associate to conduct a project of mechanobiology in a multidisciplinary environment. The research will be carried out at university of Franche-Comté (France), within the FEMTO-ST Institute (UMR CNRS 6174). There will be a collaboration with and regular visits to RIGHT INSERM laboratory and CHU and the consortium of ANR S-Keloid project in France and Luxembourg.

The objective of the project is to develop an experimental device for stimulating cells during culture. After a first creating phase, the researcher will choose the better way to produce the mechanical device. The device will be manufactured with equipment of micro and nanotechnologies and the first tests will be carried out.

Our team is already at work for preventing keloid growth based on strain mechanisms at tissue scale. We are seeking to hire another researcher to complete the team with microsystems abilities.

Profile of the candidate: The candidate should hold a PhD degree in the field of microsystem, mechanics or biomechanics. The candidate should have:

- Capacity to successfully integrate a team and a group,
- Interest for developing microsystems device,
- Experience in manufacturing and designing but also in biological environment
- Writing skills testified with published scientific production.

Recruitment conditions :

- Non-permanent position of research associate
- Duration: 18 months
- Full time
- Remuneration according to the rules defined by the institution
- Net salary: between 1732 € and 2154 € per month depending upon the qualifications and experience of the successful applicant
- The position is located in a sector under the protection of scientific and technical potential (PPST), and therefore requires, in accordance with the regulations, that your arrival is authorized by the competent authority of the MESR
- Desired start date: November 2023

To apply, send by email to jerome.chambert@univ-fcomte.fr: a cover letter, a curriculum vitae and recommendation letters. Selected candidates will be auditioned as applications are received before July 21, 2023 and after August 15, 2023.

Projet de recherche – Développement d'un dispositif de mécanobiologie	
Poste	Contrat de post-doctorat
Durée	18 mois
Etablissement d'accueil	Institut FEMTO-ST, Université de Franche-Comté, Département de Mécanique Appliquée, 24 rue de l'Épitaphe, 25000 Besançon, France
Recrutement souhaité	Novembre 2023

Description

Le poste est rattaché au Département de Mécanique Appliquée (DMA) de l'institut FEMTO-ST (<https://www.femto-st.fr/en>). FEMTO-ST est un laboratoire du CNRS en sciences de l'ingénieur, informatique et physique. Les thématiques développées concernent diverses problématiques scientifiques, de la théorie à l'expérimentation en intégrant diverses compétences pour l'ingénierie de composants et de systèmes présentant des performances optimisées. L'institut contribue à l'avenir d'une société améliorée basée sur la connaissance. FEMTO-ST dispose d'installations de haute technologie : La plateforme MIMENTO (Microfabrication mécanique, Nanosciences, Thermique et Optique) centre technologique identifié comme centre de référence pour la micro-nano-optique ou acoustique, les systèmes micro-opto-électro-mécaniques (MOEMS) et la micro-robotique (<https://platforms.femto-st.fr/centrale-technologie-mimento/>).

Au sein du DMA à FEMTO-ST, l'équipe BiomecaT s'intéresse à la caractérisation mécanique des tissus mous en développant des dispositifs expérimentaux (1), en réalisant des essais mécaniques sur des biomatériaux ou des tissus ex vivo/in vivo et en mettant en œuvre des méthodes numériques pour identifier les comportements intrinsèques (2). L'équipe a une longue expérience dans la modélisation des tissus mous et une expérience plus récente en mécanobiologie, mais travaille main dans la main avec les spécialistes du consortium S-KELOID (<https://s-keloid.cnrs.fr/>).

Il s'agit d'améliorer la compréhension de la croissance de chéloïdes associées au dysfonctionnement de la cicatrisation et entraînant des troubles psychologiques et fonctionnels. Le projet S-KELOID intitulé *Understanding Keloid Disorders : A multi-scale in vitro/in vivo/in silico approach towards digital twins of skin organoids on the chip* (voir figure dernière page) est financée par l'ANR (France) et le FNR (Luxembourg). Ce projet rassemble un consortium multidisciplinaire en mathématiques (LMB et IMB), science numérique (FEMTO-ST et UL), biologie (RIGHT et UL), recherche clinique (CIC et CHU) et biomécanique (FEMTO-ST). L'objectif consiste à mettre en œuvre des méthodes multi-échelles pour des problèmes de frontières mobiles utiles pour la santé, où l'évolution macroscopique est calculée à partir d'informations issues de l'échelle microscopique. Le projet porte le point de vue numérique au niveau des problèmes de frontière mobile, d'estimations d'erreurs de discrétisation ou d'analyse de stabilité à l'échelle tissulaire. Une autre échelle est étudiée, l'échelle cellulaire, afin de prédire le comportement des cellules dans un environnement biologique et mécanique (3). Il est bien connu qu'un tel environnement est capable d'influencer le comportement des cellules et l'originalité du projet réside dans le fait que les deux échelles sont étudiées avec le même modèle.

Des travaux antérieurs ont montré que certaines contraintes mécaniques influencent plus que d'autres le comportement des cellules et peuvent constituer les directions de propagation de la croissance des tissus. C'est exactement ce que nous voulons confirmer avec des cultures de cellules dans un environnement mécanique. Le projet consiste à appliquer ces contraintes à l'échelle microscopique sur les cellules dans son milieu de culture afin d'identifier l'influence de diverses sollicitations sur les réponses cellulaires. De nombreux stress mécaniques appliqués aux cellules ont déjà été réalisés (4) avec seulement quelques types de chargements mécaniques. Plusieurs dispositifs de stimulation mécanique sont disponibles sur le marché (dispositifs FLEXCELL®, IonOptix®, STREX®, etc.). Une tension, une compression, un cisaillement ou des vibrations sont appliquées aux cellules ensemencées sur une membrane. La sollicitation est uniaxiale, biaxiale ou équiaxiale à une magnitude fixe ou contrôlée avec une forme d'onde statique, cyclique ou dynamique. Un système d'imagerie supplémentaire permet de contrôler ou de surveiller le comportement des cellules en temps réel.

La membrane de culture est constituée de biomatériaux en général aux propriétés rhéologiques contrôlées à l'échelle macroscopique et plusieurs entreprises (comme Cell&Soft®) proposent un environnement cellulaire

physiologique à l'échelle subcellulaire de sorte que les propriétés locales des biomatériaux permettent de reproduire un environnement réaliste *in vivo* et de moduler les fonctions cellulaires telles que la croissance, l'apoptose ou la différenciation (5). L'environnement complexe des hydrogels dans les organes sur puces (6) peut être une source d'inspiration pour concevoir des chambres de culture cellulaire contrôlées mais réalistes. Le couplage entre les stimuli mécaniques et l'imagerie microscopique (7) doit être pris en compte pour établir une corrélation entre les modifications du micro-environnement et les réponses cellulaires observées.

L'objectif du projet est, d'une part de développer de nouvelles plaques de culture spécifiques à l'environnement mécanique supposé être responsable de la croissance anormale des cellules, et d'autre part d'appliquer ce substrat matériel aux cultures cellulaires. Par la suite, d'autres concordances devraient être établies sur le comportement des cellules dans l'environnement complexe.

References

- (1) Chambert, J., Lihoreau, T., Joly, S., Chatelain, B., Sandoz, P., Humbert, P., Jacquet, E., & Rolin, G. (2019). Multimodal investigation of a keloid scar by combining mechanical tests *in vivo* with diverse imaging techniques. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 99, 206-215, doi: [10.1016/j.jmbbm.2019.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2019.07.025)
- (2) Elouneg, A., Chambert, J., Lejeune, A., Lucot, Q., Jacquet, E., & Bordas, S. P. A. (2023). Anisotropic mechanical characterization of human skin by *in vivo* multi-axial ring suction test. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 141, 105779, doi: [10.1016/j.jmbbm.2023.105779](https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2023.105779)
- (3) Eftimie, R., Mavrodin, A., & Bordas, S. P. A. (2023). From digital control to digital twins in medicine: A brief review and future perspectives. *Advances in Applied Mechanics*, 56, 323-368, doi: [10.1016/bs.aams.2022.09.001](https://doi.org/10.1016/bs.aams.2022.09.001)
- (4) Melo-Fonseca, F., Carvalho, O., Gasik, M., Miranda, G., & Silva, F.S. (2023). Mechanical stimulation devices for mechanobiology studies: a market, literature, and patents review. *Bio-Design and Manufacturing*, 6, 340-371, doi: [10.1007/s42242-023-00232-8](https://doi.org/10.1007/s42242-023-00232-8)
- (5) Park, J.S., Burckhardt, C.J., Lazcano, R. *et al.* (2020). Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture. *Nature*, 578, 621-626, doi: [10.1038/s41586-020-1998-1](https://doi.org/10.1038/s41586-020-1998-1)
- (6) Verhulsel, M., Vignes, M., Descroix, S., Malaquin, L., Vignjevic, D. M., & Viovy, J. L. (2014). A review of microfabrication and hydrogel engineering for micro-organs on chips. *Biomaterials*, 35(6), 1816-1832, doi: [10.1016/j.biomaterials.2013.11.021](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2013.11.021)
- (7) Schürmann, S., Wagner, S., Herlitz, S., Fischer, C., Gumbrecht, S., Wirth-Hücking, A., ... & Friedrich, O. (2016). The IsoStretch: an isotropic cell stretch device to study mechanical biosensor pathways in living cells. *Biosensors and Bioelectronics*, 81, 363-372, doi: [10.1016/j.bios.2016.03.015](https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.03.015)

Acronymes

ANR : Agence Nationale de la Recherche

CHU : Centre Hospitalier Universitaire à Besançon

CIC : Centre d'Investigation Clinique, INSERM CIC 1431

FEMTO-ST : Institut FEMTO-ST (Franche-Comté Electronique Mécanique Thermique et Optique – Sciences et Technologies), CNRS UMR 6174, Université de Franche-Comté

FNR : Fond de recherche national du Luxembourg

IMB : Institut de Mathématiques de Bourgogne, CNRS UMR 5584, Université de Bourgogne

LMB : Laboratoire de Mathématiques de Besançon, CNRS UMR 6623, Université de Franche-Comté

MESR : Ministère français d'enseignement supérieur et de la recherche

RIGHT : Laboratoire Interactions Hôte-Greffon-Tumeur & Ingénierie Cellulaire et Génique, INSERM UMR 1098, Université de Franche-Comté

UL : Institut de mécanique numérique en sciences de l'ingénieur, Département d'ingénierie, Université du Luxembourg

Modalités du recrutement

Missions: Poste non permanent de chercheur sur un projet de mécanobiologie dans un environnement pluridisciplinaire. Les recherches seront menées à l'université de Franche-Comté (France), au sein de l'Institut FEMTO-ST (UMR CNRS 6174). Une collaboration étroite et des visites régulières au laboratoire INSERM RIGHT, au CHU sont prévues ainsi que de nombreux échanges avec le consortium du projet ANR S-Keloid en France et au Luxembourg.

L'objectif du projet est de développer un dispositif expérimental pour stimuler les cellules en cours de culture. Après une première phase de création, le chercheur choisira la meilleure façon de produire le dispositif mécanique. Le dispositif sera fabriqué avec des équipements de micro et nanotechnologies et les premiers tests seront effectués.

Notre équipe travaille déjà à la prévention de la croissance des chéloïdes en se basant sur les mécanismes de déformation à l'échelle des tissus. Nous recherchons un chercheur pour compléter l'équipe avec des compétences en microsystèmes.

Profil du candidat recherché: Titulaire d'un doctorat dans le domaine des microsystèmes, de la mécanique ou de la biomécanique, le candidat doit avoir :

- la capacité à intégrer une équipe et un groupe,
- un intérêt pour les microtechnologies,
- une expérience dans la fabrication et la conception mais aussi dans un environnement biologique
- des compétences rédactionnelles attestées par une production scientifique publiée.

Administratif :

- Poste non-permanent de chercheur
- Durée: 18 mois
- Plein temps
- Rémunération en accord avec les règles de l'institution
- Salaire net : Entre 1732 € et 2154 € par mois selon les qualifications et l'expérience du candidat
- The poste est situé dans un secteur sous protection du potentiel scientifique et technique (PPST) et nécessite donc, conformément à la réglementation, une autorisation par l'autorité compétente du MESR
- Date du recrutement souhaité : Novembre 2023

Envoyer votre candidature (Curriculum Vitae, Motivations et lettres de recommandation) par mail à jerome.chambert@univ-fcomte.fr. Les candidats sélectionnés seront auditionnés, au fur et à mesure de la réception des candidatures, avant le 21 juillet 2023 et après le 15 août 2023.

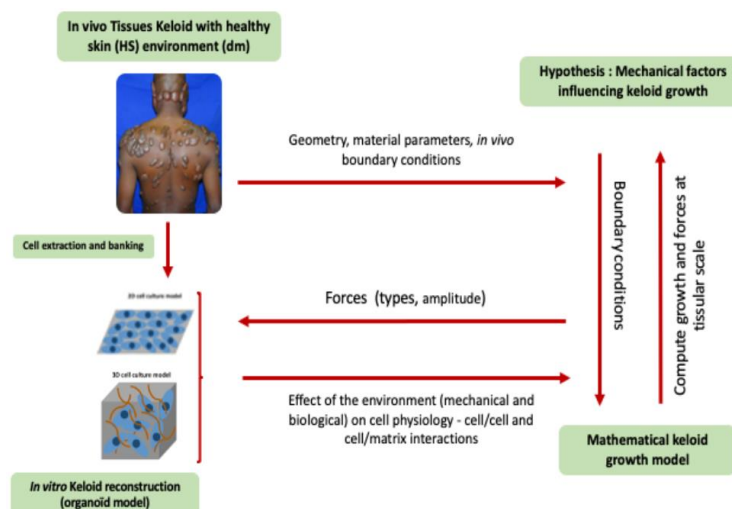


Figure: Global description of S-KELOID project / Description globale du projet S-KELOID.