



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



Institut Jean Lamour



2018

Offre de thèse :

Mécano-biologie assistée par ondes acoustiques de surface (SAW) : aide au diagnostic médical

Mots clés : Biocapteurs, Ondes acoustiques de Surface (SAW), Mécanobiologie, diagnostic précoce, cellules humaines

Equipe 405 Micro et Nanosystèmes

Institut Jean Lamour UMR 7198 CNRS – Université de Lorraine

Site web : <https://ijl.univ-lorraine.fr/le-laboratoire/presentation/>

Financement : Bourse doctorale Ministérielle ACQUISE

Prendre contact le plus tôt possible. Au plus tard le 31 Mars.

Sujet de thèse :

La mécano-biologie vise à « comprendre les interactions entre les forces physiques et biochimiques sur les tissus et les cellules et la façon dont ils les interprètent ». Les processus biochimiques déclenchés au cœur de la cellule (conversion du signal mécanique en signal biochimique = mécano-transduction) vont être dépendant du niveau de contraintes de celle-ci. Afin d'avoir une meilleure compréhension des processus mis en jeu, il apparaît pertinent de caractériser aussi bien la viscosité que l'élasticité de la cellule (comportement viscoélastique). Par exemple, il a été montré que plus le substrat est mou et moins la cellule s'étale mais aussi moins elle migre vite. Pour avoir des ordres de grandeur, la vitesse est de 0,1 micron/min sur un gel de raideur 5 kPa (rigidité proche de celle de cellules tumorales mammaires – lignée MCF7) et passe à 0,5 micron/min sur un gel de raideur 70 kPa [1]. Le cancer augmente la déformabilité et les propriétés d'adhésion [2]. La malaria quant à elle va provoquer/engendrer une augmentation d'un facteur 10 de la rigidité des cellules en 48 heures [3]. Il existe différentes méthodes pour caractériser ces propriétés comme la rhéologie, l'analyse mécanique dynamique, l'indentation par AFM, l'aspiration par micropipette, etc. [4,5]. Les travaux les plus récents et marquants dans le domaine des biocapteurs à ondes acoustiques de surface dédiés à la caractérisation de cellules tumorales, ont été menés par S.U. Senevi et al. Ils ont couplé un dispositif à ondes acoustiques de surface (SAW) à une microcavité et ils ont analysés des cellules biologiques à l'échelle micronique. Ils ont réussi à différencier des cellules tumorales en termes de module d'élasticité [6,7]. A partir de lignes à retard fonctionnant à 200 MHz, et en exploitant l'atténuation à l'interface solide/cellule, ils ont déterminé l'élasticité des cellules. Notons aussi les travaux de

Stamp et al. [8] qui a démontré qu'une stimulation dynamique de cellules tumorales osseuses (SaOs-2) avec des ultrasons de fréquence 159 MHz (Rayleigh-SAW) accéléreraient le processus de guérison des tissus, en stimulant la migration et la croissance des cellules. Ils ont développé une plateforme piézoélectrique sur un substrat de $\text{LiNbO}_3 \text{ Y+128-X}$ recouvert d'une couche de SiO_2 . Les ondes acoustiques de surface apparaissent donc être une méthode de caractérisation pertinente pour le domaine de la mécano-biologie.

Nous proposons ici d'étudier le comportement anormal d'une cellule, d'un tissu malade sous l'influence d'une excitation mécanique. Cette approche permettra non seulement une meilleure compréhension des processus impliqués (modification de viscoélasticité, de structure du cytosquelette, du module de cisaillement, ...) mais elle apportera aussi la possibilité de faire un diagnostic précoce. Pour cela nous développerons une plateforme piézoélectrique permettant d'une part la stimulation mécanique de la cellule/tissu avec des ondes de type Rayleigh (R-SAW) et d'autre part la détection de modifications morphologiques, élastiques, d'adhésion, etc., à l'aide d'ondes transversales SH-SAW ou Love. Deux approches vont être menées, l'une statique et l'autre dynamique.

La première consiste à venir faire une mesure à l'aide d'une onde acoustique spécifique sensible dite onde de Love (onde SH-SAW confinée dans une couche guidante) afin de caractériser l'interaction entre le/la biofluide/cellule et la surface du capteur. Des mesures comparatives entre cellules « saines » et « anormales » seront faites et seront comparées à d'autres types d'analyses cellulaires. La cellule sera posée sans stimulation mécanique préalable et nous détecterons une différence de rigidité et d'accroche/d'adhérence entre les cellules.

La deuxième approche consiste, quant à elle, à stimuler mécaniquement la cellule, grâce à une onde acoustique de surface de type Rayleigh et à observer/mesurer, via des ondes de Love, la réaction de la cellule à ce signal mécanique. Ce type d'onde progressive, possédant une composante vibrationnelle orthogonale (amplitude nanométrique) à la surface du substrat va interagir fortement avec le milieu biologique. Cette approche dynamique, doit nous permettre de mettre en exergue la différence d'interprétation du signal mécanique en signal biochimique des cellules, à travers une organisation différente du cytosquelette, un changement d'adhérence, l'activation de la migration... entre cellules « saines » et « dégénérées ». Il sera aussi très instructif d'observer en temps réel la réaction de la cellule aux stimuli. Nous compléterons cette analyse en utilisant une technique d'imagerie adaptée à des mesures sur le vivant permettant de voir, en direct les cellules se déformer, résister à une pression, réorganiser leur cytosquelette...

Le développement du système devra prendre en compte l'approche pluridisciplinaire afin de proposer un dispositif performant. Pour cela une étude théorique (modélisation/simulation) sera menée au préalable. Celle-ci sera menée grâce au logiciel Comsol, outil déjà utilisé dans le groupe. Cette étude doit nous permettre de choisir le substrat piézoélectrique et de la couche guidante pour confiner les ondes de Love. Il faudra aussi choisir la géométrie de la cellule de détection, concevoir l'étage microfluidique à base de polymère biocompatible (PDMS) permettant de dispenser une cellule unique sur la zone de détection (une microgoutte et une microbille) et concevoir un étage thermorégulation (37°C) permettant de travailler sur le vivant (cellule humaine ex-vivo) sans contrainte temporelle. Une étude préalable [9], nous a permis de valider sur un dispositif piézoélectrique équivalent, la détection d'une variation de viscosité en milieu liquide (solution eau-glycerol) grâce aux ondes de Love générées sur deux structures multicouches, ZnO/Quartz et ZnO/LiNbO₃.

Ce projet s'appuie aussi sur l'intérêt marqué qu'ont des entreprises majeures comme L'Oréal (<http://www.loreal.fr/media/press-releases/2017/april/mecanobiologie>) ainsi que des EPST comme le CNRS (BioMechanics of Cell-Cell Contacts , UMI 3639, Mechanical Institute of Singapour). Ils y voient un intérêt aussi bien au niveau scientifique qu'économique. Le CNRS a lancé en Octobre 2017 un appel à projet dédié à la mécano-biologie. Ce projet est donc pertinent à plusieurs titres. Il pourrait aussi permettre à des équipes comme l'équipe Micro-Macro et Mécanobiologie (iCube UM 7357 CNRS, Université de Strasbourg), l'Institut de Recherches en Mathématiques Avancées (UMR 7501 CNRS, Université de Strasbourg), le département Nanomatériaux, Electronique Et Vivant de l'Institut Jean Lamour (UMR 7198 CNRS, Université de Lorraine) ainsi que le Biopôle de Nancy de créer une synergie autour de la santé et de l'ingénierie. Cette approche pourrait s'appuyer entre autres sur un des volets mis en avant par Lorraine Université d'excellence à savoir, l'ingénierie au service de la santé et du vieillissement (<http://lue.univ-lorraine.fr/fr/defis-societaux>). Ce sujet sera donc une brique de départ pour former

des personnels hautement qualifiés (PHQ) qui auront l'occasion de publier dans des revues à fort **facteur** d'impact (Nature Reviews Molecular Cell Biology IF=29.656, Nature Methods IF=19.544 Nature Cell Biology IF=14.110,...), de déposer des brevets (seulement 280 brevets avec l'occurrence Mechanobiology) et au sein de cette synergie de développer des start-up. D'après la base de données Scopus, il apparait que le nombre d'articles publiés faisant référence à la mécanobiologie est passé de 124 en 2012 au double en 2017 montrant ainsi l'intérêt croissant de la communauté scientifique à ce sujet. Ainsi que les possibilités de publications.

Ce projet pluridisciplinaire sera mené en collaboration avec :

- le laboratoire franco-canadien de Nanotechnologies et Nanosystèmes (LN2) UMI 3463 CNRS, Université de Sherbrooke, Québec, Canada,
- 2 équipes de l'IJL, l'équipe « Nanomatériaux pour la vie et le développement responsable » et « Nanoparticules et Santé ». À noter, le renforcement en « compétences liées au Vivant » avec l'incorporation au sein de l'IJL, au 1er Janvier 2018, de 3 biologistes/toxicologues (Luc Ferrari, Olivier Joubert, Bertrand Rhin),
- la biologiste Dr Grandemange (CRAN – Département Biologie, Signaux et Systèmes en Cancérologie et Neurosciences - Université de Lorraine)

Références :

- [1] Delcourt, F., La mécanobiologie (l'osthéopathie et les sciences), article provenant du site internet <http://osteosciences.over-blog.com/2016/02/la-mecanobiologie.html>
- [2] Lam, W. A., Rosenbluth, M. J., & Fletcher, D. A. (2007). Chemotherapy exposure increases leukemia cell stiffness. *Blood*, 109(8), 3505–3508. doi:10.1182/blood-2006-08-043570.
- [3] Suresh, S., Spatz, J., Mills, J. P., Micoulet, a, Dao, M., Lim, C. T., ... Seufferlein, T. (2005). Connections between single-cell biomechanics and human disease states: gastrointestinal cancer and malaria. *Acta biomaterialia*, 1(1), 15–30. doi: 10.1016/j.actbio.2004.09.001.
- [4] Rother, J., Nöding, H., Mey, I. and Janshoff, A., "Atomic force microscopy-based microrheology reveals significant differences in the viscoelastic response between malign and benign cell lines," *Open Biol.* 4, 140046 (2014).
- [5] Cortes, D. H., Suydam, S. M., Silbernagel, K. G., Buchanan, T. S. and Elliott, D. M., "Continuous Shear Wave Elastography: A New Method to Measure Viscoelastic Properties of Tendons in Vivo," *Ultrasound Med. Biol.* 41(6), 1518–1529 (2015).
- [6] Senvelli, S.U. (2016), Novel acoustic Wave Microsystems for Biophysical Studies of Cells, open Acces dissertations, Paper 1655.
- [7] Senvelli, S. U., Ao, Z., Rawal, S., Datar, R. H., Cote, R. J., & Tigli, O. (2016). A surface acoustic wave biosensor for interrogation of single tumour cells in microcavities. *Lab on a Chip*, 16(1), 163–71. <https://doi.org/10.1039/c5lc01212k>.
- [8] Stamp M. E. M., Brugger M. S., Wixforth A., and Westerhausen C., Acoustotaxis – in vitro stimulation in a wound healing assay employing surface acoustic waves, *Biomater. Sci.*, 2016, 4, 1092 DOI: 10.1039/c6bm00125d
- [9] Sarry, F., Rocha-Gaso, M.I., Renaudin, A., Beyssen, D., Oudich, M., Charrette, P., "In situ characterization of biofluid using an optimized hybrid acousto-optic sensor array on a microfluidic cell", 2017 IEEE Sensors Proceeding, pp 1404-1406, ISBN: 978-1-5386-4056-2

Chercheurs de l'équipe 405, impliqués dans ce projet doctoral:

Pr Frédéric SARRY (Directeur de Thèse) : Expertise sur les dispositifs piézoélectriques à base d'Ondes Élastiques de Surface (SAW) de type LOVE pour la détection et le dépôt/optimisation de couches minces piézoélectriques par Pulvérisation Magnétron.

Dr Denis BEYSSEN (co-Directeur): Compétences en microfabrication en salle blanche, en microfluidique assisté par des ondes acoustiques de type Rayleigh. A développé des briques élémentaires pour des laboratoires sur puce (étages « actionnement de microgoutte », « mélange », « thermocycleur » acoustique).

Dr Mourad OUDICH: Expertise dans la simulation numérique (Logiciel Comsol Multiphysics)
des phénomènes de propagation d'ondes acoustique et électromagnétique dans les milieux
solides et fluides.

Profil du candidat :

Grande ouverture d'esprit et maturité.

**Pour les universitaires : mention Bien en M1 et S9 du M2 exigée + dans les 3 premiers
de la promotion**

Pour les Ingénieurs, classement en tête de promotion souhaité

Bon niveau d'Anglais exigé. Avoir un score au TOEIC > 800 sera un plus.

Contacts :

Pr Frédéric SARRY, **E-mail** : frederic.sarry@univ-lorraine.fr

[http://ijl.univ-lorraine.fr/recherche/departement-nanomateriaux-electronique-et-vivant-
n2ev/micro-et-nanosystemes/](http://ijl.univ-lorraine.fr/recherche/departement-nanomateriaux-electronique-et-vivant-n2ev/micro-et-nanosystemes/)

Date de début : Octobre 2018

Mis en forme : Police :(Par défaut) Arial, 12 pt, Gras,
Couleur de police : Vert, Anglais (États-Unis)

Mis en forme : Niveau 1, Espace Après : 0 pt, Ne pas ajuster
l'espace entre le texte latin et asiatique, Ne pas ajuster l'espace
entre le texte et les nombres asiatiques, Taquets de
tabulation : 1,25 cm,Gauche

Mis en forme : Police :(Par défaut) Arial, 12 pt, Gras,
Couleur de police : Bleu, Anglais (États-Unis)