

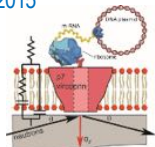
Axe 1-Atelier 4 :

Biocapteurs Diagnostiques (physiques)

- Modérateurs :
 - Clément Hébert (INSERM)
 - Pascal Mailley (Leti-DTBS)

PROJECT	Systèmes Nanobiotechnologiques et Biomimétiques		 www-timc.imag.fr/synabi
LABORATOIRE et TUTELLES	   	ITS-Grenoble Axe principal : Explorer et Diagnostiquer ITS-Grenoble Axe secondaire : Traiter et intervenir	

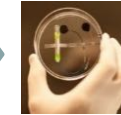
Prep. Biochem. Biotech., 46:546, 2015
Eur. Phys. J., E39:123, 2016
Langmuir, 33:9988, 2017
Scientific Reports, 7:3399, 2017
ACS Nano, 12:8867, 2018
Small, 15:1805046, 2019
Chem. Commun. 55:13152, 2019



Symbiotic ion channel-based systems

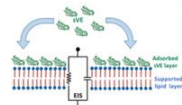
Symbiotic enzyme-based systems

- ANR – project BioWATTS (Univ. Rennes)
- ANR – project IMABIC (CEA-IRIG-SyMMES-CAMPE, LGP2, Univ. Poitiers, Biopic SAS)
- SATT – project BIOPILE (LRB) (IBFC: CEA-LETI, LGP2, UGA-DCM, Sorin Group)
- SATT – project MICROBIOTA SAMPLER (CHUGA)
- SATT – project SYMBIONT (LRB, CHUGA)
- SATT – project ENDOBIOCRINE (GIN)
- **Ligue Contre le Cancer** (2x projects in nanobiotech & cancer biomarkers) (BCI - IMAC)
- Carnot LSI – project EXSITE (Murata Europe B.V.)
- Région Rhône-Alpes Auvergne – project ENDOPROB (Pelican Health SAS)
- InnovaXN – project Nanostructure of Proteins in Membranes (ILL, Surgical Diagnostics Pty Ltd)
- (submitted) ANR Equipex+ – project SHyFlex (CEA-LITEN, CEA-LETI, CHUGA)
- SATT / UGA Out-of-Labs – project UROLOC

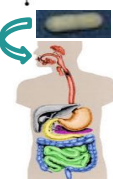


Scientific Reports, 3:1516, 2013
Chem. Commun., 50:14535, 2014
Energy Environ. Science, 8:1017, 2015
Electrochimica Acta, 269:360, 2018
Mater. Sci. Eng. C, 108:110359, 2020

Biotechnol. J., 13:1800463, 2018

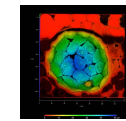


FR1552927, 2015
 FR1654215, 2016
 FR1655187, 2016
 FR1654215, 2017

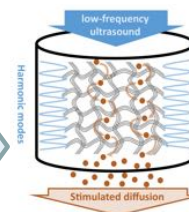


Bioinspired diagnostic systems

Bioinspired therapeutic systems



Biomaterials, 34:10099, 2013
PlosONE, 9(6):e99416, 2014
Trends Biotechnol., 34:757, 2016
Trends Biotechnol., 35:1035, 2017
 FR1654213, 2016
 FR1763088, 2017
 FR1902392, 2019
 FR1902393, 2019
Nanomedicine, 2020 (accepted, in press)



Forces Locales	équipe inventive et innovante capable d'initier des projets; obtenir de fonds pour la recherche provenant de sources publiques et industrielles; créer de startups; (<u>équipements spécialisés</u> : patch-clamp électrophysiologie, électrochimie, biophysique, dispositif médicale)
Sujets de Collaborations Potentielles	organ-on-chip; microbiote; smart-hybrid-flexible medical devices; electrochemical biosensors; biofuel cells; biomimetic membrane systems; engineering with biology

WIMAGINE® : L'IMPLANT CHRONIQUE SANS FIL POUR L'ÉLECTROCORTICOGRAPHIE CLINIQUE

- Dans le cadre du projet BCI, Clinatéc a développé un implant ECoG sans fil (WIMAGINE®), des algorithmes de décodage en temps réels et des effecteurs
- Ce système est en cours d'essai clinique pour la suppléance motrice pour les tétraplégiques stabilisés (NCT02550522)
- De nombreux brevets ont été délivrés et des résultats scientifiques publiés dont l'article du Lancet Neurology 2019
- Le CEA travaille maintenant sur:
 - le développement de nouveaux effecteurs
 - l'amélioration du décodage grâce à l'intelligence artificielle
- Le CEA est à la recherche de nouveaux usages cliniques pour tout ou partie du système



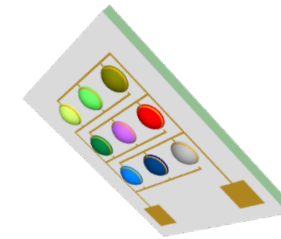
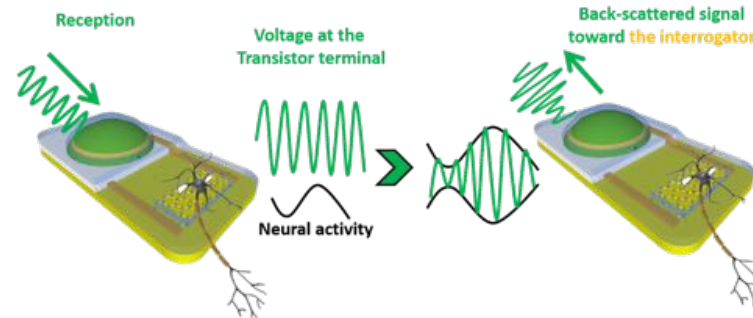
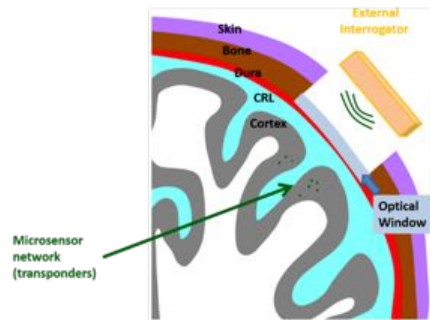
Wireless Recording and Stimulation of neural activity using ultrasonic communication

-> Targeted applications

Main target: Neural Prosthesis

Could be interesting for wireless intrabody monitoring and stimulation

-> Project Concept(Recording case)

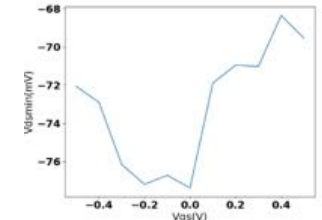
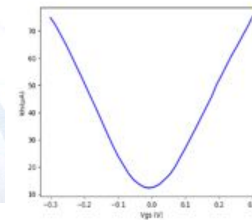


External Interrogator (ultrasonic probe, integrated electronic)

The back-scattered signal contains all the neural information

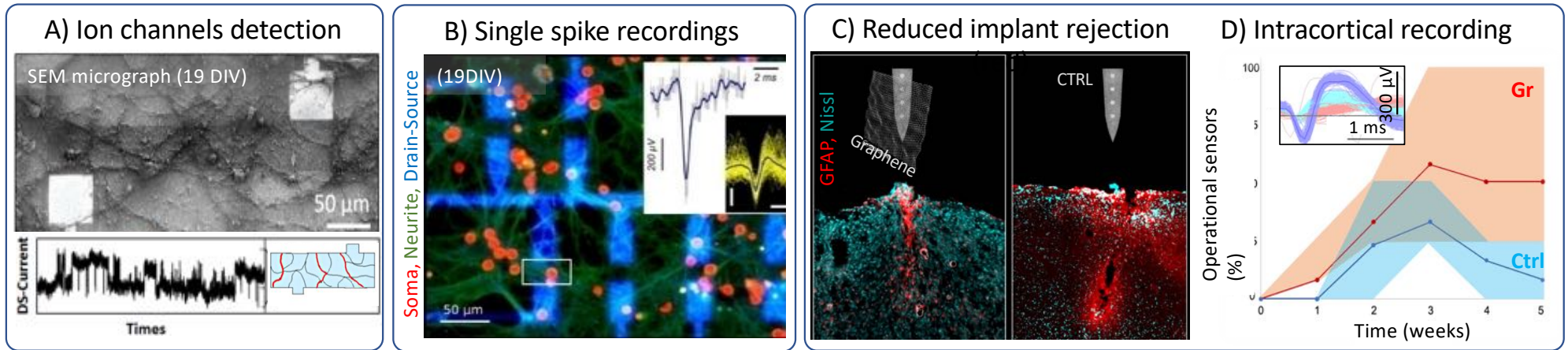
-> Skills and Results

Arrays of neural sensor and stimulators
Characterization set up for electrodes, transistors
Laser vibrometer, Pulse-echo.

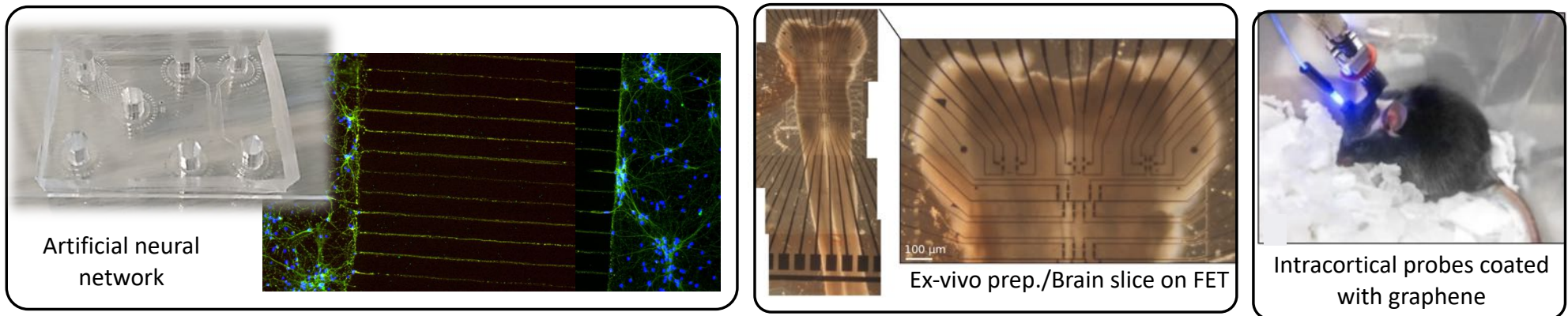


-> Needs for the project:

Specialist in ultrasound generation and detection
Specialist in integrated circuit



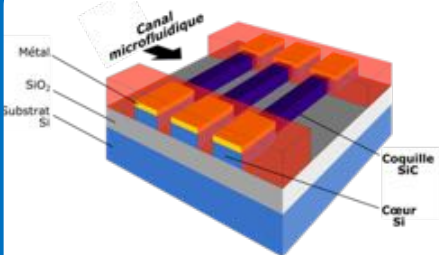
Ultrasensitive and biocompatible nanodevices (typ. Silicon/Graphene FET arrays)



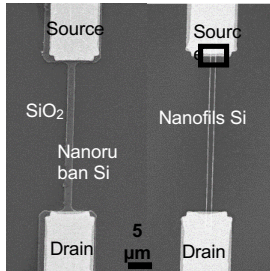
NWFETs for biosensing

Dispositifs miniaturisés pour la détection directe de biomarqueurs par voie électrique → diagnostic in vitro

Transducers : Nanotransistors fonctionnalisés

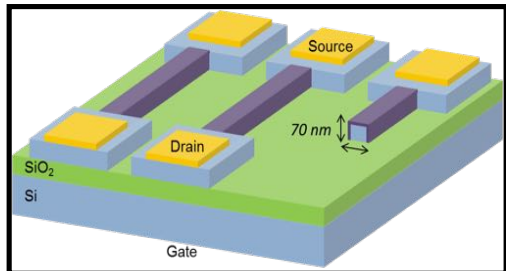


Canal microfluidique
Métal
SiO₂
Substrat Si
Coquille SiC
Cœur Si



Source
Source
SiO₂
Nanofils Si
Nanoruban Si
Drain
5 μm
Drain

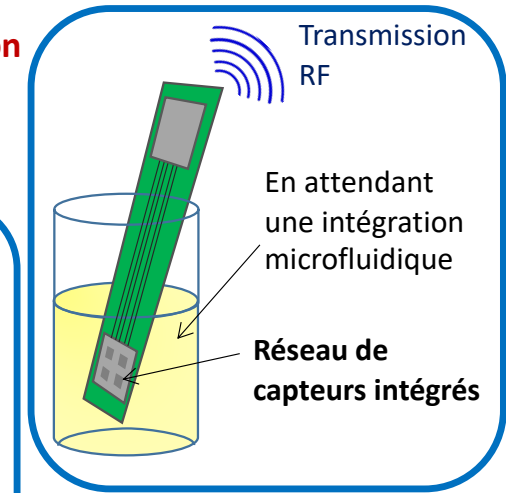
Nanofils parallèles Si, SiC

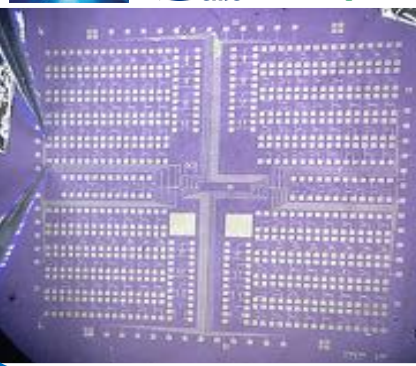


Source
Source
SiO₂
Si
Drain
70 nm
Gate

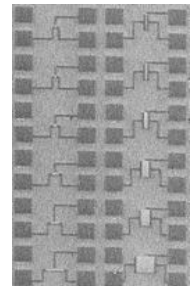
Silicon Carbide nanowire field effect transistor for DNA detection
L. Fradetal, et al.
Nanotechnology 2016

**Biocompatibilité de SiC
→ vers le in vivo**

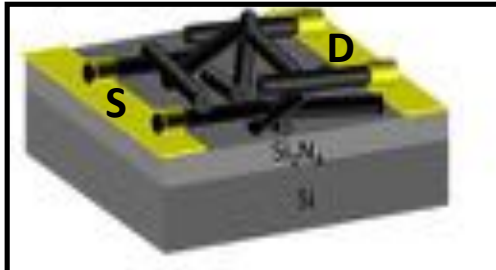




HOR 2020



Nanonets de Si



S
D
Si₃N₄
Si

Optimization of GOPS-based functionalization process and impact of Aptamer grafting on the Si Nanonet FET electrical properties as first steps towards Thrombin electrical detection
M. Vallejo-Perez et al.
Nanomaterials_10_01842 (2020)

Transférables sur substrat flexible

Objectif = améliorer les performances de détection : sensibilité, spécificité, stabilité fonctionnelle, reproductibilité

Compétences recherchées = spécialistes en biomarqueurs...

Capteurs de type ISFET basés sur mécanismes originaux de lecture, avec large spectre d'applications

Permanents impliqués : Irina IONICA,

Irina.Ionica@grenoble-inp.fr

Christoforos THEODORU,

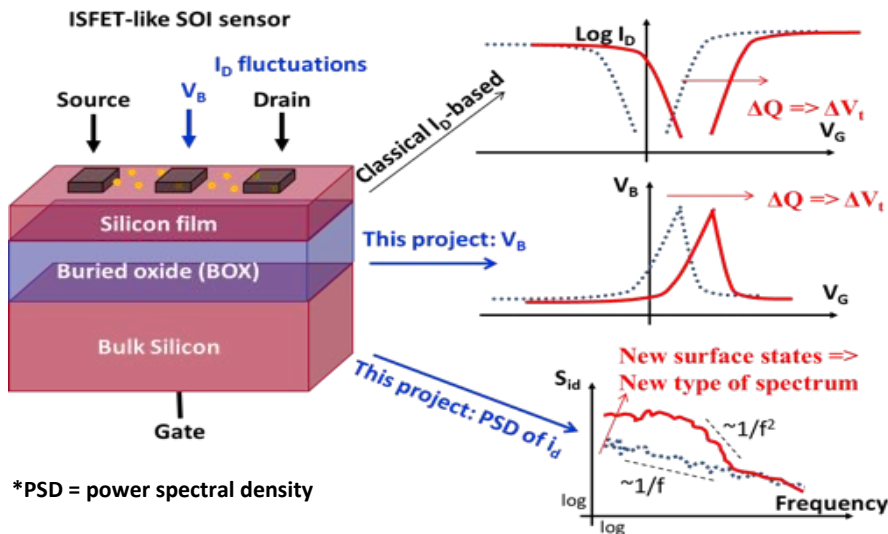
christoforos.theodorou@grenoble-inp.fr

Maryline BAWEDIN

maryline.bawedin@grenoble-inp.fr

Laboratoire : IMEP-LAHC (Grenoble INP, UGA, CNRS, USMB)

Objectifs : calibrer, évaluer les figures de mérite et optimiser les capteurs basés sur lecture dynamique, pour des applications pragmatiques



Etat de développement actuel / résultats acquis, compétences disponibles :

- **La technologie** de fabrication d'un capteur
- **Une réponse dynamique** hors-équilibre et/ou de bruit basse fréquence aux charges déposées sur sa surface
- Compétences disponibles : Fabrication, caractérisation et modélisation électrique

Compétences recherchées :

Collaborations avec des acteurs du monde bio-médial pour passer du stade de concept au stade d'application pragmatique.

Utilisation dans le domaine de la santé / Retombés :

- **Capteurs de charge versatiles**, facilement adaptables à différentes molécules d'intérêt pour les applications
- Possibilité de mise en évidence des **phénomènes avec constantes de temps variables**
- Une **plateforme simple** pour évaluer rapidement l'efficacité des **recettes de fonctionnalisation de surface**

BiopSi: De l'isolement à la détection de marqueurs biologiques

Application des technologies silicium à l'exploration et au diagnostic de pathologies



Contexte **Biopsie liquide:** → intérêt pour le **diagnostic et le suivi de pathologie**
 → mais le tri, l'isolement et la détection des cellules, bactéries, virus ou autres biomarqueurs rendus difficiles selon la **complexité du fluide biologique**

Isolement et tri fluide en taille

→ **DLD** (Deterministic Lateral Displacement)

Canal DLD Set-up de tri fluide par DLD

- Isolement ou enrichissement de particules telles que globules rouges, bactéries, vésicules extracellulaires (OG: qqes 10µm à qqes 100nm)

Détection des particules triées

→ **Capteurs FET à nanofils**

Fenêtre de détection d'un capteur à nanofils en Si - Insert: coupe TEM d'un nanofil

- Haute sensibilité électrostatique due à la taille des nanofils (OG: 40nm) → variation de leur conductivité à l'hybridation cible-sonde

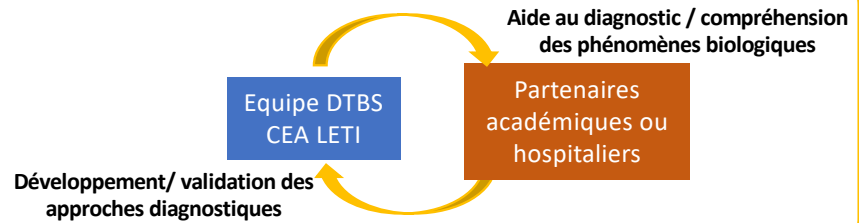
→ **Capteurs de masse type SMR**

Exemple de résonateur SMR (Suspended Microchannel Resonator)

- Analyse en masse ou en déformabilité de particules telles que cellules, organoïdes (OG: du pg au fg)

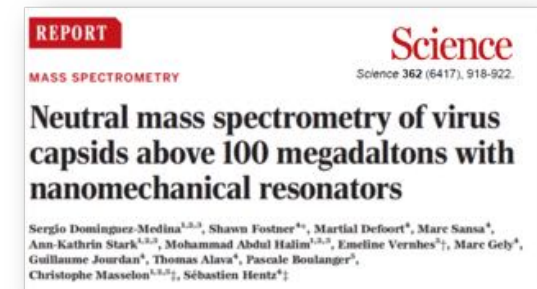
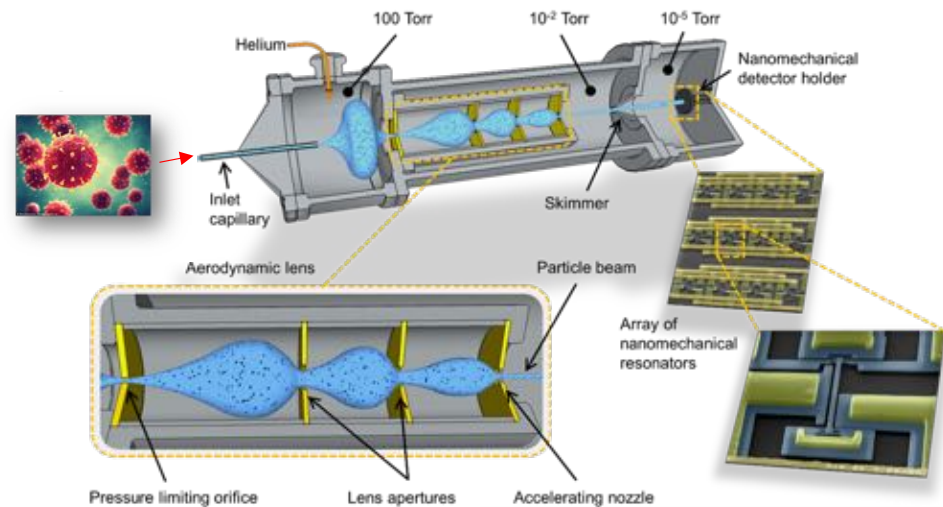
Motivations

- **Rencontre de collaborateurs avec une vision applicative** (biologistes, soignants, praticiens hospitaliers...)
- **Test et validation biologique et clinique de ces systèmes fluidiques**, avec des échantillons d'intérêt (CTCs, virus, vésicules extracellulaires).
- **Prise en compte des besoins cliniques** pour le développement de nouveaux systèmes permettant d'apporter une aide à la compréhension de mécanismes biologiques.

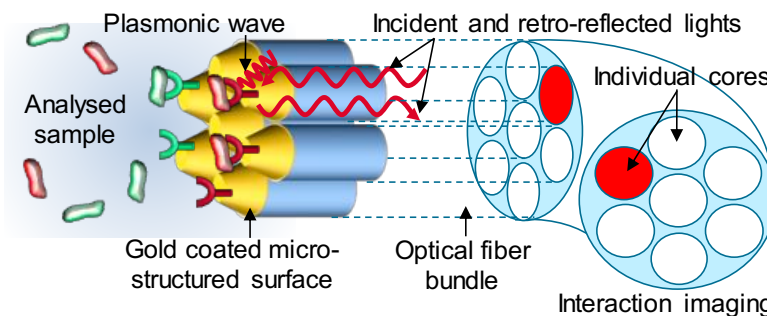


VIRIONEMS : Spectrométrie de masse à nano-résonateurs pour la détection et caractérisation de particules virales.

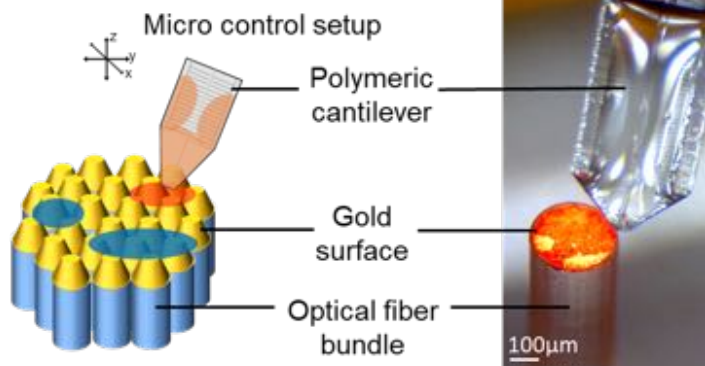
- **Axes** : 1. Explorer, Diagnostiquer. | 2. Santé, environnement.
- **Applications** : 1. Détection de virus | 2 Développement de VLP.
- **Technology Readiness Level** : 3-4 [Proof of concept]
- **Acquis** : 1. Prototype de MS à nano-résonateur. | 2. Mesures de masse de capsides > 100 MDa.
- **Objectifs** : 1. Echantillonnage d'aérosols de particules virales. | 2. Etablir la spécificité de la mesure de masse.
- **Suite** : Transfert de technologie : détection/analyse de virions.
- **Ressources** : Equipe dédiée (7 personnels) | Prototype et nano-capteurs fonctionnels. | Financements : ERC Consolidator ; CEA Instrumentation Détection ; GRAL.
- **Durée** : 4 ans
- **Besoins** : Post-doc instrumentation | Prototype échantillonnage d'aérosols. | Nano-capteurs 2^{ème} génération.
- **Compétences recherchées** : Virologie | Biologie structurale | Microfluidique.



Laboratoire sur Fibre



Multi-Functionalization



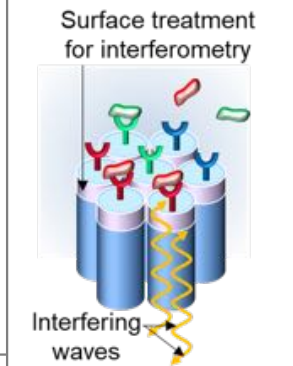
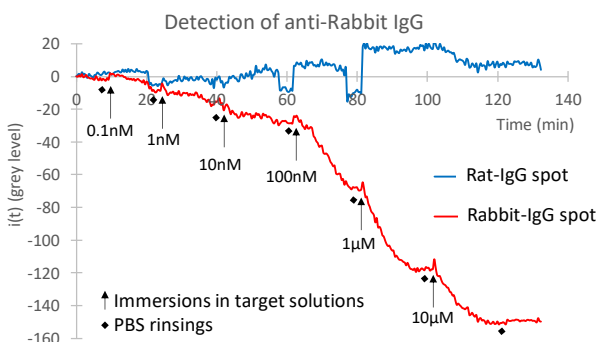
Besoin : développement d'outils dédiés aux diagnostics *in vivo* par endoscopie.

Descriptif : structuration d'assemblages de fibres pour utilisation comme biocapteurs plasmoniques. Fonctionnalisations localisées par chimie de surface pour immobilisation de sondes spécifiques.

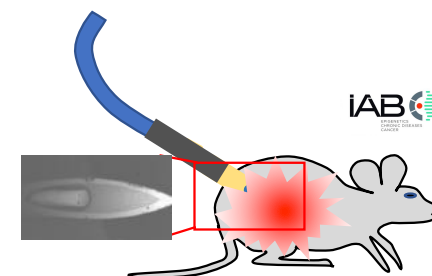
Forces locales : Preuve de concept d'une bio-détection multiplexée, à distance et sans marquage, *in vitro*, en conditions modèles.

Approche interférométrique en phase d'étude (modélisations, simulations).

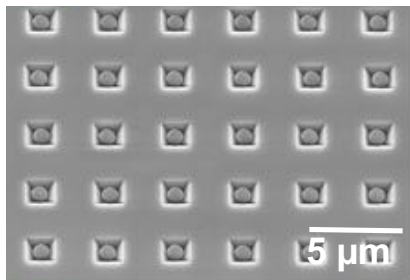
Immuno-détection



Compétences recherchées : **Biologie** - modèles biologiques pertinents : organe artificiel, *in vivo*. Quid du travail en milieu complexe ? **Physique** - optique – traitement de surface pour guide d'onde (couches minces...).



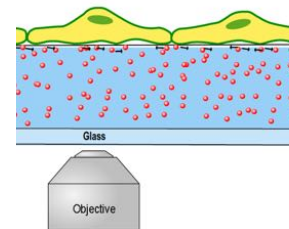
Available technologies



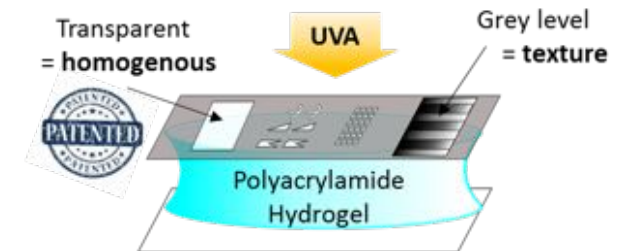
capillary or convection
guided trapping of
nano/micro objects



lens less microscopy :
cm-scaled field of view



traction force microscopy for
measuring cell contractility



rigidity patterned hydrogel
for cell culture

Objectives

proofs of concept in the domain of allergy detection and cell contractility dysfunction

Looking for ...

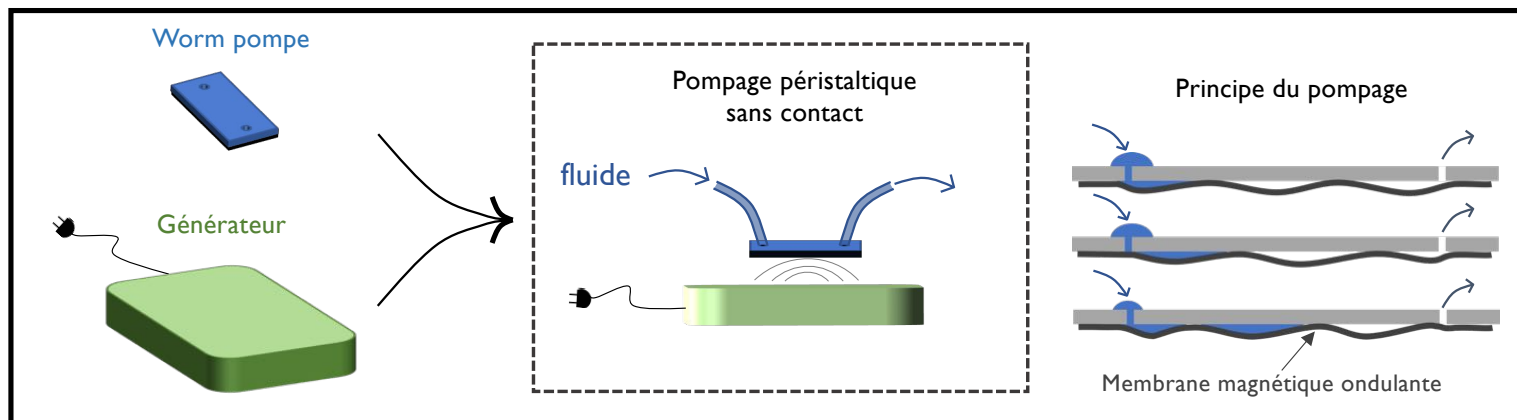
collaboration with medical doctors (allergology)/ chemists of biomolecules/ bio labs on muscular pathologies

Alice NICOLAS/David PEYRADE

Pump-it!

Micro-pompes doseuses intégrables dans les dispositifs de laboratoires sur puces

Cœur de la Techno



Avantages

- Actionnement sans connexion ni frottement
- Pompage bidirectionnel
- Contrôle direct du débit (0.01-1000 $\mu\text{L}/\text{min}$)
- Facilité d'intégration et d'utilisation
- Système hermétique
- Système compact

Applications

- Automatisation des laboratoires sur puces
- Culture cellulaire automatisée
- Diagnostic/Point of care
- Organe sur puce
- Tests environnementaux
- Chimie en flux

Mise en œuvre



Victor VIEILLE Institut Néel/CNRS/Linksum

Institut des Technologies de la Santé Grenobloises

Besoins

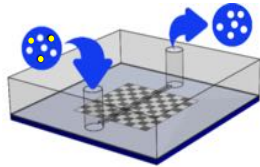
- Partenaires de développement intéressés par notre technologie
- Connaissance des contraintes du terrain
- Tests en condition réelle

24/09/20

Micro/nano-magnets & pulsed magnetic fields

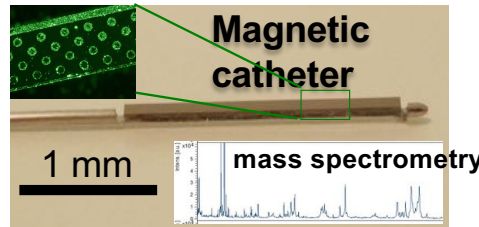
Micro-magnets developed @ NEEL so far used for:

Cell / antibody trapping (in-vitro)



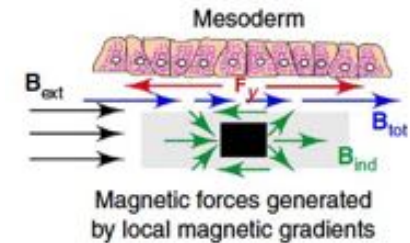
Ampere, G2Elab, LMGP 

Protein trapping (in-vivo)



Clinatoc

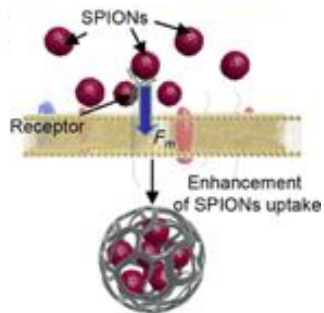
Mechanotransduction



@ embryos @ cells

Institut Curie LIPhy

Pulsed fields used to charge cells with magnetic nanoparticles



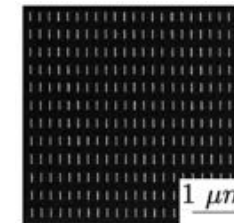
Czech Academy of Sciences

Nora DEMPSEY, Institut Néel, CNRS

Now looking for new applications of **micro + nano magnets and pulsed fields in biology and medicine**

Magnet size:
 $\mu\text{m} \rightarrow \text{nm}$

Magnetic field gradient:
 $10^6 \text{ T/m} \rightarrow 10^9 \text{ T/m}$



ENORMOUS forces
@ $\mu\text{/nano}$ scale !!!

Institut des Technologies de la Santé Grenobloises

24/09/20

BRAINPRINT

- **Besoin:** Exploration théranostique des territoires inaccessibles pour mettre en place une médecine de précision du microenvironnement cérébral : multi-omique, mais aussi physique intégrant haute résolution spatiale et interventionnelle: des tumeurs cérébrales au neurodégénératif et à la prévention environnementale.

- **Descriptif du projet:** approche translationnelle industrielle et bioclinique du concept d'empreinte moléculaire et cellulaire. Applications aux tumeurs cérébrales et exploration cochléaire. Technologie silicium nanoporeux et analyse *in situ* spectrophysique.
- **Technology Readiness Level: 7**
- **Forces locales:** H Lahrech (imagerie), G Offranc-Piret (intégration micro-électrode), SPINTEC, Institut Néel (nano-magnétisme), CEA, Edyp, ESRF, Service neurochirurgie, ORL, Neurologie, oncologie, imagerie IRM et nucléaire-Medimprint, Biotem, Vizion, Deker Catin.
- **Compétences recherchées:**
 - **technologiques:** intégration optique, analyse multi-spectrale, drug delivery, capteurs physiques, miniaturisation
 - **Data:** intégration des données multimodales individuelles pour une décision thérapeutique n=1
 - **Biologique:** analyse « single cell » sur l'empreinte, approche Imprint organoïdes , métabolomique
 - **Cliniques:** extension multi-organes, design d'essais n=1 associant des drogues repositionnées

