

**Développement et caractérisation de capteurs électromagnétiques utilisant la diélectrophorèse haute fréquence pour l'isolation rapide de cellules souches cancéreuses sur puce.**

Claire Dalmay, claire.dalmay@xlim.fr

Tél : 0555457542


Arnaud Pothier, arnaud.pothier@xlim.fr

Tél : 0

Equipe : MINT, Limoges


**Mots clés :** Capteur, microsystemes, microfluidiques, ondes électromagnétiques, diélectrophorèse, analyses cellulaires

**Résumé de la thèse :**

 Une thèse est proposée au laboratoire XLIM/Université de Limoges dans le cadre du projet européen SUMCASTEC (Semiconductor-based Ultrawideband Micromanipulation of Cancer STEM Cells / H2020 FET OPEN 2016-2017) que l'Université de Limoges coordonne : <http://www.sumcastec.eu>

L'objectif principal du projet est de mettre en œuvre une approche innovante pour l'isolation en temps réel et la neutralisation de cellules souches cancéreuses (CSCs).

Les CSCs représentent une sous population spécifique de cellules cancéreuses responsable de la résistance aux traitements et de la récurrence de certains cancers. Bien que leur détection et leur isolation rapide soient essentielles aux soins et à la survie du patient, les CSCs restent encore aujourd'hui difficiles à isoler et à caractériser à cause de la nature indifférenciée de leur phénotype. Ce manque de critères de caractérisation rend complexe le tri et l'isolation de ces cellules indifférenciées par les méthodes conventionnelles de cytométrie en flux. Des approches basées sur des tests fonctionnels comme les propriétés d'auto-renouvellement ou de différenciation multipotente permettent de détecter les CSCs mais requièrent un temps d'analyse très long (pas moins de 40 jours) et ne peuvent pas être utilisées dans l'élaboration d'un diagnostic clinique ce qui compromet les temps de traitement et à terme la survie des patients.

 A PhD thesis is proposed at XLIM laboratory/Limoges University in the frame of the European project (H2020 FET OPEN 2016-2017) "Semiconductor-based Ultrawideband Micromanipulation of Cancer STEM Cells (SUMCASTEC)". The objective of SUMCASTEC is to explore a radically new approach for cancer stem cells (CSCs) real time isolation and neutralization.

CSCs represent a specific subpopulation of cancer cells responsible for therapeutic resistance and recurrence in brain cancers. Although rapid detection and isolation of CSCs appear essential for patient care and survival, CSCs remain nowadays difficult to isolate, characterize and target due to their undifferentiated phenotype. This lack of specific characterization criteria makes complex to use common flow cytometry methods to ensure an accurate sorting and discrimination of such undifferentiated cells. Research approaches, based on functional tests such as self-renewal, multipotent differentiation allows to detect CSC, however these method are time consuming (not less than 40 days ) and cannot be performed to determine clinical diagnosis which compromises patient's survival and delays treatment.

## **Objectifs :**

Le premier objectif visé dans la thèse est de développer un microsystème permettant de générer un piégeage efficace des cellules par DEP-UHF. Ce système permettra d'établir les signatures électromagnétiques UHF des CSCs et des cellules différenciées qui en dérivent. La seconde étape sera de développer et de caractériser un trieur de cellules en couplant les technologies CMOS et microfluidique. Finalement, pour valider l'isolation des CSCs sur la puce, des corrélations avec les paramètres biologiques seront nécessaires. C'est pourquoi, une fois isolées par la puce, les cellules triées seront collectées et remises en culture pour les tests fonctionnels nécessaires à la validation de l'efficacité de la sélection.

Ce travail se situe à l'interface de plusieurs disciplines impliquant un large spectre d'activités dont la conception de capteurs électromagnétiques, la fabrication et l'utilisation de microsystèmes à partir des technologies CMOS et microfluidiques, la biologie et la caractérisation cellulaire...

De plus, une part importante de l'activité du doctorant sera dédiée à un travail expérimental en collaboration avec les différents membres du consortium européen du projet SUMCASTEC (Italie, Allemagne et Royaume Uni) et en particulier avec des concepteurs CMOS et des biologistes.

## **Description complète du sujet de thèse :**

Le travail de thèse proposé consiste au développement et à la caractérisation de capteurs microfluidiques en technologie CMOS permettant l'isolation et la caractérisation des CSCs grâce à l'obtention de leur signature électromagnétique spécifique. L'innovation visée étant le développement d'un trieur de cellules permettant l'isolation rapide des CSCs en discriminant leurs propriétés intracellulaires par des techniques de diélectrophorèse haute fréquence (DEP-UHF).

La technique de DEP consiste à induire un déplacement des cellules lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique non uniforme. La signature diélectrophorétique de la cellule est donnée par l'évolution de sa différence de polarisabilité avec le milieu d'immersion en fonction de la fréquence du champ appliqué. Les techniques classiques de DEP utilisent typiquement des fréquences allant de 10 KHz à quelques MHz et les informations obtenues concernent essentiellement les spécificités liées à la membrane cellulaire (taille de la cellule, capacité membranaire...).

En augmentant les fréquences de travail au-dessus de 50 MHz, l'onde électromagnétique peut traverser la membrane cellulaire pour interagir directement avec le contenu intracellulaire. Dans ces conditions, les propriétés internes à la cellule comme la conductivité et la permittivité du cytoplasme, la permittivité de l'enveloppe nucléaire ou encore le rapport nucléocytoplasmique (taille relative du noyau par rapport au cytoplasme) sont prédominantes. Ce dernier point est particulièrement important à propos des cellules souches dont le rapport nucléocytoplasmique est connu pour diminuer significativement avec la différenciation (typiquement avec un ratio compris entre 2 et 3).

### **Compétences à l'issue de la thèse :**

Le (la) candidat (e) sera intégré (e) à un laboratoire pluridisciplinaire et disposera d'un environnement de travail unique pour se former à différentes techniques (microfabrication, simulations, expérimentation microfluidique, culture & caractérisation cellulaires (s'il (elle) le souhaite). De par ses expériences acquises dans des domaines scientifiques exigeants et transdisciplinaires (biophysique, microtechnologies, microfluidique) pourra tout à fait s'engager dans une carrière académique ou aussi bien s'orienter vers des emplois en R&D dans l'industrie dans le domaine en plein essor des micro et nanotechnologies. L'expérience collaborative européenne sera également un plus.

### **Présentation de l'équipe d'accueil :**

Cette thèse se déroulera au sein du groupe Capteurs de l'équipe MINT (<http://www.xlim.fr/recherche/pole-electronique/rf-elite/micro-et-nano-structures-pour-les-telecoms-mint#capteur-RF>) qui développe des approches originales pour l'analyse cellulaire à partir de micro système et d'ondes électromagnétiques

**Financement :** Lot3: Sujet financé (organisme - industriel - ...)

**Spécialité de Doctorat :** Sciences et Technologies de l'Information et de la Communication

**Domaine de compétences principal:** Sciences pour l'Ingénieur

**Domaine de compétences secondaire:** Physique

### **Candidat :**

**Compétences souhaitées :** Le (la) candidat(e) sera de préférence un(e) étudiant(e) physicien(ne) ou ingénieur(e) intéressé(e) par l'expérimentation, les microtechnologies, la modélisation des phénomènes d'interaction champs électromagnétiques/cellules biologiques et l'interdisciplinarité. Le(la) candidat(e) aura de préférence un master dans les domaines de la biophysique, des micro et nanotechnologies et/ou de la microfluidique. Une première expérience de travail à l'interface physique/biologie constituerait un plus. Il (elle) devra être capable de s'intégrer dans des équipes de différentes cultures, avoir un goût marqué pour l'expérimentation, être autonome et savoir prendre des initiatives, rédiger et présenter de présenter ses travaux de manière claire et synthétique, tant à l'écrit qu'à l'oral.

**Conditions restrictives de candidature :** Aucune

**Date Limite de candidature :** 30-juin-17