

## ED 406 - Proposition de sujet de thèse 2019

### Systèmes analytiques à reconnaissance moléculaire : cas de dispositifs miniaturisés à base d'aptamères pour l'analyse multi-cible de marqueurs biologiques

#### Institute of Chemistry for Life and Health Sciences

Chimie ParisTech – PSL / CNRS

Equipe « Synthèse, Electrochimie, Imagerie et Systèmes Analytiques pour le Diagnostic »

Chimie ParisTech, 11, rue Pierre et Marie Curie 75231 PARIS Cedex 05

#### **Profil des candidat(e)s :**

- Niveau M2 ou ingénieur, diplôme étranger équivalent obtenu dans l'année universitaire 2018-2019
- Compétences souhaitées : formation de base en chimie générale et en chimie analytique

**Mots clés:** aptamères, système miniaturisé, méthodes séparatives, électrochimie, spectrométrie de masse, fonctionnalisation de surface, chimie de surface

**Etablissement d'accueil :** Chimie Paris Tech PSL

#### **Contacts :**

Co-Directeurs

**Dr. Fethi Bedioui** ([fethi.bedioui@chimie-paristech.fr](mailto:fethi.bedioui@chimie-paristech.fr)), tél. 33 (0) 1.44.27.64.89

**Pr. Anne Varenne** ([anne.varenne@chimie-paristech.fr](mailto:anne.varenne@chimie-paristech.fr)) tel. 33 (0) 1.43.25.18.76

Co-encadrantes

**Dr Fanny d'Orlyé** ([fanny.dorlye@chimie-paristech.fr](mailto:fanny.dorlye@chimie-paristech.fr)) tel. 33 (0) 1.44.27.64.92

**Dr Sophie Griveau** ([sophie.griveau@chimie-paristech.fr](mailto:sophie.griveau@chimie-paristech.fr)) tél. 33 (0)1.44.27.64.93

Les candidats ont jusqu'au **mercredi 24 avril 2019 12h** pour envoyer leur dossier à l'Ecole Doctorale 406 ([irene.rasoarinoro@sorbonne-universite.fr](mailto:irene.rasoarinoro@sorbonne-universite.fr), voir aussi le site de l'ED <http://www.ed406.upmc.fr/fr/contrats-doctoraux.html>)

#### **Contexte et challenges :**

Les méthodes habituelles de diagnostic du cancer, basées sur la biopsie ou l'imagerie médicale, sont invasives et coûteuses et permettent rarement de dépister la maladie à un stade précoce. L'apparition de marqueurs, antigènes associés aux tumeurs (TAA) ou auto-anticorps (AAb) développés par le système immunitaire du patient et dirigés contre ces mêmes antigènes, a été mise en évidence dans le sérum à un stade précoce de la maladie, bien avant le développement des symptômes. Ces marqueurs sont encore peu utilisés, notamment du fait de leur présence en faible quantité chez des individus sains, mais aussi de leur manque de spécificité pris individuellement. Ainsi, **l'identification d'un panel de marqueurs comme signature protéique/immunologique d'un type de cancer pourrait être utilisée dans un but diagnostic, mais aussi de suivi thérapeutique.** De nos jours, les analyses cliniques pour le diagnostic ou le suivi de certains paramètres sont effectuées par division des prélèvements et mesures séparées de la concentration des différents analytes cliniquement pertinents. Dans ce contexte, le développement de dispositifs multiparamétriques permettant la détection simultanée de ces marqueurs dans les fluides biologiques représente un véritable défi [1]. Par ailleurs, la miniaturisation des dispositifs de mesure et leur intégration sur puce ouvrent la voie vers des unités d'analyse automatisables, transportables au chevet du patient et répondant aux besoins des milieux hospitaliers en termes d'analyses rapides, sur de faibles volumes d'échantillons, à bas coût et haut débit, sensibles et spécifiques.

Depuis près de 10 ans, nous travaillons au développement de méthodes permettant l'immobilisation localisée de sondes moléculaires sur différents matériaux de microsystème pour la détection simultanée de plusieurs composés d'intérêt (résidus médicamenteux, métaux, analytes biologiques) dans des matrices complexes (Fig. 1). Ces modules d'extraction sélectifs, basés sur la reconnaissance moléculaire, reposent sur l'utilisation d'aptamères comme récepteurs [2]. Les aptamères sont des nouvelles classes de molécules d'ADN synthétiques, reconnus pour leur haute affinité et leur excellente spécificité pour une cible ou une famille de cibles sélectionnées. Ils présentent de plus l'intérêt d'être fonctionnalisables à façon, manipulables à température ambiante, et facilement régénérable après dénaturation. Malgré ces avantages, très peu de publications portent sur les technologies à base d'aptamères pour l'analyse de traces en dispositif microfluidique.

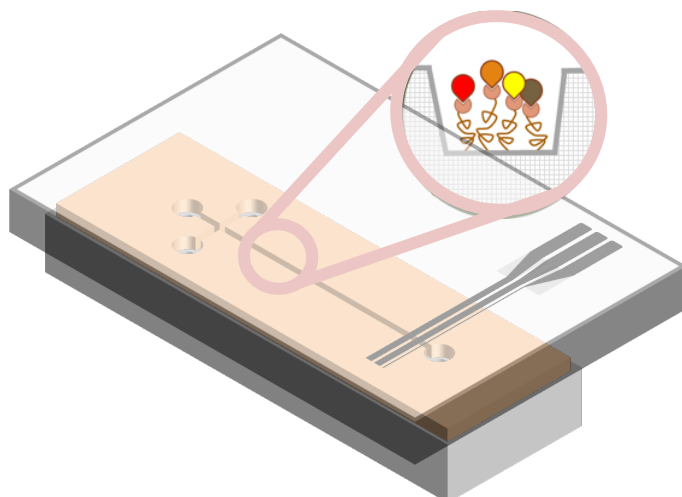


Figure 1. Schéma général du principe d'un micro système à reconnaissance moléculaire.

Ainsi le laboratoire maîtrise actuellement l'intégration en microcanal de modules d'extraction basé sur le principe reconnaissance moléculaire. Dans un schéma d'analyse totale (Fig. 1), la création de telles zones de confinement permet d'assurer la concentration des analytes cibles pour une meilleure performance de la détection [3]. Des travaux concluants sont également menés actuellement sur l'intégration d'une étape de séparation électrophorétique dans le micro dispositif et son couplage avec une détection électrochimique [4] ou par spectrométrie de masse. Le projet de thèse vise donc désormais à **optimiser l'articulation des différentes étapes nécessaires à l'analyse multi-cibles en système miniaturisé**. L'implémentation de techniques de séparation électrophorétique permettra par la suite d'amener le ou les analytes cibles, après leur relargage de la zone de confinement, vers la zone de détection. Une approche basée sur une double détection intégrée (fluorescence et électrochimique) ou couplée (spectrométrie de masse) permettra un meilleur profilage et une quantification plus précise des analytes cibles. Il est à noter que lors de l'étape de détection, le développement d'un aptacapteur pourra également être envisagé et permettre une amélioration des performances analytique du microdispositif de diagnostic.

Les performances de ce dispositif seront évaluées pour le dosage dans des fluides biologiques (sérum par exemple) d'un ensemble de marqueurs tumoraux, cibles d'aptamères déjà sélectionnés et dont la séquence est décrite dans la littérature. La technologie pour le diagnostic dont nous proposons de finaliser la preuve du concept est adaptable à tout type de cible, permettant ainsi de concevoir un microsystème «universel» intégrant toutes les étapes nécessaires à l'analyse et utilisables pour la multi-détection de cibles aussi bien biologiques qu'environnementales.

Le ou la futur(e) doctorant(e) bénéficiera d'acquis matériels et intellectuels importants et profitera de l'environnement du Labex Institut Pierre Gilles de Gennes pour la Microfluidique auquel appartient l'équipe SEISAD, ainsi que d'une collaboration bien établie et soutenue par COFECUB-France et un par PICS CNRS entre l'équipe d'accueil et les Départements de chimie de l'Université de Campinas (Brésil) et de l'Université de Goias à Goiania (Brésil) dans le cadre de la fabrication de microsystèmes pour la microfluidique.

#### References

1. Desmet, C. Systèmes de détection multiparamétrique de marqueurs biologiques ou de polluants, appliqués au diagnostic et au control environnemental. Université Claude Bernard Lyon I, 2013 ;
2. Perreard, C. Surface functionalization strategies for the design of a lab-on-a-chip integrating an aptamer-based molecular capture for the analysis of emerging water contaminants. Université Pierre et Marie Curie, 2015 ;
3. Samantha Bourg et al, Surface Functionalization of Cyclic Olefin Copolymer by Plasma-Enhanced Chemical Vapor Deposition using Atmospheric Pressure Plasma Jet for Microfluidic Applications, accepté à Plasma Processes and Polymers ;
4. Ismail, A. Dispositifs miniaturisés pour l'analyse de biomolécules : cas du monoxyde d'azote stocké sous forme de S-nitrosothiols dans les fluides biologiques. Université Pierre et Marie Curie, 2017.

Les candidats ont jusqu'au **mercredi 24 avril 2019 12h** pour envoyer leur dossier à l'Ecole Doctorale ([irene.rasoarinoro@sorbonne-universite.fr](mailto:irene.rasoarinoro@sorbonne-universite.fr), voir aussi le site de l'ED <http://www.ed406.upmc.fr/fr/contrats-doctoraux.html>)