



PhD Topic : Development of a new class of sensors combining MEMS & μfluidics for metrology in bioprocess and precision medicine.



Context : The successive epidemic waves of Sars-Cov2 have highlighted the need to increase our sovereignty in the fields of bioprocessing and to reduce our dependences on pharmaceutical production units often relocated outside France and Europe. This is a major health and economic issue. In this context, more than half of medicines are biomedicines and 95% of biotherapies are imported. The France Biolead association, recently launched on December 7, 2022, alerts us to the fact that "if we do nothing, a large part of these biomedicines won't be available", and to highlight the urgency for the France to position itself in this international competition and reduce our dependencies. The CEA/LETI is part of this association and has already embarked on this race for over a year now in the Calipso project alongside key institutional and industrial players of this sector. In addition, a new major project on this theme will be launched in 2023 within our institute. This program aims to support the development of future bioproduction units by providing them with new, more precise technologies for quality control, to reduce manufacturing cycles, to be used for their management and, in the longer term, to extend bioproduction capacities in hospitals to offer personalized biotherapies.

In addition, the CEA/LETI has been collaborating for several years with the team of Scott Manalis at MIT on the development of micro- and nanomechanical sensors coupled with microfluidics. These sensors called SMR (Suspended Microchannel Resonator) and SNR (their nano version) allow the weighing of cancerous biomarkers [1] such as tumor cells or exosomes, nanoparticles [2-3] or even more recently viruses [4] to the formulation of new gene therapies or vaccines.

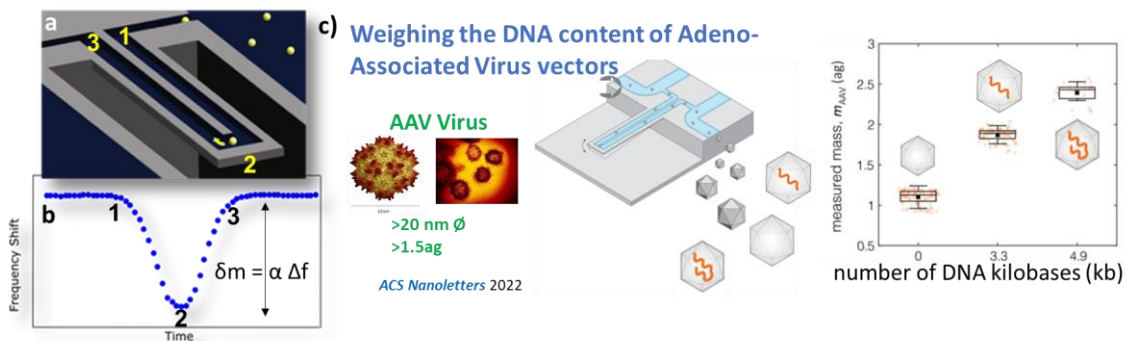


Figure 1: a) Conceptual diagram of an SMR, integrating a “U” shaped microfluidic channel. When a particle (e.g. cell) passes through the SMR, the oscillation frequency is temporary slowed down (b) and the frequency shift Δf is proportional to the buoyant mass δm of the particle. c) Illustration of the ability for SNRs to characterize adenoviruses-based vectors (used in gene therapy in particular) and to characterize their quantity of DNA cargo. Katsikis, G., et al. “Inertial and viscous flywheel sensing of nanoparticles,” *Nature Communications* 12: 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25266-3>

It is in this application context, at the crossroads between strong societal and industrial issues, and scientific challenges that this thesis subject fits.



Objectives of the PhD thesis: For this thesis subject, we want to develop a new generation of SMR sensors that will increase their sensitivity and specificity. This is a new sensor architecture combining nanomechanical approaches, semiconductor physics, microfluidics and mechanical coupling.

The challenges of these developments concern applications in bioproduction for monitoring the formulation of new therapies or even personalized medicine like the company Travera (<https://www.travera.com/>) with which the team of Home collaborates for the identification of treatment offered to patients with certain cancers. This thesis is part of a broader context of a project led by the CEA/LETI around bioproduction with institutional (INSERM) and industrial partners, as well as an international scientific collaboration with the team of Scott Manalis from MIT in medicine. precision



Description of main tasks:

The thesis will be organized in several parts which will guide the developments:

- Training on the SNR technology using existing sensors available at LETI, characterization of new bioproducts (lipid nanoparticles for example or even adenoviruses) and understand the limits of implementation of this technique for these cases of use.
- The design of new SMR sensors, based on analytical models and finite element simulations, in collaboration with the DCOS department (laboratory for MEMS of LETI).



PhD and Master positions @ CEA/LETI: Development of a new class of sensors combining MEMS & μ fluidics in bioprocess and precision medicine.

- Their manufacturing follow-up with expert teams in silicon technology.
- The adaptation of a test bench from the existing instrumentation.
- The evaluation of the performances of new sensors on different models and contexts of use in bioproduction which will be specified later. This part of the thesis will also involve the use of functionalized microbeads for targeting specific targets and may also address applications in precision medicine..



Location of the PhD thesis:

This thesis will take place at CEA/LETI - DTBS, with excellent working conditions in a highly interdisciplinary (<http://www-leti.cea.fr/en>) and stimulating environment. The thesis will be supervised by Dr. Vincent Agache and Dr. Pascal Mailley.

Depending on the context and funding opportunities, it is possible that part of the thesis be carried out at MIT mid-term over a period of 6 months to 1 year (to be defined) and which, if necessary, would involve extending the duration of the thesis contract accordingly.

Contacts :

vincent.agache@cea.fr et pascal.mailley@cea.fr



The successful candidate has a general engineering degree, with some knowledge or specialties in biotechnologies, MEMS/NEMS, microfluidics or even biophysics, or a Master's degree covering one or more of these disciplines. You have a strong interest in biosensors, micro-nanofabrication, MEMS/NEMS, μ fluidics, instrumentation development and biotechnologies in general for medical applications or in bioprocessing. A team spirit is necessary given the multidisciplinary nature of the topic, as well as a sense of creativity, spirit of autonomy, taking initiative and sharing information. Excellent communication skills and fluency in English are required (working language will be French or English).

The thesis candidate will also be attached to the doctoral school of Physics of the University of Grenoble Alpes (UGA)



References

- [1] N Cermak, S. Olcum, FF Delgado, SC Wasserman, KR Payer, M Murakami, SM Knudsen, RJ Kimmerling, MM Stevens, Y Kikuchi, A Sandikci, M Ogawa, V Agache, F Baléras, DM Weinstock, SR Manalis. High-throughput single-cell growth measurements via serial microfluidic mass sensor arrays, *Nature Biotechnology*, 34, pp.1052-1059, 2016.
- [2] G. Katsikis, JF. Collis, SM. Knudsen, V. Agache, JE. Sader, SR. Manalis, Inertial and viscous flywheel sensing of nanoparticles, *Nature Communications*, 12, Article number: 5099, 2021.
- [3] M. Gagino, G. Katsikis, S. Olcum, L. Viroth, M. Cochet, A. Thuairé, SR. Manalis, V. Agache, Suspended Nanochannel Resonators Arrays with piezoresistive sensors for high-throughput weighing of nanoparticles in solution, *ACS Sensors*, 5, 4, 1230–1238, 2020.
- [4] G Katsikis, IE Hwang, W Wang, VS Bhat, NL McIntosh, OA Karim, BJ Blus, S Sha, V Agache, JM Wolfrum, SL Springs, AJ Sinskey, PW Barone, RD Braatz, SR Manalis. Weighing the DNA content of Adeno-Associated Virus vectors with zeptogram precision using nanomechanical resonators, *Nano Letters* 22, 4, 1511–1517, 2022.



Proposition de thèse : Développement d'une nouvelle famille de capteurs combinant MEMS et microfluidique pour le dosage et pilotage de bioprocédés, et la médecine de précision.



Contexte : Les vagues successives épidémiques de Sars-Cov2 ont remis en lumière la nécessité d'accroître notre souveraineté dans les domaines de la bioproduction et de réduire nos dépendances à l'égard des unités de production pharmaceutiques souvent délocalisées hors de France et d'Europe. Il s'agit d'un enjeu majeur tant sanitaire, qu'économique. Dans ce contexte, plus de la moitié des médicaments sont des biomédicaments et 95% des biothérapies sont importées. L'association France Biolead lancée le 7 Décembre 2022, nous alerte par la voix de son président sur le fait que « si nous ne faisons rien, une grande partie de ces biomédicaments ne sera pas disponible », et de préciser le caractère urgent pour la France de se positionner dans cette compétition internationale et réduire nos dépendances. Le CEA/LETI fait partie de cette association et s'est déjà lancé dans la course depuis plus d'1 an à présent dans le projet Calipso aux côtés d'acteurs institutionnels et industriels clés sur cette filière. Par ailleurs un nouveau projet d'ampleur sur cette thématique est lancé en 2023 au sein de notre institut. Ce programme vise à accompagner le développement des futures unités de bioproduction en leur apportant de nouvelles technologies plus précises pour les contrôles qualités, réduire les cycles de fabrication, servir à leur pilotage et à plus long terme étendre les capacités de bioproduction dans des hôpitaux pour offrir des biothérapies personnalisées.

Par ailleurs, le CEA/LETI collabore depuis quelques années avec l'équipe de Scott Manalis au MIT sur le développement de capteurs micro- et nanomécaniques couplés à de la microfluidique. Ces capteurs appelés SMR (Suspended Microchannel Resonator) et SNR (leur version nano) permettent la pesée de biomarqueurs cancéreux [1] tels que des cellules tumorales ou exosomes, des nanoparticules [2-3] ou encore plus récemment des virus [4] pour la formulation de nouvelles thérapies géniques ou vaccins.

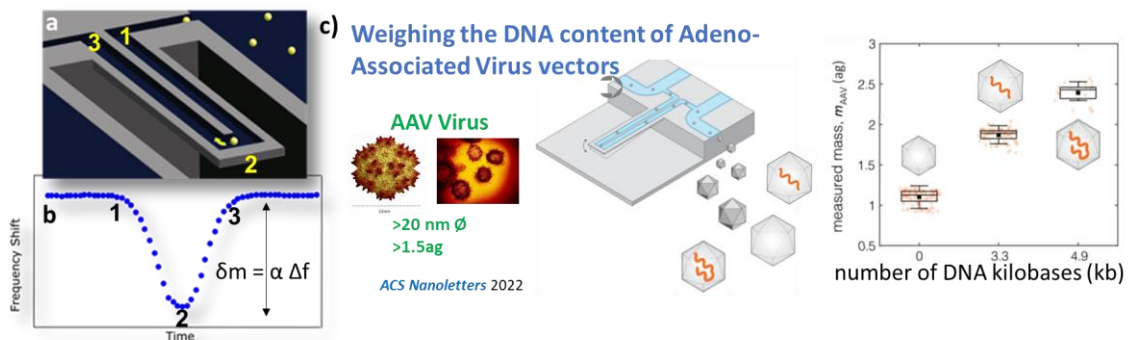


Figure 1: a) Schéma conceptuel d'un SMR, intégrant un canal microfluidique en forme de « U ». Lors du passage d'une particule (cellule par ex.) dans le SMR, la fréquence d'oscillation est ralentie (b) et le décalage en fréquence Δf permet d'extraire la masse flottante δm de la particule. (c) Illustration de la pesée d'adénovirus (utilisés en thérapie génique notamment) pour quantifier leur cargo ADN par des SNRs. Katsikis, G., et al. "Inertial and viscous flywheel sensing of nanoparticles," *Nature Communications* 12: 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25266-3>

C'est dans ce contexte applicatif, aux enjeux sociétaux et industriels forts, au croisement de plusieurs disciplines avec de nombreux challenges scientifiques que s'inscrit ce sujet de thèse.

Objectifs de la thèse : Pour ce sujet de thèse nous souhaitons développer une nouvelle génération de capteurs SMR qui permettra d'accroître leur sensibilité et leur spécificité. Il s'agit d'une nouvelle architecture de capteurs combinant des approches nanomécaniques, physique des semi-conducteurs, microfluidique et couplage mécanique.



Les enjeux de ces développements concernent les applications en bioproduction pour le suivi de formulation de nouvelles thérapies ou encore la médecine personnalisée à l'instar de la société Travera (<https://www.travera.com/>) avec laquelle l'équipe d'accueil collabore pour l'identification de traitement offert aux patients atteints de certains cancers. Cette thèse s'inscrit dans un contexte plus vaste de projet mené par le CEA/LETI autour de la bioproduction avec des partenaires institutionnels (INSERM) et industriels, ainsi qu'une collaboration scientifique internationale avec l'équipe de Scott Manalis du MIT en médecine de précision.



Description des tâches principales :

La thèse sera organisée en plusieurs volets qui cadenceront les travaux :

- Se familiariser avec la technologie de capteurs SNRs existants au LETI, à travers la caractérisation de nouveaux produits issus de bioprocédés (nanoparticules lipidiques par exemple ou encore des adéno virus) et appréhender les limites de mise en œuvre de cette technique pour ces cas d'usage.
- La conception des nouveaux capteurs SMRs, sur la base de modèles analytiques et simulations par éléments finis, en collaboration avec le département DCOS du LETI.
- Leur suivi de fabrication avec les équipes expertes en technologie Silicium.
- L'adaptation d'un banc de test à partir de l'instrumentation existante.
- L'évaluation des performances des nouveaux capteurs sur différents modèles et contextes d'usage en bioproduction qui seront précisés par la suite. Cette partie de la thèse impliquera également l'utilisation de microbilles fonctionnalisées pour le ciblage de cibles spécifiques et pourra adresser également des applications en médecine de précision.



Emplacement de la thèse :

Cette thèse se déroulera au CEA/LETI - DTBS, avec d'excellentes conditions de travail dans un environnement hautement interdisciplinaire (<http://www-leti.cea.fr/en>) et stimulant. La direction de thèse sera assurée par Vincent Agache et Pascal Mailley.

Selon le contexte et les opportunités de financement, il est envisageable qu'une partie de la thèse soit réalisée au MIT à mi-parcours sur une période de 6 mois à 1 an (à définir) et qui le cas échéant impliquerait d'étendre la durée du contrat de thèse en conséquence.



Contacts :

vincent.agache@cea.fr et pascal.mailley@cea.fr



Profil candidature : Le/la candidat(e) retenu(e) a un diplôme d'ingénieur généraliste, avec une appétence pour les biotechnologies ou une spécialité dans les MEMS/NEMS, microfluidique ou encore biophysique, ou encore un Master couvrant l'une ou plusieurs de ces disciplines. Vous avez un fort intérêt pour les biocapteurs, la micro-nanofabrication, les MEMS/NEMS, la μ fluidique, le développement d'instrumentation et les biotechnologies en général pour les applications médicales ou en bioproduction. Un esprit d'équipe est nécessaire étant donné la pluridisciplinarité du sujet, ainsi qu'un sens de la créativité, esprit d'autonomie, prise d'initiative et de partage des informations. D'excellentes compétences en communication et la maîtrise de l'anglais sont requises (la langue de travail sera le français ou l'anglais).

Le candidat en thèse sera rattaché également à l'école doctorale de Physique de l'Université Grenoble Alpes (UGA)



Références

- [1] N Cermak, S. Olcum, FF Delgado, SC Wasserman, KR Payer, M Murakami, SM Knudsen, RJ Kimmerling, MM Stevens, Y Kikuchi, A Sandikci, M Ogawa, V Agache, F Baléras, DM Weinstock, SR Manalis. High-throughput single-cell growth measurements via serial microfluidic mass sensor arrays, *Nature Biotechnology*, 34, pp.1052-1059, 2016.
- [2] G. Katsikis, JF. Collis, SM. Knudsen, V. Agache, JE. Sader, SR. Manalis, Inertial and viscous flywheel sensing of nanoparticles, *Nature Communications*, 12, Article number: 5099, 2021.
- [3] M. Gagino, G. Katsikis, S. Olcum, L. Viro, M. Cochet, A. Thuair, SR. Manalis, V. Agache, Suspended Nanochannel Resonators Arrays with piezoresistive sensors for high-throughput weighing of nanoparticles in solution, *ACS Sensors*, 5, 4, 1230–1238, 2020.
- [4] G Katsikis, IE Hwang, W Wang, VS Bhat, NL McIntosh, OA Karim, BJ Blus, S Sha, V Agache, JM Wolfrum, SL Springs, AJ Sinskey, PW Barone, RD Braatz, SR Manalis. Weighing the DNA content of Adeno-Associated Virus vectors with zeptogram precision using nanomechanical resonators, *Nano Letters* 22, 4, 1511–1517, 2022.



Proposition de sujet de stage (6mois) : Conception d'une nouvelle famille de capteurs combinant MEMS et microfluidique.



Contexte : Les vagues successives épidémiques de Sars-Cov2 ont remis en lumière la nécessité d'accroître notre souveraineté dans les domaines de la bioproduction et de réduire nos dépendances à l'égard des unités de production pharmaceutiques souvent délocalisées hors de France et d'Europe. Il s'agit d'un enjeu majeur tant sanitaire, qu'économique. Dans ce contexte, plus de la moitié des médicaments sont des biomédicaments et 95% des biothérapies sont importées. L'association France Biolead lancée le 7 Décembre 2022, nous alerte par la voix de son président sur le fait que « si nous ne faisons rien, une grande partie de ces biomédicaments ne sera pas disponible », et de préciser le caractère urgent pour la France de se positionner dans cette compétition internationale et réduire nos dépendances. Le CEA/LETI fait partie de cette association et s'est déjà lancé dans la course depuis plus d'1 an à présent dans le projet Calipso aux côtés d'acteurs institutionnels et industriels clés sur cette filière. Par ailleurs un nouveau projet d'ampleur sur cette thématique est lancé en 2023 au sein de notre institut. Ce programme vise à accompagner le développement des futures unités de bioproduction en leur apportant de nouvelles technologies plus précises pour les contrôles qualités, réduire les cycles de fabrication, servir à leur pilotage et à plus long terme étendre les capacités de bioproduction dans des hôpitaux pour offrir des biothérapies personnalisées.

Par ailleurs, le CEA/LETI collabore depuis quelques années avec l'équipe de Scott Manalis au MIT sur le développement de capteurs micro- et nanomécaniques couplés à de la microfluidique. Ces capteurs appelés SMR (Suspended Microchannel Resonator) et SNR (leur version nano) permettent la pesée de biomarqueurs cancéreux [1] tels que des cellules tumorales ou exosomes, des nanoparticules [2-3] ou encore plus récemment des virus [4] pour la formulation de nouvelles thérapies géniques ou vaccins.

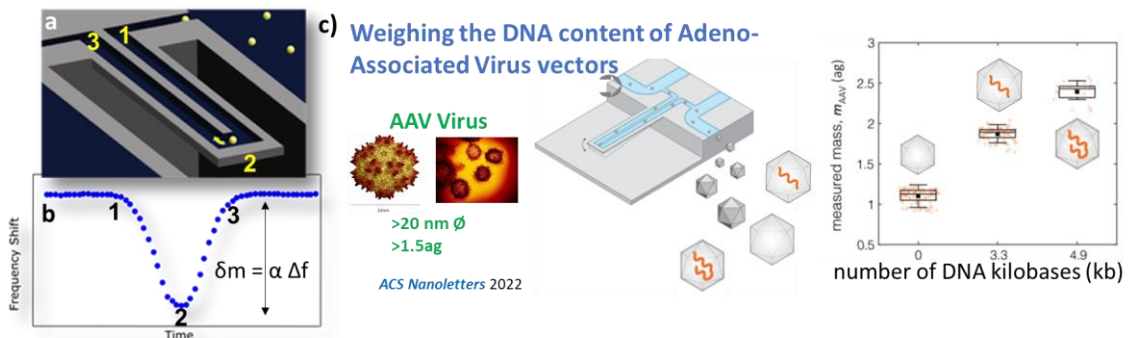


Figure 2: a) Schéma conceptuel d'un SMR, intégrant un canal microfluidique en forme de « U ». Lors du passage d'une particule (cellule par ex.) dans le SMR, la fréquence d'oscillation est ralentie (b) et le décalage en fréquence Δf permet d'extraire la masse flottante δm de la particule. (c) Illustration de la pesée d'adénovirus (utilisés en thérapie génique notamment) pour quantifier leur cargo ADN par des SNRs. Katsikis, G., et al. "Inertial and viscous flywheel sensing of nanoparticles," *Nature Communications* 12: 2021. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25266-3>

C'est dans ce contexte applicatif, aux enjeux sociétaux et industriels forts, au croisement de plusieurs disciplines avec de nombreux challenges scientifiques que s'inscrit ce sujet de stage.



Objectifs du stage : Pour ce sujet de stage nous souhaitons concevoir une nouvelle génération de capteurs SMR qui permettra d'accroître leur sensibilité et leur spécificité. Il s'agit d'une nouvelle architecture de capteurs combinant des approches nanomécaniques, physique des semi-conducteurs, microfluidique et couplage mécanique.

Les enjeux de ces développements concernent les applications en bioproduction pour le suivi de formulation de nouvelles thérapies ou encore la médecine personnalisée à l'instar de la société Travera avec laquelle l'équipe d'accueil collabore pour l'identification de traitement offert aux patients atteints de certains cancers.

Description des tâches principales :

Le stage sera organisé en plusieurs volets qui cadenceront les travaux :

- Se familiariser avec la technologie de capteurs SNRs existants au LETI, à travers la caractérisation de nouveaux produits issus de bioprocédés (nanoparticules lipidiques par exemple ou encore des adéno virus) et appréhender les limites de mise en œuvre de cette technique pour ces cas d'usage.



- La conception des nouveaux capteurs SMRs, sur la base de modèles analytiques et simulations par éléments finis, en collaboration avec le département DCOS du LETI.



Emplacement du stage :

Ce stage se déroulera au CEA/LETI - DTBS, avec d'excellentes conditions de travail dans un environnement hautement interdisciplinaire (<http://www-leti.cea.fr/en>) et stimulant. Le stage sera piloté principalement par Vincent Agache et Pascal Mailley



Contacts :

vincent.agache@cea.fr et pascal.mailley@cea.fr



Profil candidature : Le/la candidat(e) retenu(e) aura un cursus en école d'ingénieur, avec une appétence pour les biotechnologies ou une spécialité dans les MEMS/NEMS, microfluidique ou encore biophysique, ou encore un Master couvrant l'une ou plusieurs de ces disciplines. Vous avez un fort intérêt pour les biocapteurs, la micro-nanofabrication, les MEMS/NEMS, la μ fluidique, le développement d'instrumentation et les biotechnologies en général pour les applications médicales ou en bioproduction. Un esprit d'équipe est nécessaire étant donné la pluridisciplinarité du sujet, ainsi qu'un sens de la créativité, esprit d'autonomie, prise d'initiative et de partage des informations. D'excellentes compétences en communication et la maîtrise de l'anglais sont requises (la langue de travail sera le français ou l'anglais).



Références

[1] N Cermak, S. Olcum, FF Delgado, SC Wasserman, KR Payer, M Murakami, SM Knudsen, RJ Kimmerling, MM Stevens, Y Kikuchi, A Sandikci, M Ogawa, V Agache, F Baléras, DM Weinstock, SR Manalis. High-throughput single-cell growth measurements via serial microfluidic mass sensor arrays, *Nature Biotechnology*, 34, pp.1052-1059, 2016.

[2] G. Katsikis, JF. Collis, SM. Knudsen, V. Agache, JE. Sader, SR. Manalis, Inertial and viscous flywheel sensing of nanoparticles, *Nature Communications*, 12, Article number: 5099, 2021.

[3] M. Gagino, G. Katsikis, S. Olcum, L. Viro, M. Cochet, A. Thuair, SR. Manalis, V. Agache, Suspended Nanochannel Resonators Arrays with piezoresistive sensors for high-throughput weighing of nanoparticles in solution, *ACS Sensors*, 5, 4, 1230–1238, 2020.

[4] G Katsikis, IE Hwang, W Wang, VS Bhat, NL McIntosh, OA Karim, BJ Blus, S Sha, V Agache, JM Wolfrum, SL Springs, AJ Sinskey, PW Barone, RD Braatz, SR Manalis. Weighing the DNA content of Adeno-Associated Virus vectors with zeptogram precision using nanomechanical resonators, *Nano Letters* 22, 4, 1511–1517, 2022.