

Dosage de Biomarqueurs Sanguins: Application au Chevet du Patient

Contact : Arnaud BUHOT DRF//INAC/SYMMES/CREAB arnaud.buhot@cea.fr 0438783868

Stage pouvant se poursuivre en thèse : Oui

Résumé :

Le sujet de stage proposé s'inscrit dans la thématique du développement de dispositifs médicaux pour l'aide au diagnostic personnalisé au pied du patient, soit à domicile ou à l'hôpital. Dans cet objectif, un dispositif basé sur l'imagerie avec ou sans lentille devra permettre à terme de réaliser un grand nombre de diagnostics grâce à la simple utilisation de composants microfluidiques contenant les réactifs embarqués adéquats. Des résultats prometteurs ont d'ores et déjà été obtenus pour l'INR, la glycémie, ou encore le typage sanguin. Afin d'élargir la gamme de diagnostics accessibles, une approche permettant la détection et la quantification de biomarqueurs est indispensable et constitue l'objectif principal.

Le travail de stage consistera notamment à optimiser la réaction d'agglutination pour permettre son suivi dynamique et ainsi d'en déduire une quantification du biomarqueur.

Sujet détaillé :

Le dosage de biomarqueurs sanguins est une étape clé dans la prise en charge d'un patient, que ce soit pour le diagnostic de pathologies mais également pour le suivi de leur traitement. Dans ce but, de nombreux tests de biologie rapides sont actuellement développés. Parmi les différents modes de détection, deux voies ont plus particulièrement retenu notre attention : (1) l'immuno-PCR qui présente comme avantages de coupler la versatilité et la robustesse des immuno-essais avec une amplification du signal détectée par PCR, et (2) l'agglutination des globules rouges autologues. Ces deux modes de détection font appel à des réactifs bispécifiques capables simultanément de reconnaître la cible d'intérêt et de révéler le signal permettant la détection. Les cibles accessibles par cette méthode sont les mêmes que pour la méthode de référence, l'ELISA, également basée sur une immuno-détection de la cible.

Nous proposons dans le cadre de ce stage de développer un test biologique rapide et sensible par agglutination de globules rouges autologues pour la détection de biomarqueurs (voie 2). L'objectif principal est de démontrer la faisabilité d'un dosage direct de cibles dans une goutte de sang total du patient par un dispositif portable (de type Point-of-Care POC). Le but est d'obtenir des limites de détection analogues à celles de l'ELISA. Nous proposons de mettre au point une méthode de détection ultra-sensible basée sur de l'imagerie, avec ou sans lentille. Une telle détection présente plusieurs avantages. Elle permet d'une part d'être réalisée à l'aide d'un capteur de type CMOS à bas coût, ce qui s'avère indispensable pour le développement d'un test POC. D'autre part, l'imagerie permet de réaliser des mesures dynamiques, et donc de suivre en temps réel le déroulement de la réaction d'agglutination. Cette approche a récemment permis la détection du typage sanguin. Elle devrait également apporter une information quantitative suffisante pour le dosage d'un biomarqueur.

Le travail consistera à optimiser la réaction d'agglutination pour permettre son suivi dynamique et ainsi d'en déduire une quantification du biomarqueur. Une poursuite en thèse se consacrera à l'évaluation du dosage quantitatif des mêmes cibles par immuno-PCR et à une comparaison des deux approches. Le travail sera notamment focalisé sur la mise au point d'une approche originale pour l'utilisation de réactifs alternatifs aux anticorps classiquement utilisés, afin d'améliorer l'embarquement et la stabilité du réactif dans le composant microfluidique jetable.

Le stage sera réalisé en collaboration étroite entre le Laboratoire SyMMES (Unité Mixte de Recherche CEA, CNRS, UGA) pour ses compétences en biocapteurs, ligands spécifiques et analyses de données et le LETI/DTBS (Laboratoire de Recherche Technologique) pour ses compétences en imagerie, microfluidique, embarquement de réactifs et miniaturisation.

Compétences requises :

Des compétences en optique, chimie de bio-conjugation, manipulations des biomolécules et du sang, ainsi qu'une expérience en simulation sont recommandées.