

Fișierul V.B

B.1. Propunerea de proiect (max. 10 pagini în limba română)

1. Titlul, cu indicarea domeniului științific din lista de la secțiunea VI

Titlu: Evaluarea capacității de eletromanipulare dielectroforetica și caracterizare electrică a celulelor biologice cu ajutorul microelectrozilor interdigitati imprimați integral.

(Acronim: uBioDEP)

Domeniu științific: (7) Bio și nano materiale/tehnologii pentru industrie și medicină.

2. Cuvinte cheie

Dielectroforeză, microelectrozi interdigitați imprimați, serigrafie, bioimpedanță electrică.

3. Obiective, cu indicarea importanței acestora

Medicina personalizată reprezintă acea ramură emergentă a medicinei care vizează identificarea de soluții de diagnostică, prevenție și tratament a bolilor pe baza unui răspuns particularizat la nivel de individ sau grupuri mici de indivizi. În cadrul acestui concept, diagnosticarea rapidă și precisă pentru selectarea intervenției potrivite sau optime terapeutice este fundamentală. Astfel, este imperios necesar ca într-o perioadă de timp cât mai scurtă, să fie dezvoltate și identificate metode de diagnosticare a diferitelor boli (pe bază de analiză moleculară și/sau genetică) care să răspundă criteriilor cheie, **ASSURED (Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free and Deliverable to end-users)**. În cadrul acestui concept, un loc aparte este deținut de dispozitivele microfluidice de tip **organ-on-a-chip** cu micromedii controlate, dinamice, în care celulele cultivate prezintă funcții care emulează fiziologia la nivel de organ. O importanță covârșitoare în funcționarea dispozitivelor personalizate de tip organ-on-a-chip o vor avea "etajele" de diagnosticare și evaluare a intervențiilor terapeutice rapide pe baza eletromanipulării cu ajutorul dielectroforezei și caracterizării electrice a celulelor biologice. Astfel, platforme microfluidice prevăzute cu microelectrozi cu geometrii optimizate funcție de tipul obiectului biologic țintă (celulelor biologice) pentru eletromanipulări dielectroforetice și evaluări de bioimpedanță electrică își vor găsi utilitate crescută pentru diagnosticarea anumitor boli. **Dielectroforeza (DEP)**, adică mișcarea controlată indusă a particulelor polarizabile într-un câmp electric neuniform, s-a dovedit a fi o metodă perfectă pentru transportul, captarea, separarea și caracterizarea particulelor biologice (celule, bacterii, virusuri, ADN) și non-biologice (Au, Ag, Si, polistiren, carbon) la scară micro/nano în sistemele microfluidice, având o gamă largă de aplicații tehnologice, clinice, biologice și de mediu [1]. Fiind una dintre cele mai versatile metode de manipulare a particulelor, tehnologia DEP a dobândit un interes imens în ultimele decenii, datorită naturii sale nedistructive, efectelor favorabile de scalare, instrumentării simple și capacității de a induce atât forțe negative, cât și pozitive [2]. Combinarea DEP cu Spectroscopia de impedanță electrică (EIS) este una dintre strategiile eficiente de a spori sensibilitatea și de a reduce perioada de detecție. Această abordare a fost utilizată pe scară largă pentru identificarea speciilor de bacterii [3], [4], detecția universală a biomarkerilor [5], diagnosticul bolii Alzheimer [6], [7], diferențierea celulelor canceroase [8]–[11] și analiza rezistenței la o serie de medicamente [12].

În cazul celulelor canceroase se urmărește detectarea celulelor tumorale circulante (CTC) ce reprezintă un subset rar de celule originare în fazele incipiente din tumora primară care circulă prin fluxul sanguin către diferite organe țintă pentru creșterea ulterioară a unor tumori suplimentare (metastaze). Pe lângă numărul mic de CTC (<10 celule/ml de sânge), un aspect care face dificilă detectarea acestora este timpul scurt de înjumătățire, de doar 1–2,4 ore [13]. Recent, în cadrul grupului nostru a fost propusă metoda de combinare DEP și EIS (Figura

1) ca fiind o abordare valoroasă pentru detectarea celulelor tumorale circulante [11]. În cadrul

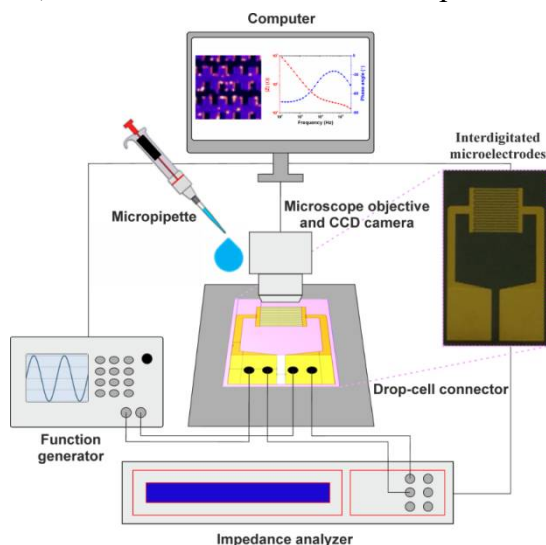


Figura 1. Set-up experimental propus pentru captarea celulelor prin dielectroforeză și caracterizarea acestora prin spectroscopie de impedanță electrică.

studiului, diferențierea celulelor canceroase de cele normale s-a bazat pe corelarea caracteristicilor de impedanță ale celulelor cu fenotipul lor biofizic.

În ciuda bunelor rezultate obținute și raportate de literatura de specialitate, majoritatea platformele microfluidice (DEP și EIS) utilizate sunt prevăzute cu microelectrozi interdigitați metalizați prezentând un dezavantaj major, și anume, **faptul că procesul de fabricare a acestor dispozitive este foarte complex, presupune parcurgerea unor pași tehnologici multipli (ex. depunerea în strat subțire, utilizarea fotolitografiei și a camerelor curate [14]), consumatoare de timp și relativ costisitoare, care nu sunt potrivite pentru producția în masă [15].** Mai mult decât atât, **majoritatea microelectrozilor sunt dezvoltati pe suporturi rigide de material (stică, cuarț, material ceramic)** fapt ce are de asemenea un impact semnificativ asupra **prețului final al**

dispozitivului, posibilităților de reciclare a acestora, dar și asupra posibilităților de integrare a dispozitivelor la nivelul dispozitivelor organ-on-a-chip.

Mai mult decât atât, în cazul bioparticulelor, sunt preferate dispozitivele microfluidice DEP de unică folosință din cauza **multiplelor posibilități de deteriorare a electrodului metalizați și de contaminare a probei induse de procesul de electroliză a electroliților pe suprafața electrodului în procedura DEP [16].** Astfel, pentru a aborda limitările prezentate mai sus, ***uBioDEP propune creșterea gradului de cunoaștere și simplificarea tehnologiei de fabricație a etajelor de diagnostic și tratament la nivelul dispozitivelor microfluidice dielectroforetice, propunând dezvoltarea unui sistem dielectroforetic ce utilizează microelectrozi pe bază de cerneluri conductive imprimați integral cu ajutorul serigrafiei (screen-printing).*** Aceasta este o tehnică comună pentru fabricarea electrozilor pe diferite substraturi cu avantajele procesării rapide, costuri reduse de fabricație și volum mare [17], toate acestea fiind potrivite pentru fabricarea unor microelectrozi interdigitați cu arhitecturi inovatoare și adaptate, cu dimensiuni de ordinul zecilor de micrometri și grosimi de ordinul micrometrilor.

Aplicarea tehnicii de serigrafie în fabricarea microelectrozilor interdigitați utilizați în manipularea DEP nu a fost încă explorată pe scară largă [17]–[19]. În majoritatea acestor studii [18], [19] au fost dezvoltati electrozi interdigitați serigrafiați foarte simpli (liniari), fără geometrii complexe care să permită electromanipularea unor obiecte țintă consacrate pentru evaluări de bioimpedanță electrochimică și/sau electrică.

În concordanță cu cele prezentate anterior, prezentul proiect urmărește dezvoltarea unei soluții tehnologice de fabricație a microelectrozilor interdigitați la nivelul unui substrat flexibil biocompatibil și fabricarea integrală a acestora cu ajutorul unor tehnici de imprimare consacrate (screen-printing). Prin urmare, prezenta propunere de proiect are **ca obiectiv general proiectarea și fabricarea unui dispozitiv dielectroforetic cu microelectrozi interdigitați pe bază de cerneală conductivă imprimați cu ajutorul serigrafiei la nivelul unui substrat flexibil polimeric, util pentru electromanipularea unor bioparticule ușor aplicabil în diagnosticarea medicală pe baza evaluărilor de bioimpedanță electrică și/sau electrochimică, ușor integrabilă la nivelul unor dispozitive de tip organ-on-a-chip.** Avantajul

competitiv al prezentei propuneri constă în simplitatea extremă a procedurii de fabricație cu ajutorul serigrafiei a unor microelectrozi interdigitați cu arhitecturi adaptate în manipularea dielectroforetică a diferitelor obiecte ținte (celule biologice, bacterii, etc.) pentru diverse aplicații la un cost redus, posibilitățile multiple de integrare în dispozitive de tip organ-on-a-chip și de evaluare a oportunităților de aplicare a dielectroforezei atât pe suprafețe plane cât și circulare.

Pentru atingerea obiectivul principal, proiectul va urmări o serie de obiective științifice precum:

Obiectiv științific 1: Conceptualizarea și proiectarea arhitecturii 3D personalizate a microelectrozilor interdigitați pentru asigurarea distribuției optime a gradientului de câmp electric.

Obiectiv științific 2: Dezvoltarea și fabricarea microelectrozilor interdigitați la nivelul unui substrat flexibil polimeric cu ajutorul tehnologiei serigrafice.

Obiectiv științific 3: Integrarea microelectrozilor interdigitați serigrafiați într-un dispozitiv microfluidic de detectare și manipulare DEP.

Obiectivul științific 4: Evaluarea și demonstrarea eficienței dispozitivului dielectroforetic pe bază de microelectrozi interdigitați imprimați pentru electromanipularea bioparticulelor.

4. Metodologie, cu indicarea gradului de originalitate

Inovația propunerii constă în simplitatea extremă a procedurii de fabricație cu ajutorul serigrafiei a unor microelectrozi interdigitați cu arhitecturi personalizate în manipularea DEP la un cost redus. Originalitatea propunerii o reprezintă optimizarea în primul rând a arhitecturii microelectrozi interdigitați serigrafiați, dar și a parametrilor de lucru (frecvența și amplitudinea potențialului electric aplicat) pentru asigurarea unei distribuții optime a gradientului de câmp electric (generare a unei forțe DEP maxime). **Avantajul final al prezentei propuneri constă în dezvoltarea unui dispozitiv dielectroforetic extrem de selectiv, rapid, versatil, reconfigurabil, și cost-eficient prin integrarea microelectrozilor interdigitați serigrafiați într-un sistem de detecție (conector) disponibil pe piață** (ex. ZM, MicruX Technologies, DropSens).

Validarea eficienței dispozitivului se va realiza prin electromanipularea mai multor tipuri de bioparticule (ex. celule canceroase, bacterii, proteine, spermatozoizi). În acest scop se va realiza inițial un studiu amplu despre efectele conductivității mediului de suspensie atât asupra electrozilor și a substratului în timpul aplicării câmpului cât și asupra viabilității celulelor. În plus, se va realiza un studiu asupra proprietăților dielectrice ale bioparticule atrase la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiați pe baza evaluărilor de bioimpedanță.

În sensul atingerii obiectivului principal al propunerii, un set de activități au fost puse la punct pentru asigurarea implementării proiectului pe o perioadă de 20 de luni. Astfel, au fost elaborate și dezvoltate 4 pachete de lucru (WP), interdependența pachetelor de lucru fiind adaptată în detaliu, pe baza experienței anterioare a grupului de cercetare.

Toate pachetele de lucru sunt orientate spre obținerea de rezultate tangibile și urmăresc următoarea logică: WP1 – *Conceptualizarea și proiectarea unor arhitecturi 3D inovatoare a microelectrozilor interdigitați*; WP2 – *Dezvoltarea microelectrozilor interdigitați cu ajutorul serigrafiei*; WP3 – *Integrarea microelectrozilor interdigitați serigrafiați într-un dispozitiv microfluidic de detectare și electromanipulare*; WP4 – *Manipularea dielectroforetică a bio- și nano-/microparticulelor la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiați*.

<i>WP1 - Conceptualizarea și proiectarea unor arhitecturi 3D inovatoare a microelectrozilor interdigitați.</i>

<i>Obiectiv WP1 - Conceptualizarea și proiectarea unor arhitecturi 3D personalizate a microelectrozilor interdigitați pentru asigurarea unei distribuții optime a gradientului de câmp electric.</i>

Lună începere	1	Lună finalizare	4
Descrierea activității:			
A I.1. Conceptualizarea arhitecturii 3D a microelectrozilor interdigitați cu accent pe realizarea unui studiu aprofundat al barierelor tehnice.			
În cadrul acestei activități echipa proiectului va defini performanțele așteptate ale dispozitivului și va identifica soluții tehnologice pentru evitarea potențialelor limitări ale conceptului prin realizarea unui studiu amanunțit asupra barierelor tehnologice a sistemului de măsurare și achiziție de date per ansamblu și eliminarea acestora.			
A I.2. Modelarea și simularea parametrilor multi-fizici ai matricei de microelectrozi interdigiti			
În cadrul acestei activități pachete software pentru modelări și simulări (COMSOL / CST 3D Simulation) specifice vor fi utilizate pentru evaluarea și compararea diferitelor topologii, dimensiuni (lungime/lățime), forme și materiale potențiale ce pot fi utilizate pentru realizarea matricii de microelectrozi interdigitați și a substratului flexibil ce urmează a fi folosite în faza de dezvoltare. Această activitate va permite determinarea design-ului cel mai optim pentru microelectrozii interdigitați pentru generarea gradientului de câmp electric și a valorilor de câmp (frecvență/amplitudine) cele mai convenabile pentru înmagazinarea bioparticulelor.			
A I.3. Optimizarea arhitecturii microelectrozilor interdigitați prin identificarea topologiei (forme) optime ale perechilor de electrozi pentru a asigura o generare eficientă a câmpului electric.			
Pe baza rezultatelor activității A I.2 se va avea în vedere optimizarea arhitecturii microelectrozilor în sensul definirii geometriilor și topologiilor optime ale microelectrozilor. Această activitate va permite de asemenea identificarea cernelurilor adecvate ce vor fi utilizate la imprimarea electrozilor și compatibilizarea acestora din punct de vedere fizico-chimic cu proprietățile de suprafață ale substratului polimeric ce urmează a fi selectat și utilizat în procesul de fabricare.			
A I.4. Coordonare, management, diseminare.			
Activitatea de management și coordonare va fi o activitate care va fi întreprinsă pe parcursul întregului pachet de lucru și va urmări alocarea corectă a resurselor financiare și logistice, buna raportare tehnică și administrativă, dar și atingerea cu succes a activității de diseminare.			
Resurse: softuri de modelare și simulare (COMSOL / CST 3 D Simulaton).			
Rezultate/Livrabile:			
R I.1. Arhitecturi 3D a microelectrozilor interdigitați modelate și simulate – minim 3;			
R I.2. Arhitecturi optimizate a microelectrozilor interdigitați – minim 3.			

WP2 - Dezvoltarea microelectrozilor interdigitați cu ajutorul serigrafiei.			
Obiectiv WP2 - Fabricarea microelectrozilor interdigitați la nivelul unui substrat flexibil polimeric cu ajutorul tehnologiei serigrafice.			
Lună începere	5	Lună finalizare	8
Descrierea activității:			
A II.1. Proiectarea și fabricarea șabloanelor microelectrozilor optimizați în cadrul activității A I.3.			
Această activitate va presupune proiectarea a minim 3 șabloane de lucru ce vor fi utilizate pentru fabricarea măștilor serigrafice de lucru, precum și fabricarea acestor șabloane. Grosimile liniilor de imprimare vor atinge valori de ordinal zecilor de micrometri în timp ce grosimea acestora va fi variată de la 5um până la 18um.			
A II.2. Realizarea ecranelor serigrafice cu ajutorul unei emulsii fotosensibile pe baza proiectului 2D realizat în cadrul activității A II.1.			

Se va avea în vedere identificarea dimensiunilor sitelor de lucru optime pentru dezvoltarea substraturilor de emulsie fotosensibilă a nivelul ecranelor. O atenție deosebită va fi acordată identificării timpilor de expunere UV pentru fabricarea măștilor serigrafice tehnice de precizie.

A II.3. Formularea și identificarea cernelurilor (Ag, C, Cu) funcționale pentru serigrafie.

În această etapă se va urmări formularea cu atenție a cernelurilor conductoare pentru serigrafie. Se va avea în vedere formularea a minim trei tipuri de cerneluri diferite pe bază de Ag, C și Cu. Pentru îmbunătățirea capacității de generare a gradientului câmpului electric se va urmări funcționalizarea cernelurilor încă din faza de formularea cu ajutorul unor particule de fullerene, fapt ce va permite îmbunătățirea capacității de generare a forțelor dielectroforetice.

A II.4. Imprimarea microelectrozilor interdigitați pe substraturi flexibile polimerice cu ajutorul serigrafiei.

Activitatea de imprimare se va realiza cu ajutorului serigrafiei (screen-printing-ului) la nivelul unor substraturi polimerice biocompatibile care să asigure în primul rând o aderență cât mai bună a straturilor conductive. Pentru imprimare vor fi folosite cele trei tipuri de cerneluri dezvoltate în cadrul activității A II.3 (Ag, C, Cu).

A II.5. Evaluarea calitativă standardizată a microelectrozilor interdigitați printați.

În cadrul acestei activități se va realiza o evaluare imagistică, mecanică și electrică a calității straturilor/liniilor conductoare imprimate. Pentru aceasta, se va analiza calitatea muchiilor liniilor imprimate, vor fi efectuate teste standardizate de rezistență mecanică la îndoire și zgâriere. Nu în ultimul rând, vor fi efectuate teste standardizate de evaluare a resistivității electrice de suprafață/volum a liniilor imprimate din material conductiv.

A II.6. Coordonare, management, diseminare.

Activitatea de management și coordonare va fi o activitate care va fi întreprinsă pe parcursul întregului pachet de lucru și va urmări alocarea corectă a resurselor financiare și logistice, buna raportare tehnică și administrativă, dar și atingerea cu succes a activității de diseminare.

Resurse: echipament de screen-printing, banc de expunere UV, microscop electronic cu baleiaj, truse de evaluare standardizată a performanțelor mecanice și electrice.

Rezultate/Livrabile:

R II.1. Șabloane de expunere – minim 3;

R II.2. Ecrane serigrafice – minim 3;

R II.3. Cerneluri conductoare – minim 3 (Ag, C, Cu);

R II.4. Microelectrozi interdigitați printați – minim 3 geometrii imprimate;

R II.5. Raport privind calitatea imprimărilor (performanțe mecanice și electrice evaluate).

WP3 - Integrarea microelectrozilor interdigitați serigrafiați într-un dispozitiv microfluidic de detectare și electromanipulare.

Obiectiv WP2 - Integrarea microelectrozilor interdigitați serigrafiați într-un dispozitiv microfluidic de detectare și manipulare DEP.

Lună începere	9	Lună finalizare	14
----------------------	----------	------------------------	-----------

Descrierea activității:

A III.1. Dezvoltarea bancului experimental bazat pe DEP prin integrarea microelectrozilor interdigitați serigrafiați într-un sistem de detecție (conector) comercial (MicruX Technologies, DropSens).

În cadrul acestei activități se va urmări adaptarea bancului dielectroforetic existent la această oră în cadrul instituției aplicantului. Pentru aceasta va fi adaptată celula de lucru în sensul extinderii posibilităților de utilizare a acesteia și la nivelul substraturilor polimerice, va fi extins domeniul de variație a frecvențelor de lucru și a amplitudinii câmpurilor electrice aplicate.

A III.2. Studiu preliminar al metodei experimentale și stabilirea parametrilor optimi de lucru (conductivitatea mediului de suspensie, cantitatea de suspensie, amplitudinile și frecvențele optime ale potențialului electric aplicat).

În cadrul acestei etape se va realiza un studiu amplu despre efectele conductivității mediului de suspensie atât asupra electrozilor și a substratului în timpul aplicării câmpului cât și asupra viabilității celulelor. Se va urmări evaluarea funcționalității microelectrozilor în ceea ce privește generarea unui anumit gradient de câmp electric de o mărime și o frecvență date pentru depășirea eventualelor efecte parazitare care pot afecta activitatea de captare a celulelor (de exemplu, efectul Joule).

A III.3. Prepararea suspensiilor cu bioparticule pentru manipularea dielectroforetică la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiți.

Pentru realizarea manipuleților DEP vor fi selectate două tipuri de celule biologice din cadrul celulelor disponibile comercial pe piață. Acestea vor fi suspendate în mediul de suspensie cu conductivitatea scăzută determinat în cadrul activității A III.2 ca fiind cel mai convenabil soluție din punct de vedere al viabilității celulelor, precum și al eficacității forței DEP și al non-invazivității.

A III.4. Evaluarea capacității de manipulare DEP la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiți a bioparticulelor la diferite frecvențe și amplitudini ale potențialului electric pentru identificarea parametrilor de generare a unei forte optime DEP.

Această activitate va presupune atât evaluarea vitezelor de deplasare a celulelor biologice în momentul aplicării câmpului, dar și monitorizarea impedanței electrice a ”punților” de celule biologice ce se vor forma la nivelul electrozilor în momentul aplicării forțelor dielectroforetice.

A III.5. Coordonare, management, diseminare.

Activitatea de management și coordonare va fi o activitate care va fi întreprinsă pe parcursul întregului pachet de lucru și va urmări alocarea corectă a resurselor financiare și logistice, buna raportare tehnică și administrativă, dar și atingerea cu succes a activității de diseminare.

Resurse: Banc dielectroforetic, generator de funcții, spectrometru dielectric de bandă largă, microscop optic/digital.

Rezultate/Livrabile:

R III.1. Dispozitiv dielectroforetic pe bază de microelectrozi interdigitați imprimați;

R III.2. Stabilirea suspensiilor/mediilor de lucru;

R III.3. Suspensii cu bioparticule pentru manipulare DEP preparate – minim 3

R III.4. Parametri de manipulare DEP optimizați;

R III.5. Articol elaborat/trimis spre publicare.

WP4 - Manipularea dielectroforetică a bioparticulelor la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiți.

Obiectiv WP4 - Evaluarea și demonstrarea eficienței dispozitivului dielectroforetic pe bază de microelectrozi interdigitați imprimați pentru electromanipularea bioparticulelor.

Lună începere

15

Lună finalizare

20

Descrierea activității:

A IV.1. Validarea calitativ-imagistică a eficienței capacității de manipulare DEP a celor două tipuri de obiecte ținte la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiți.

În cadrul acestei activități se vor realiza multiple experimente de manipulare DEP a celulelor biologice prin înregistrarea imagistică a procesului de aderare a celulelor la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiți.

A IV.2. Efectuarea de experimente DEP și EIS pentru determinarea parametrilor dielectrici a bioțintelor.

Se va avea în vedere evaluarea proprietăților dielectrice a celulelor biologice cu ajutorul dielectrofizei, dar și a spectroscopiei de impedanță electrică (spectroscopie dielectrică de bandă largă). Determinările vor fi realizate într-un domeniu larg de frecvențe și la aplicarea unor diferite valori de amplitudine. Se vor urmări parametri precum impedanță electrică și defazajul și vor fi trasate diagrame Nyquist.

A IV.3. Elaborarea protocolului de manipulare dielectroforetică a celulelor biologice la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiați.

O propunere de protocol de electromanipulare și caracterizare pe bază de impedanță electrică a celulelor biologice va fi propus și diseminat la scară largă la finalul activității experimentale din cadrul proiectului. Protocolul va conține un set de informații cu rol de bune-practici ce vor putea fi utilizate de comunitatea științifică pentru derularea de experimente similare pentru accelerarea nivelului de utilizare a tehnologiei.

A IV.4. Coordonare, management, diseminare.

Activitatea de management și coordonare va fi o activitate care va fi întreprinsă pe parcursul întregului pachet de lucru și va urmări alocarea corectă a resurselor financiare și logistice, buna raportare tehnică și administrativă, dar și atingerea cu succes a activității de diseminare.

Resurse: Banc dielectroforetic, generator de funcții, spectrometru dielectric de bandă largă, microscop optic/digital.

Rezultate/Livrabile:

R IV.1. Experimente de manipulare DEP a bioparticulelor;

R IV.2. Proprietăți dielectrice a celulelor biologice analizate cu ajutorul DEP și EIS

R IV.3. Protocol de manipulare dielectroforetică a biocelulelor la nivelul microelectrozilor interdigitați serigrafiați;

R IV.4. Articol elaborat/trimis spre publicare;

R IV.5. Cerere de brevet transmisă

5. Rezultate estimate intermediare/finale cu indicarea calendarului de activități

Nr. livrabil	Denumire rezultate	Nr. WP	Nivelul de diseminare	Data livrării
1	R I.1. Arhitecturi 3D a microelectrozilor interdigitați modelate și simulate – minim 3	WP1	PU	Luna 4
2	R I.2. Arhitecturi optimizate a microelectrozilor interdigitați – minim 3	WP1	PU	Luna 4
3	R II.1. Șabloane de expunere – minim 3	WP2	PU	Luna 6
4	R II.2. Ecrane serigrafice – minim 3	WP2	PU	Luna 7
5	R II.3. Cerneluri conductoare – minim 3 (Ag, C, Cu)	WP2	PU	Luna 8
6	R II.4. Microelectrozi interdigitați printați – minim 3 geometrii imprimabile	WP2	PU	Luna 8
7	R II.5. Raport privind calitatea imprimărilor (performanțe mecanice și electrice evaluate)	WP2	PU	Luna 8
8	R III.1. Dispozitiv dielectroforetic pe bază de microelectrozi interdigitați imprimați	WP3	PU	Luna 10
9	R III.2. Stabilirea suspensiilor/mediilor de lucru	WP3	PU	Luna 12

10	R III.3. Suspensii cu bioparticule pentru manipulare DEP preparate – minim 3	WP3	PU	Luna 14
11	R III.4. Parametri de manipulare DEP optimizați	WP3	PU	Luna 14
12	R III.5. Articol elaborat/trimis spre publicare	WP3	PU	Luna 14
13	R IV.1. Experimente de manipulare DEP a bioparticulelor	WP4	PU	Luna 18
14	R IV.2. Proprietăți dielectrice a celulelor biologice analizate cu ajutorul DEP și EIS	WP4	PU	Luna 20
15	R IV.3. Protocol de manipulare dielectroforetică a biocelulelor la nivelul microelectrozilor interdigitati serigrafiați	WP4	PU	Luna 20
16	R IV.4. Articol elaborat/trimis spre publicare	WP4	PU	Luna 19
17	R IV.5. Cerere de brevet transmisă	WP4	PU	Luna 20

Calendarului de activități – Diagrama GANTT a proiectului

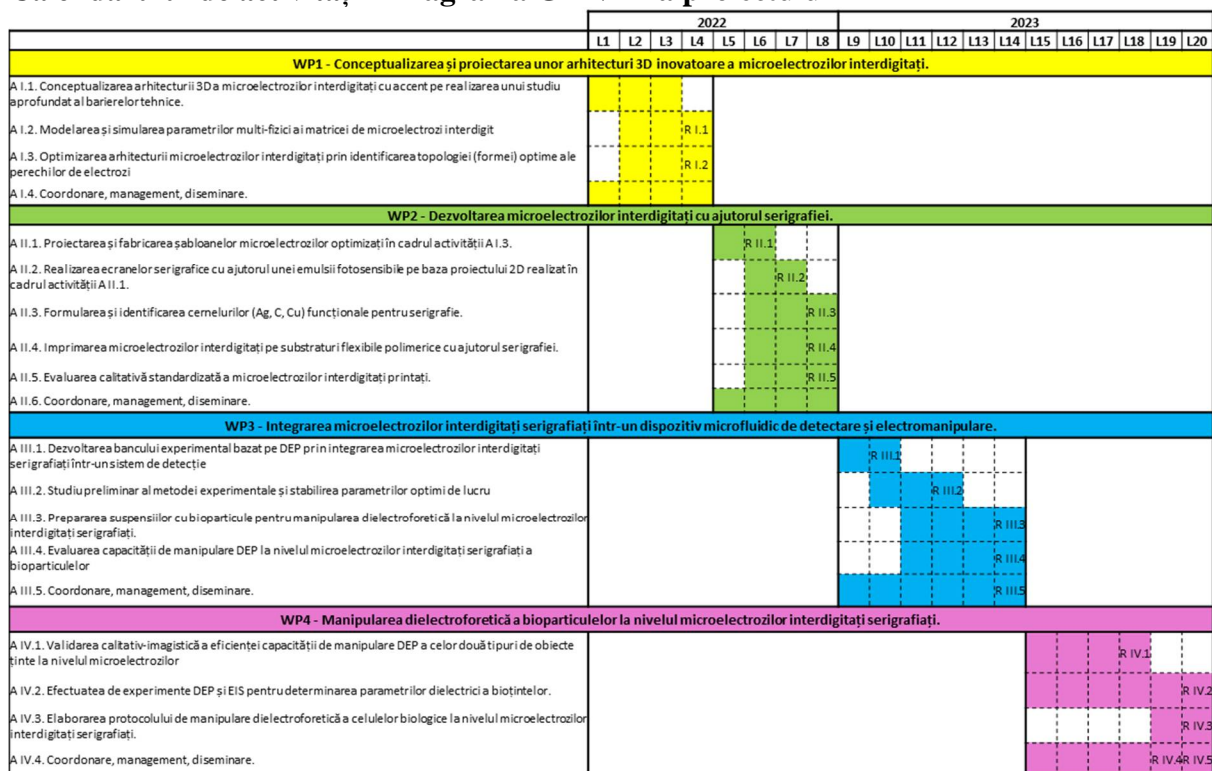


Figura 2. Diagrama Gantt

6. Articole estimate a fi elaborate cu indicarea factorului de impact minim al revistei unde vor fi publicate

Planul de diseminare și exploatare a rezultatelor proiectului este dezvoltat în așa fel încât va asigura o vizibilitate și un impact adecvat la nivel național/internațional și va fi implementat astfel:

- a) **Articole științifice, cel puțin 2 (două), publicate în reviste indexate în Web of Science (Q1 și Q2) cu un factor de impact ≥ 3 (trei).**

Se are în vedere publicarea a cel puțin două articole cu factor de impact >3 (trei) în reviste indexate în Web of Science (Q1 și Q2). Se vor avea în vedere reviste în care grupul de cercetare a mai publicat deja și pentru care există experiență în elaborarea lucrărilor (ex. Biosensors) și se va încerca de asemenea publicarea în reviste cu factor de impact superior, în care grupul nu a mai mpublicat până în prezent (ex. Talanta, ACS Sensors).

b) Cel puțin o cerere de brevet națională în ultimul an al proiectului.

Un patent de invenție va fi trimis de către partenerii din echipă către OSIM, în a doua perioadă a implementării proiectului. Orice alte situații emergente care pot să apară pe parcursul dezvoltării proiectului, vor fi protejate printr-un model de utilitate deoarece procedura pentru obținerea protecției drepturilor intelectuale e mai rapidă și mai puțin costisitoare.

c) Participarea la evenimente științifice (conferințe, grupuri de lucru, deplasări)

Pe durata implementării proiectului, minim 4 lucrări de specialitate vor fi trimise spre publicare în reviste prestigioase din domeniu la nivel internațional. Aceste activități editoriale pot contribui semnificativ la creșterea vizibilității proiectului în rândul comunității științifice internaționale (ex. EHB 2022, NANOTEXNOLOGY 2022, ICABBB 2023, ICBESS 2023, ICBBBE 2023)

d) Diseminarea cunoștințelor la nivel academic (vizite cu schimburi de experiență) și industrial (organizare de târguri și evenimente speciale)

- cel puțin 2 vizite ale membrilor echipei proiectului la universități de prestigiu din țară cu scopul de a disemina rezultatele obținute și a asimila informații noi necesare proiectului;
- se are în vedere participarea la cel puțin un târg industrial și/sau un eveniment de brokeraj.

e) Activități de dezvoltare a site-ului web și alte activități de promovare online

Va fi dezvoltat și actualizat permanent un website pentru promovarea activităților și obiectivelor proiectului. Acesta va conține o Secțiunea publică care va cuprinde informații cu privire la prezentarea proiectului și principalele rezultate obținute. De asemenea, se va avea în vedere promovarea rezultatelor științifice prin intermediul conturilor pe rețele sociale profesionale (ex. RsearchGate și LinkedIn).

7. Bibliografie

- [1] I. Turcan and M. A. Olariu, 'Dielectrophoretic Manipulation of Cancer Cells and Their Electrical Characterization', *ACS Comb. Sci.*, vol. 22, no. 11, pp. 554–578, 2020.
- [2] J. Voldman, 'ELECTRICAL FORCES FOR MICROSCALE CELL MANIPULATION', *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, vol. 8, pp. 425–454, Jul. 2006.
- [3] C. Pérez-Avilés *et al.*, 'Combined Dielectrophoresis and Impedance Systems for Bacteria Analysis in Microfluidic On-Chip Platforms', *Sensors (Basel)*, vol. 16, no. 9, Sep. 2016.
- [4] P. Swami, A. Sharma, S. Anand, and S. Gupta, 'DEPIS: A combined dielectrophoresis and impedance spectroscopy platform for rapid cell viability and antimicrobial susceptibility analysis', *Biosens. Bioelectron.*, vol. 182, p. 113190, Jun. 2021.
- [5] L. Velmanickam, V. Jayasooriya, and D. Nawarathna, 'Integrated dielectrophoretic and impedimetric biosensor provides a template for universal biomarker sensing in clinical samples', *Electrophoresis*, vol. 42, no. 9–10, pp. 1060–1069, May 2021.
- [6] H. J. Kim *et al.*, 'Nanoparticle-based multiplex biosensor utilising dual dielectrophoretic forces for clinical diagnosis of Alzheimer's disease', *Sensors Actuators B Chem.*, vol. 355, p. 131288, Mar. 2022.
- [7] H. J. Kim, W. Choi, J. San Lee, J. Choi, N. Choi, and K. S. Hwang, 'Clinical application of serological Alzheimer's disease diagnosis using a highly sensitive biosensor with hydrogel-enhanced dielectrophoretic force', *Biosens. Bioelectron.*, vol. 195, p. 113668, Jan. 2022.
- [8] N. C. Chen, C. H. Chen, M. K. Chen, L. S. Jang, and M. H. Wang, 'Single-cell trapping and impedance measurement utilizing dielectrophoresis in a parallel-plate microfluidic

- device', *Sensors Actuators, B Chem.*, vol. 190, pp. 570–577, 2014.
- [9] H. C. Wang, N. V. Nguyen, R. Y. Lin, and C. P. Jen, 'Characterizing esophageal cancerous cells at different stages using the dielectrophoretic impedance measurement method in a microchip', *Sensors*, vol. 17, no. 5, p. 1053, May 2017.
- [10] N. V. Nguyen, J. H. Yeh, and C. P. Jen, 'A Handheld Electronics Module for Dielectrophoretic Impedance Measurement of Cancerous Cells in the Microchip', *Biochip J.*, vol. 12, no. 3, pp. 208–215, 2018.
- [11] I. Turcan *et al.*, 'Dielectrophoretic and Electrical Impedance Differentiation of Cancerous Cells Based on Biophysical Phenotype', *Biosensors*, vol. 11, no. 10, p. 401, 2021.
- [12] Y. Demircan Yalçın *et al.*, 'A microfluidic device enabling drug resistance analysis of leukemia cells via coupled dielectrophoretic detection and impedimetric counting', *Sci. Reports 2021 111*, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, Jun. 2021.
- [13] L. Chen, A. M. Bode, and Z. Dong, 'Circulating Tumor Cells: Moving Biological Insights into Detection', *Theranostics*, vol. 7, no. 10, p. 2606, 2017.
- [14] B. Çetin, M. B. Özer, and M. E. Solmaz, 'Microfluidic bio-particle manipulation for biotechnology', *Biochem. Eng. J.*, vol. 92, pp. 63–82, Nov. 2014.
- [15] R. Martinez-Duarte, 'Microfabrication technologies in dielectrophoresis applications—A review', *Electrophoresis*, vol. 33, no. 21, pp. 3110–3132, Nov. 2012.
- [16] R. C. Gallo-Villanueva, C. E. Rodríguez-López, R. I. Díaz-de-la-Garza, C. Reyes-Betanzo, and B. H. Lapizco-Encinas, 'DNA manipulation by means of insulator-based dielectrophoresis employing direct current electric fields', *Electrophoresis*, vol. 30, no. 24, pp. 4195–4205, Dec. 2009.
- [17] H. Zhu, X. Lin, Y. Su, H. Dong, and J. Wu, 'Screen-printed microfluidic dielectrophoresis chip for cell separation', *Biosens. Bioelectron.*, vol. 63, pp. 371–378, Jan. 2015.
- [18] K. Park, H. J. Suk, D. Akin, and R. Bashir, 'Dielectrophoresis-based cell manipulation using electrodes on a reusable printed circuit board', *Lab Chip*, vol. 9, no. 15, pp. 2224–2229, 2009.
- [19] W. H. Wee *et al.*, 'Fabrication of dielectrophoretic microfluidic chips using a facile screen-printing technique for microparticle trapping', *J. Micromechanics Microengineering*, vol. 25, no. 10, p. 105015, 2015.

8. Suma solicitată (nu se vor specifica tipurile de cheltuieli): 60 000 lei.

B.2. Titlu și rezumat în limba engleză (max. 10 rânduri)

Title: Evaluating the dielectrophoretic electromanipulation and electrical characterization capacity of biological targets with the help of all-in screen-printed interdigitated microelectrodes (Acronym: uBioDEP)

Abstract: uBioDEP is aiming to increase the knowledge degree and simplify the fabrication technology in regards to diagnosis and treatment segments of microfluidic devices, by proposing development of an all-in screen-printed dielectrophoretic device encompassing a set of interdigitated microelectrodes with tailored geometry and technology. The new device is to ensure an optimal generation of electric gradients of certain amplitudes and frequencies depending on the polarizability of biological target object, and will be easy integrable at the level of personalized organ-on-a-chip devices as of multiple possibilities of ensuring proper electromanipulation of various biological cells (e.g. cancer cells, bacteria, proteins, spermatozoa). Overall, the main objective of the herein proposal is in line with the actual R&D strategies aiming to foster emergence of personalized medicine devices and particular of future organ-on-a-chip technologies.

Director proiect: Marius Andrei OLARIU

