

Reçu le 4 juin 2020, accepté le 3 juillet 2020, date de publication le 27 juillet 2020, date de la version actuelle le 12 août 2020.

Identificateur d'objet numérique 10.1109/ACCESS.2020.3012139

PANACEA : un Internet de bio-nanoobjets

Demande de détection précoce et

Atténuation des maladies infectieuses

AKYILDIZ ULKUHAN ¹, (Fellow, IEEE), MAYSAM GHOVANLOO IAN F. ², (boursier, IEEE),
GULER3, (Membre, IEEE), TEVHIDE OZKAYA-AHMADOV1 A. FATIH SARIOGLU1,
(Membre, IEEE), ET BIGE D. UNLUTURK, (Membre, IEEE)

¹École de génie électrique et informatique, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332, États-Unis
²Bionic Sciences Inc., Atlanta, GA 30316, États-Unis
³Département de génie électrique et informatique, Worcester Polytechnic Institute, Worcester, MA 01609,
États-Unis Auteur correspondant : Bige D. Unluturk (bigedeniz@ece.gatech.edu)

Les travaux de Ian F. Akyildiz, Ulkuhan Guler et Bige D. Unluturk ont été soutenus par la National Science Foundation (NSF) des États-Unis dans le cadre de la subvention CNS-1763969.

RÉSUMÉ Le concept Internet des Bio-NanoThings (IoBNT) envisage la connexion entre les cellules biologiques et Internet. L'objectif ultime de l'IoBNT est de catalyser une révolution dans les technologies biomédicales grâce aux progrès de la communication moléculaire, des systèmes intégrés, des bio-nanocapteurs et de la biologie synthétique pour améliorer la santé humaine et la qualité de vie. Dans cet article, une application de l'IoBNT appelée PANACEA (une solution ou un remède à toutes les difficultés ou maladies en latin) est présentée comme une solution pour une conception de bout en bout visant à réaliser l'IoBNT pour la première fois dans la littérature. L'architecture de PANACEA est conçue pour se concentrer sur le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses. Dans PANACEA, pour détecter la communication au sein des cellules du corps afin d'en déduire le niveau d'infection, un dispositif bioélectronique implantable submillimétrique, un Bio-NanoThing, est proposé. BNT peut transmettre les données d'infection détectées à distance à un hub/passerelle portable à l'extérieur du corps. Le hub peut utiliser des appareils mobiles et le réseau fédérateur tel qu'Internet ou les systèmes cellulaires pour atteindre les prestataires de soins de santé qui peuvent contrôler à distance les BNT. Par conséquent, PANACEA fournit un système dans lequel les processus de détection, d'actionnement et de calcul sont étroitement couplés pour fournir un système fiable et réactif de détection des maladies et de récupération des infections. L'intégration de la communication moléculaire et des réseaux conventionnels pose de nombreux défis qui sont relevés sur divers fronts tels que la conception de circuits et de biocapteurs, l'ingénierie des communications, avec de nouvelles solutions présentées dans cet article, accompagnées de résultats de simulation.

INDEX TERMES Internet des objets, Internet des bio-nanobijoux, communication moléculaire, dispositif médical implantable, biocapteur, wearables.

INTRODUCTION

Les diagnostics, la surveillance et la thérapie de pointe en milieu clinique sont limités par la nature imprécise des méthodes actuelles et par l'utilisation de dispositifs externes ou, lorsqu'ils sont implantés, de grande taille. Une avancée majeure est imminente puisque nous nous trouvons à un carrefour critique dans la recherche biomédicale dans laquelle notre capacité à miniaturiser les capteurs et l'électronique est sans précédent, et notre compréhension des systèmes biologiques permet la manipulation et le contrôle du comportement des individus.

Le rédacteur associé qui a coordonné la révision de ce manuscrit et approuvé sa publication était Massimiliano Pierobon.

Ces technologies seront exploitées pour créer l'Internet des Bio-NanoThings (IoBNT), introduit pour la première fois dans [1], en tant que concept révolutionnaire pour l'ingénierie des communications et des réseaux, qui relève les défis du développement de techniques efficaces pour le transfert d'informations. La communication et la mise en réseau dans le domaine biochimique, tout en permettant une connexion au domaine électrique d'Internet via une interface bio-cyber.

L'IoBNT est considéré comme un réseau hétérogène de composants bioélectroniques à l'échelle nanométrique et de cellules biologiques artificielles, appelés Bio-NanoThings (BNT), communiquant via des ondes électromagnétiques et par communication moléculaire.

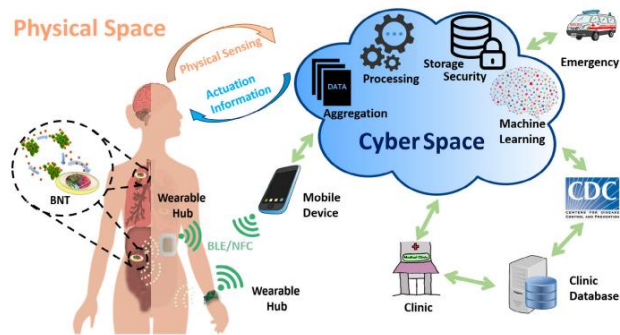


FIGURE 1. Concept loBNT.

(MC), comme illustré sur la Fig.1. L'objectif de ce concept est d'interagir directement avec les cellules, permettant une détection plus précise et éventuellement un contrôle de la dynamique biologique complexe du corps humain en temps réel. L'approche adoptée dans l'loBNT nécessite que les cellules conçues détectent, traitent et communiquent entre elles et avec des dispositifs externes qui fournissent des moyens d'interrogation à distance et peu invasifs dans le concept loBNT. La réalisation de l'loBNT commence par la conception de BNT submillimétriques implantables capables de détecter des informations biochimiques dans le corps humain et de transmettre les informations détectées à distance à un hub portable à l'extérieur du corps.

Dans cet article, nous discutons de la manière dont le concept loBNT peut être appliqué à la détection précoce et à l'atténuation des maladies infectieuses. Les technologies existantes pour la détection des infections sont généralement basées sur la culture d'organismes microbiens à l'origine de l'infection trouvés dans les échantillons prélevés sur les patients ou sur l'utilisation de la réaction en chaîne par polymérase (PCR) nécessitant des dispositifs volumineux chauffant et refroidissant les échantillons et les réactifs pour les réactions enzymatiques. Pour identifier la structure moléculaire des micro-organismes. Le cadre loBNT se distingue de ces technologies existantes en permettant une surveillance continue in vivo des infections grâce à des capteurs à l'échelle nanométrique implantés détectant la communication entre les organismes infectieux dans le corps. Ensuite, ces capteurs communiquent avec un hub mobile portable qui transmet les données collectées aux professionnels de santé. Ainsi, le patient n'a pas besoin de se rendre dans un laboratoire pour se faire tester et les infections peuvent également être détectées tôt, avant même l'apparition des symptômes, ce qui incite le patient à consulter un médecin. De cette façon, le risque de décès prématuré des patients vulnérables peut être réduit.

La détection précoce des infections est très critique, en particulier pour les patients cancéreux qui sont dans un état immunosuppresseur après une chimiothérapie et qui sont vulnérables aux infections graves, qui constituent une cause majeure de mortalité. Autre exemple : dans le cas de la fibrose kystique, une maladie génétique incurable qui touche principalement les poumons, les infections se produisent vague après vague et entraînent la mort du patient. Ainsi, la détection précoce des infections pulmonaires améliorera à la fois la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose et augmentera leur espérance de vie. De plus, la détection précoce des infections chez les populations de patients à risque permettra d'administrer en temps opportun des antibiotiques et d'autres médicaments.

raccourcir le séjour à l'hôpital pour le traitement et diminuer la mortalité [2], et les deux entraînant une réduction significative des coûts de santé. De plus, avec la montée de la résistance aux antibiotiques parmi les bactéries infectieuses, le traitement des infections devient de plus en plus difficile pour les professionnels de la santé. L'application du mauvais antibiotique retarde le traitement et peut réduire le taux de survie jusqu'à cinq fois [3]. De plus, cette application loBNT peut être utilisée pour suivre l'efficacité des antibiotiques.

Ce cadre profite non seulement à la santé des individus, mais contribue également à la santé publique. En cas d'épidémie ou de pandémie, la surveillance continue des infections assurée par les systèmes loBNT est très précieuse. D'autant plus qu'ils sont déjà intégrés aux appareils mobiles et aux outils d'analyse de données à distance ; loBNT peut être facilement configuré pour suivre, retrouver et mettre en quarantaine les personnes.

Le système proposé surveillera en permanence les tissus à risque d'infection grave pour les détecter plus tôt que les méthodes conventionnelles qui nécessitent la culture de la bactérie en laboratoire pour augmenter sa quantité à des niveaux détectables, ce qui prend généralement 48 à 72 heures [4]. Bien que les méthodes moléculaires alternatives telles que le test immuno-enzymatique (ELISA) et la réaction en chaîne par polymérase (PCR) offrent une sensibilité et une spécificité plus élevées dans un temps de test plus court, elles nécessitent une instrumentation complexe et des opérateurs qualifiés limitant leur utilisation aux laboratoires cliniques. En tant que telles, ces méthodes ne conviennent pas à une surveillance continue in vivo pour la détection précoce des infections.

L'approche envisagée dans cet article est basée sur le système proposé qui écoute la communication de quorum sensing (QS) entre les bactéries infectieuses dans les tissus par des BNT distribués qui hébergent des dispositifs électroniques et des biocapteurs hautement miniaturisés. QS est une méthode de communication où les bactéries coordonnent leur comportement par échange de molécules. En écoutant QS via les BNT, la distribution spatio-temporelle des bactéries à croissance anormale dans les tissus peut être obtenue pour détecter une infection avant même que le patient ne présente des symptômes. Les signaux QS sont transformés en signaux électriques mesurés et convertis en données brutes relayées via la bobine/antenne jusqu'au hub portable, qui peut prendre la forme d'un patch, d'un bandage ou d'une montre intelligente.

Le hub portable transmet les données brutes via des réseaux d'accès tels que des systèmes Wi-Fi ou cellulaires vers Internet où elles sont traitées et transmises aux parties intéressées telles que les instituts de santé et les services d'urgence, et envoi des informations sur l'actionneur si nécessaire. La figure 2 résume l'aperçu d'une conception d'loBNT pour une application de détection d'infection.

Outre la détection précoce des infections, nous pouvons utiliser le cadre loBNT pour nous aider à atténuer les infections en incorporant des systèmes d'administration de médicaments actifs et passifs.

Pour l'administration passive de médicaments, des dispositifs externes peuvent être configurés pour libérer la recette de médicament préprogrammée ou envoyer un message aux patients pour qu'ils prennent le médicament personnalisé. Pour l'administration active de médicaments, un mécanisme peut être incorporé dans les dispositifs implantables pour libérer les médicaments.

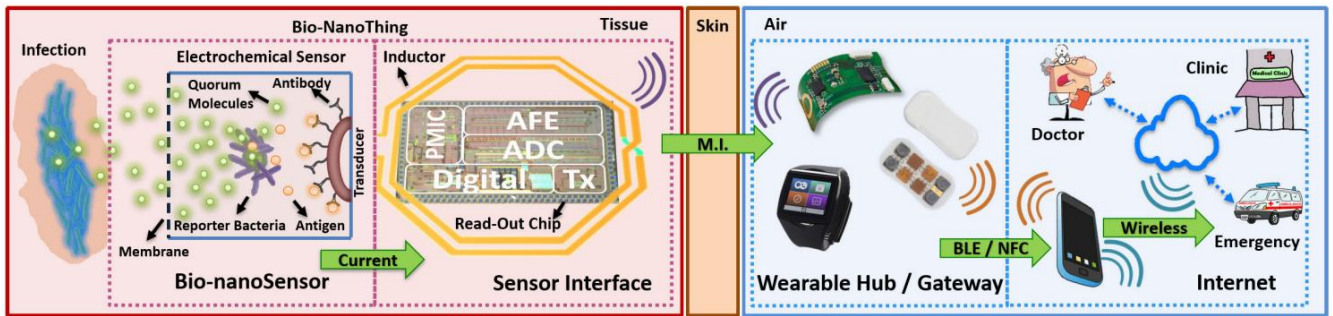


FIGURE 2. Présentation du système PANACEA.

Bien que de nombreuses études aient été menées dans le paradigme loBNT en se concentrant sur les aspects de communication et de réseautage, il existe un manque de plateformes de validation. Mettre en œuvre des dispositifs capables de recevoir et de traiter des signaux du domaine biochimique, c'est-à-dire les éléments constitutifs de l'loBNT, n'est pas une tâche triviale. Une vaste expertise dans divers domaines, tels que le génie génétique des bactéries, la détection bio-nano moléculaire et la conception de biointerfaces implantables et portables, est nécessaire. La difficulté d'apporter une expertise multidisciplinaire en fait une tâche ardue pour les chercheurs. Comme première étape de la création de plates-formes de validation pour l'loBNT, nous introduisons une nouvelle conception d'un dispositif servant de BNT, capable de fonctionner dans un environnement biologique.

La recherche sur les loBNT apportera des contributions dans de nombreuses directions générales abordées dans les sections suivantes de cet article que nous divisons en deux, à savoir le développement des BNT décrits à la lumière des progrès de la biologie synthétique et de la nanotechnologie discutés dans la section II, et le développement des loBNT. - la mise en place de canaux et de réseaux de communication entre les BNT et Internet discutés dans la section III. Enfin, nous concluons l'article par les orientations et défis futurs de la recherche.

II. DÉVELOPPEMENT DE BIO-NanoThings Le

Le premier aspect du cadre décrit dans cet article est le développement de BNT qui sont les principaux dispositifs des loBNT. Dans cette section, une solution de conception réaliste pour un Bio-NanoThing hybride est décrite pour la première fois dans la littérature et les fonctionnalités requises des BNT pour les applications de détection des infections sont discutées. Un dispositif BNT se compose principalement de trois parties : un bio-nanocapteur, une puce d'interface de capteur et une bobine/antenne. Les BNT peuvent être utilisés pour détecter les signaux de détection de quorum des bactéries infectieuses et pour transférer sans fil les données d'infection détectées vers un hub portable à l'extérieur du corps, comme illustré sur la figure 2. Le BNT miniature peut être déployé à la fois comme implantable et portable. appareil dans le corps.

Dans cette section, nous nous concentrons sur la conception et la fabrication d'un nouveau bio-nanocapteur de taille submillimétrique, de sa puce d'interface et d'une bobine/antenne comme composants du BNT, comme illustré sur la figure 2. Tout d'abord, nous introduisons divers modules de détection. et expliquer les modalités de mise en œuvre du bio-nanocapteur. Ensuite, nous passons à la conception de circuits d'interface à très faible consommation dotés d'une large gamme de capacités de détection et

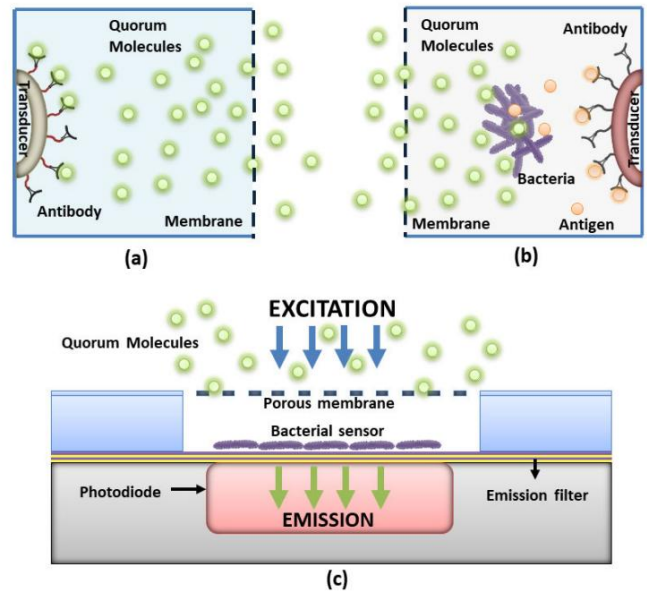


FIGURE 3. Biocapteur avec a) électrochimique direct, b) capteur bactérien, c) mesure optique.

circuits de transfert de puissance sans fil à haut rendement le long de la bobine/antenne associée.

A. BIO-NANOCAPTEUR

Une infection est l'invasion de divers tissus humains sains par des bactéries pathogènes qui se multiplient et perturbent le fonctionnement des tissus, provoquant des maladies. Pour le détecter avec loBNT, nous concevons des BNT exploitant la communication par quorum sensing des bactéries infectant le corps humain détectées par des bio-nanocapteurs. Le quorum sensing est le principal mécanisme de communication de cellule à cellule par lequel les bactéries produisent et libèrent des molécules de signal chimique dont la concentration externe augmente en fonction de l'augmentation de la densité de la population cellulaire [5]. Par conséquent, en détectant la concentration de ses molécules de détection de quorum, il est possible d'estimer la densité de la population bactérienne infectieuse.

Il existe de nombreuses façons alternatives de concevoir le biocapteur du BNT. Une méthode alternative peut être la détection directe des molécules QS des bactéries d'intérêt via des anticorps [6] attachés à un transducteur, illustré sur la figure 3.a. Autres méthodes

inclure l'utilisation d'une autre espèce de bactérie comme détecteur dans le capteur. Les bactéries modifiées du bio-nanocapteur détectent les signaux MC générés par les bactéries infectieuses et catalysent un processus chimique pour produire un produit électro-actif [7], comme illustré sur la figure 3.b ou produisent de la lumière détectée par le transducteur qui convertit la lumière en courant électrique, illustré sur la figure 3.c.

Les chercheurs utilisent largement des capteurs bactériens dotés de voies synthétiques conçues pour la détection moléculaire [8]. Le principal avantage des capteurs bactériens est qu'ils sont équipés de récepteurs membranaires évolués pour interagir avec la cible d'intérêt avec une sensibilité et une spécificité élevées. Dans le capteur bactérien, une souche *E. coli* K12 génétiquement modifiée, inoffensive pour l'homme, peut être utilisée pour se lier aux molécules QS et produire un signal optique sous forme de bioluminescence/fluorescence ou de signaux moléculaires faciles à détecter par des capteurs électrochimiques. Une souche d'*E. coli* soit exprime les gènes lux (sortie lumineuse), soit catalyse un processus chimique pour produire un produit électroactif (sortie chimique). Pour la transduction physique, les approches électrochimiques, basées sur la masse, magnétiques ou optiques peuvent être évaluées et comparées pour la spécificité et la sensibilité les plus élevées possibles.

Dans cet article, nous élaborons des capteurs bactériens pour QS avec flux lumineux et transducteurs optiques, tous deux ayant déjà des processus de conception établis. La conception d'un bio-nanocapteur comporte deux étapes. La première étape consiste à concevoir un réservoir microfluidique qui héberge la colonie de capteurs bactériens. Le réservoir doit être scellé avec une membrane poreuse dont les pores sont suffisamment petits pour piéger les bactéries tout en permettant la diffusion des molécules QS. La deuxième étape consiste à concevoir un transducteur optique composé de diodes électroluminescentes pour l'excitation et d'un réseau de photodiodes placé à proximité immédiate de la colonie pour détecter les faibles niveaux d'émission de fluorescence de la colonie de capteurs bactériens. Sur le réseau de photodiodes, un réflecteur de Bragg distribué qui bloque spécifiquement la longueur d'onde d'excitation pour maximiser la sensibilité peut être construit. Enfin, les capteurs bactériens doivent être introduits dans la chambre et immobilisés sur la surface fonctionnalisée.

Du point de vue des systèmes micro-électromécaniques, pour développer l'architecture de bio-nanocapteur proposée, de nombreux défis doivent être relevés : (i) Croissance de capteurs bactériens : Idéalement, nous aimerions disposer d'un nombre constant de capteurs bactériens vivants qui ne font que comme transducteurs chimiques. Les bactéries vivantes se reproduisent cependant. Par conséquent, maintenir la population de capteurs bactériens stable au sein du réservoir constitue un défi majeur. (ii) Bruit bactérien : les bactéries vivantes interagissent avec l'environnement et s'adaptent. Par conséquent, l'effet du comportement stochastique des bactéries sur les performances du capteur doit être analysé. Il existe des approches pour relever ces défis, à savoir des moyens physiques et chimiques de contrôle de la population. Les approches physiques incluent l'utilisation du confinement des bactéries mécaniquement [9], thermiquement [10] ou optiquement [11]. Le confinement mécanique utilise des membranes pour forcer une monocouche de bactéries. Le contrôle thermique est basé sur un chauffage Joule grâce à des radiateurs intégrés sur le périmètre de la colonie. De même, un éclairage UV structuré est utilisé

pour inactiver les bactéries dans les régions périphériques. Pour le contrôle chimique, les antibiotiques bactériostatiques tels que la tétracycline ainsi que les revêtements antibactériens à motifs sélectifs tels que les nanoparticules d'argent [59] sont d'autres alternatives pour équilibrer le taux de mort et de reproduction au sein de la colonie bactérienne. (iii) Haute sensibilité : la sensibilité globale du système dépendra de l'efficacité des étapes de transduction individuelles et de leur intégration. Pour optimiser la sensibilité du dispositif, les souches bactériennes qui produisent plus de molécules fluorescentes par molécule de détection de quorum détectée au cours de l'évolution doivent être identifiées. Les photodiodes et le filtre peuvent être conçus pour aider à minimiser les interférences. Un réseau de photodiodes sous la colonie ainsi que l'utilisation de lentilles pour concentrer la lumière d'une population bactérienne sur une grande surface sur les photodiodes pourraient également aider à résoudre ce problème. (iv) Spécificité : Il convient de confirmer que la détection est spécifique à la molécule d'intérêt. Les espèces de bactéries possèdent diverses molécules de détection de quorum, allant des molécules de N-acyl homosérine lactone (AHL) pour les bactéries à Gram négatif aux oligopeptides modifiés (peptides autoinducteurs, AIP) pour les bactéries à Gram positif. Les capteurs bactériens sont génétiquement modifiés pour répondre uniquement spécifiquement à la molécule de détection de quorum d'intérêt propre à la bactérie infectieuse détectée. Par conséquent, de nombreux capteurs bactériens développés pour les études biologiques du quorum sensing peuvent être incorporés dans le bio-nanocapteur, atténuant ainsi le défi de spécificité.

B. PUCE D'INTERFACE DE CAPTEUR

Pour améliorer la fiabilité du système de détection des infections dans le mécanisme de prise de décision, nous envisageons d'avoir plus d'une modalité. Par conséquent, un paradigme de détection multimodale, incorporant des mécanismes de détection optiques (fluorescence/bioluminescence) et électrochimiques, qui maximise à la fois la sensibilité et la spécificité des BNT, devrait être adopté. Même si la fluorescence/bioluminescence a été largement étudiée et utilisée dans diverses applications biomédicales [12]–[16], la détection de faible luminosité reste un défi majeur. Semblable à la détection de faible luminosité, en détection électrochimique, il est nécessaire de détecter des niveaux de courant ultra-faibles de l'ordre du picoampère au nanoampère [17], qui doivent être pris en compte en conjonction avec une consommation d'énergie ultra-faible dans un système médical réalisable. périphérique (IMD). Dans le but de minimiser la chaleur générée dans les blocs de distribution et de gestion de l'énergie sans fil et de prévenir d'éventuelles lésions tissulaires conformément aux exigences réglementaires, telles que les limites spécifiques d'absorption de puissance électromagnétique [18], [19], un capteur de faible niveau μW -Une puce d'interface est nécessaire. Compte tenu de ces exigences, la puce d'interface du capteur comprend principalement quatre parties :

1) FRONT-END ANALOGIQUE (AFE)

Le circuit AFE, qui interagit avec les bio-nanocapteurs, nécessite un circuit de détection de courant et/ou d'impédance avec une capacité de détection à large plage et des performances de linéarité élevées, de préférence à différentes fréquences [20]. Un autre enjeu important pour le circuit AFE est l'adaptation du système électronique à

systèmes biologiques. Le délai entre deux apparitions d'un événement biologique peut prendre un temps très long, c'est-à-dire des minutes, voire des heures. De plus, cela peut se produire très lentement. Par conséquent, le système électronique devrait être capable d'un long temps d'intégration [13]. Dans le même temps, un cycle de service agressif réduisant considérablement la consommation électrique moyenne du circuit jusqu'à un faible niveau de μW devrait être déployé. Outre une détection de faible puissance et une longue capacité d'intégration, pour minimiser l'effet du bruit interne sur les données détectées, le circuit AFE doit être très peu bruyant.

2) CONVERTISSEUR ANALOGIQUE-NUMÉRIQUE (ADC)

Les CAN à débit d'absorption spécifique (DAS) font partie des architectures les plus consommatrices d'énergie avec des niveaux étonnamment bas de 0,88 pJ par conversion rapportés dans [21]. Cependant, pour obtenir à la fois une faible consommation et une haute résolution, ils occupent une grande surface sur la puce. Les CAN Delta-sigma peuvent atteindre une haute résolution à des niveaux de puissance relativement faibles et de très petites empreintes [22]. Cependant, ils nécessitent une fréquence d'horloge élevée et génèrent de gros volumes de données qui doivent être décimés dans le domaine numérique. Les circuits ADC existants nécessitent un compromis entre une occupation de grande surface et une faible consommation d'énergie. Dans [23], d'autre part, les chercheurs ont détecté la fluorescence produite par les bactéries grâce à un ADC simplifié basé sur un comparateur à temps discret, qui quantifie le franchissement du seuil. Une solution pour le BNT pourrait être une nouvelle architecture ADC hybride combinant l'architecture SAR très populaire à très faible consommation pour les bits les plus significatifs (MSB), avec une modulation delta-sigma à haute résolution et à faible encombrement pour les bits les moins significatifs (LSB).) [24].

3) IC de gestion de l'énergie Dans ce

système proposé, la portée de lecture sans fil des BNT devrait être supérieure à 15 cm, de sorte que les médecins puissent éventuellement implanter des BNT à un endroit souhaité dans le corps. Par conséquent, la quantité prévue de puissance délivrée, même après l'optimisation de la liaison de transmission de puissance sans fil (WPT) multi-bobines [25], [26], serait d'environ plusieurs dizaines de μW . Il s'agit d'un défi majeur, mais pas d'une préoccupation majeure, car la fréquence de fonctionnement des systèmes de détection bactérienne se situe dans la gamme Hz. Ainsi, dans une architecture adaptative fortement cyclique, il est possible de construire un mécanisme de charge extrêmement efficace pour récupérer la faible énergie électromagnétique entrante provenant de la liaison électrique sans fil, la stocker dans une densité de charge élevée, mais dans de très petits condensateurs hors puce - renforçant le niveau de tension [27], [28] - et l'utiliser sur une courte période de temps lorsque les bio-nanocapteurs sont activés, l'AFE conditionne/prétraite les signaux acquis, l'ADC les échantillonne et les numérise, et la télémétrie arrière Le lien envoie les données résultantes au hub sans fil/portable à l'extérieur du corps hôte.

4) TRANSMETTEUR DE DONNÉES SANS

FIL Suite à l'ADC, les signaux optiques et biochimiques numérisés sont compressés, mis en paquets et transmis sans fil depuis l'intérieur du corps hôte vers le hub Internet portable externe.

Étant donné que la puissance disponible pour les BNT sera limitée au niveau μW , une modulation par déplacement de charge (LSK) ou une télémétrie arrière passive peut être incorporée. Outre le commutateur de télémétrie arrière, le bloc de communication de données comprend la modulation, le codage et le cryptage des données vers l'avant (si nécessaire) pour améliorer l'intégrité et la sécurité des données. Étant donné que la fréquence porteuse de puissance optimale peut être de l'ordre de plusieurs centaines de MHz, les valeurs L et C sont beaucoup plus petites ; par conséquent, la liaison de télémétrie arrière peut offrir une bande passante beaucoup plus élevée que ce qui a été démontré dans les liaisons RFID traditionnelles à 13,56 MHz. Dans ce système, une bande passante élevée n'est pas souhaitée en raison de la transmission d'un volume élevé de données. Au lieu de cela, il est souhaité d'appliquer un cycle de service agressif et la nécessité d'envoyer une petite quantité de données collectées dans un laps de temps très court. L'utilisation d'une transmission radio impulsionnelle, qui élimine le signal porteur pour économiser de l'énergie, est un moyen alternatif de transmission de données qui peut être intégré dans cette application IoBNT.

C. BOBINE/ANTENNE

Le WPT joue un rôle de plus en plus important dans l'alimentation des IMD qui sont soit trop petits, soit inefficaces pour être alimentés par des batteries primaires [29]. Bien que les chercheurs aient envisagé d'alimenter des IMD plus petits via des champs ultrasoniques, laser et ultra-haute fréquence (UHF) [30], le WPT vers les IMD est toujours considéré comme la technique la plus sûre et la plus fiable pour établir une liaison alimentation/données entre un ou plusieurs IMD, plusieurs bobines émettrices (Tx) et une ou plusieurs bobines réceptrices (Rx) couplées électromagnétiquement dans le champ proche [31]–[33]. Étant donné que ces IMD sont petits et placés arbitrairement, la conception d'une liaison TESF à couplage électromagnétique pose un grand défi. La liaison doit fournir suffisamment de puissance à la charge (PDL) tout en garantissant que la température et l'exposition du corps humain au champ électromagnétique (EM) restent dans des limites sûres. L'exposition aux EM est définie par le DAS qui ne doit pas dépasser 1,6 W/kg pour un fonctionnement sûr dans la bande 3 kHz – 300 GHz [19]. Les composants essentiels du WPT sont la bobine et l'antenne. Par conséquent, la conception de la bobine/antenne nécessite une concentration particulière. La fréquence de fonctionnement, f , et l'intensité du champ EM ont un impact important sur la conception géométrique de la bobine/antenne Tx-Rx, les caractéristiques de la source d'alimentation, l'efficacité du transfert de puissance (PTE) et le PDL. Dans le but d'augmenter la puissance reçue sur une bobine intégrée de petite taille en mm, l'optimisation de la conception de la bobine et le choix de f sont des aspects clés de la conception globale.

La récupération d'énergie efficace et fiable et les liaisons de communication sans fil basées sur l'induction magnétique nécessitent une bobine miniaturisée conçue avec précision pour connecter les BNT au hub portable, ce qui constitue un défi majeur.

III. RÉSEAUX DE COMMUNICATION ENTRE BIO-NanoThings La

gravité de l'infection étant

directement liée à la quantité de bactéries infectieuses, c'est la cible à détecter à l'aide des BNT, décrite dans la section II. À cette fin, nous considérons le quorum sensing (QS) des bactéries comme un indicateur d'infection.

QS est un mécanisme de communication de cellule à cellule dans lequel les bactéries produisent et libèrent des molécules de signalisation chimiques dont

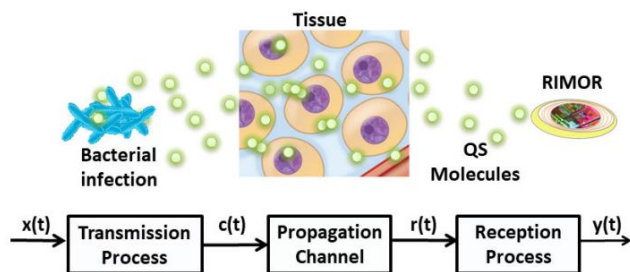


FIGURE 4. Modèle de bout en bout pour MC Channel pour l'infection.

la concentration reflète la densité des cellules bactériennes [5] comme expliqué dans la section II. En mesurant la concentration spatio-temporelle de molécules QS uniques aux bactéries cibles par un réseau de BNT de taille inférieure au millimètre déployés en grand nombre dans les tissus, nous pouvons estimer la quantité de bactéries infectieuses et en apprendre davantage sur la progression de l'infection.

La communication QS des bactéries peut être résumée à l'aide de la théorie de la communication moléculaire qui étudie l'échange d'informations par l'émission, la propagation et la réception de molécules [34]. La théorie MC se concentre sur les mécanismes de communication biologique basés sur le transport de molécules pour le flux d'informations entre les cellules biologiques, les tissus et les organismes qui ont évolué spontanément dans la nature. Selon le support de transport, différents modèles de canaux peuvent être conçus, tels que des moteurs basés sur la diffusion, basés sur le flux et moléculaires [35]–[38]. Nos travaux antérieurs sur la communication moléculaire basée sur les bactéries portent spécifiquement sur la façon d'utiliser les bactéries comme dispositif bioémetteur-récepteur pour MC [39] et comme porteurs de messages actifs [40], [41]. Le paradigme MC aide à modéliser de manière réaliste les principes des phénomènes moléculaires et biologiques à plusieurs échelles sans la complexité excessive des modèles de biologie des systèmes et les limites des approches expérimentales. L'abstraction MC de QS nous aide à modéliser et à analyser la propagation des molécules QS du site d'infection aux BNT, nous fournissant ainsi un outil pour estimer l'emplacement d'origine et la quantité de bactéries sur le site d'infection.

A. CANAL MC POUR INFECTION

La quantité de bactéries infectieuses peut être considérée comme le message transmis par la concentration de molécules QS diffusant à travers les tissus atteignant les BNT. Ce canal peut être représenté avec un modèle de bout en bout similaire à celui de [35], comme le montre la figure 4.

Le premier processus dans ce canal MC est le processus de transmission, c'est-à-dire la production et la libération de molécules QS par des bactéries infectieuses. Ce mécanisme QS peut être modélisé par l'un des nombreux modèles QS [42] considérant une population de bactéries comme une seule entité et faisant abstraction de toutes les réactions biochimiques intermédiaires pour réduire le système à un ensemble d'équations différentielles non linéaires couplées. Dans le processus de transmission, les différences entre les bactéries individuelles d'une population et la répartition spatiale aléatoire des bactéries peuvent être introduites comme sources de bruit.

L'étape suivante est le processus de propagation, c'est-à-dire le transport des molécules QS à travers les tissus où elles se diffusent à travers les cellules et dans les fluides entre les cellules. Comme point de départ, seules les infections locales dans lesquelles les bactéries infectieuses n'ont pas encore atteint la circulation sanguine sont prises en compte. Le mouvement des petites molécules telles que les molécules QS dans l'espace interstitiel (petits espaces entre structures biologiques) se produit par diffusion et convection modélisées par le bilan général de transport de masse en fonction de la vitesse d'écoulement du fluide interstitiel, du coefficient de diffusion et de la vitesse de réaction qui tiennent compte de la consommation, de la dégradation et de la liaison aux cellules. Les valeurs des coefficients de transport sont déterminées par la structure de l'espace interstitiel et les propriétés physico-chimiques des molécules QS.

Contrairement aux études précédentes sur le modèle MC basé sur la diffusion [35], qui est analogue au modèle de canal en espace libre dans les communications sans fil, le transport dans l'espace interstitiel est plus complexe où les molécules QS doivent naviguer autour des cellules, diffuser à l'intérieur et à l'extérieur des cellules. cela est analogue aux modèles de canaux avec trajets multiples, ombrage, réflexion et réfraction dans un environnement encombré. Le bruit du processus de propagation provient de la nature aléatoire de la diffusion et des propriétés dynamiques du fluide interstitiel telles que le débit et la pression.

La dernière étape est le processus de réception au cours duquel les molécules QS arrivent à proximité des BNT et peuvent être détectées par les bio-nanocapteurs. Comme décrit dans la section II, les bio-nanocapteurs bactériens qui détectent la concentration de molécules QS par les récepteurs des bactéries couplés à la génération de bioluminescence et/ou de fluorescence détectée par des photodiodes constituent les récepteurs MC. La vitesse de transduction de ce signal est limitée par le temps nécessaire à la production de protéines bioluminescentes, fluorescentes ou électroactives (reporter). Le retard résultant de ce phénomène peut être compensé par une photodiode très sensible capable de détecter même une protéine rapporteuse.

Pour estimer le nombre de bactéries à partir de la concentration mesurée par les BNT, nous devons bien comprendre ces trois processus et analyser le retard, l'atténuation et le bruit de chaque processus. Les modèles de retard et d'atténuation déterminent la conception du capteur et du récepteur pour maximiser la détection des infections. La capacité de ce canal MC dérivée à l'aide des modèles décrivant ces processus et les bruits respectifs représentent la précision de l'estimation de l'infection.

Dans un scénario d'infection plus réaliste, plusieurs tissus d'un organe pourraient être infectés simultanément, créant ainsi plusieurs transmetteurs à différents endroits. Cependant, les BNT peuvent détecter une zone limitée autour d'eux. Par conséquent, plusieurs BNT peuvent être déployés pour surveiller plusieurs émetteurs dans une zone plus vaste. Cela ressemble à un système MIMO MC avec plusieurs émetteurs et plusieurs récepteurs. Les molécules QS suivent différents chemins en arrivant vers différents BNT éloignés les uns des autres. Par conséquent, les concentrations QS reçues subissent différents profils de retard et d'atténuation. En combinant les données détectées par tous les BNT, il est possible de détecter plus précisément le niveau d'infection et de générer une carte des risques probables.

lieux d'infection. En exploitant ces multiples canaux, de nouvelles techniques de localisation peuvent être développées pour MC qui indiqueront les sites d'infection dans ce scénario. Ce modèle MIMO est également utile pour déterminer les emplacements et la quantité de BNT nécessaires à implanter dans le corps pour une détection efficace et une couverture complète des organes à risque.

B. CANAL MC POUR LA LIVRAISON DE MÉDICAMENTS

Pour créer un système en boucle fermée, l'application IoBNT proposée peut inclure un mécanisme d'actionnement mis en œuvre sous une forme d'administration de médicament passive ou active. Pour l'administration passive de médicaments, les humains peuvent être intégrés dans la boucle décisionnelle en incluant les opinions des prestataires de soins de santé dans la logique d'administration. Selon cela, un dispositif externe qui libère la recette de médicament préprogrammée ou envoie un message aux patients pour qu'ils prennent le médicament personnalisé pourrait être configuré. Pour l'administration active de médicaments, un médicament peut être libéré directement à partir des BNT ou du hub portable. En tant qu'extension du concept d'écoute clandestine de QS, un autre mécanisme d'actionnement alternatif est l'extinction du quorum, c'est-à-dire la prévention de la détection du quorum en perturbant la signalisation. En interrompant leur communication par quorum sensing et en empêchant les mécanismes de virulence contrôlés par quorum sensing, les bactéries infectieuses peuvent être empêchées d'infecter les tissus sains [43].

Outre la modélisation de l'infection bactérienne, le paradigme MC a également été utilisé pour modéliser les systèmes d'administration de médicaments (DDS) en tant qu'abstraction de la propagation des particules de médicament dans le corps [44], [45] qui peuvent être utilisés pour atténuer l'infection par l'administration d'antibiotiques. En apportant des abstractions traditionnellement utilisées pour caractériser les fonctions des réseaux et des systèmes informatiques, MC peut formuler des problèmes DDS de manière à être abordés avec les outils mathématiques utilisés dans les communications, tels que l'analyse stochastique, la théorie de l'information et la théorie du contrôle. La biodistribution des médicaments dans les vaisseaux sanguins est modélisée par l'advection et la diffusion des particules combinées à d'autres processus physicochimiques tels que l'absorption, la réaction et l'adhésion. Cependant, ce modèle étudie uniquement le médicament injecté dans les vaisseaux sanguins. D'autres méthodes passives d'administration de médicaments, telles que les antibiotiques administrés par voie orale, nécessitent l'abstraction de l'absorption des médicaments par le système gastro-intestinal et leur mélange dans le sang du point de vue du MC. Pour les systèmes d'administration de médicaments actifs tels que l'administration de médicaments par implants et pansements/patches, la libération contrôlée de médicaments doit être intégrée au paradigme MC.

IV. COMMUNICATION DES RÉSEAUX BNT AVEC INTERNET

Les réseaux BNT sont

composés de types mixtes d'appareils tels que électroniques et cellulaires, ainsi que de divers types de communication tels que MC et communication en champ proche.

comme le montre la figure 2. Afin de permettre le fonctionnement de l'IoBNT, la réalisation des interfaces entre différents domaines est essentielle. Cela fournira une interconnexion transparente du cyberspace et de l'environnement biologique vers l'objectif ultime de « cellule connectée à Internet ».

L'interface la plus difficile de l'IoBNT est la transduction des signaux MC en signaux électriques, qui peuvent être réalisés par les BNT, où les bactéries capteurs reçoivent des signaux MC sous la forme de molécules QS et génèrent une bioluminescence et/ou une fluorescence qui est capturée par des photodiodes créant un courant. Puisque cette interface dépend des bactéries capteurs, elle acquiert le comportement bruyant inhérent aux systèmes biologiques. De plus, étant donné que les bactéries capteurs ont besoin de temps pour produire des protéines de bioluminescence et/ou de fluorescence, cette interface ajoute un retard aux délais de propagation déjà importants dans la MC.

Un autre défi est que les réseaux MC nécessitent leurs propres protocoles en raison des particularités des canaux MC et de la capacité de calcul limitée des dispositifs MC. Les protocoles réseau pour MC sont largement étudiés, tels que le protocole TEC-SMART MAC, l'adressage de source d'amplitude.

Le prochain défi pour les réseaux IoBNT hétérogènes est de trouver une solution pour intégrer ces protocoles aux protocoles réseau conventionnels du côté cyber des IoBNT. Il est essentiel de développer de nouveaux protocoles pour les réseaux IoBNT satisfaisant aux exigences du monde moléculaire et du monde électrique des réseaux.

Après avoir été converties en signaux électriques, les données provenant des canaux MC sont transmises vers l'extérieur du corps par les BNT vers un hub portable à l'aide de techniques de communication en champ proche. L'induction magnétique, les ultrasons ou la radiofréquence peuvent être utilisés pour garantir à la fois la transmission des données et de l'énergie aux BNT implantés. Ce hub de contrôleur sans fil et portable est chargé de transmettre les données reçues des BNT vers Internet. Des protocoles standards tels que BLE ou NFC peuvent être utilisés pour la transmission de données. Un circuit imprimé flexible et compact (Flex-PCB), qui peut être facilement fixé au corps dans la région abdominale, par exemple sous la forme d'un patch, à proximité de l'endroit où les BNT sont implantés, ou un dispositif similaire à une montre intelligente peut former le hub portable.

V. RÉSULTATS DES SIMULATIONS

Dans cette section, nous illustrons quantitativement la faisabilité du cadre IoBNT décrit dans les sections précédentes ciblant spécifiquement les infections causées par l'espèce bactérienne *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), l'une des principales causes d'infections nosocomiales.

P. aeruginosa est résistant à un large spectre d'antibiotiques et peut infecter divers organes tels que les poumons, les voies urinaires, les reins et la peau [46], ce qui peut même entraîner la mort [47].

Les infections à *P. aeruginosa* touchent le plus les patients qui souffrent d'autres maladies telles que le cancer, la mucoviscidose et les brûlures, donc avec un système immunitaire affaibli. L'infection chez les patients atteints de cancer est associée à 8,5 % de tous les décès par cancer, pour un coût de 3,4 milliards de dollars par an [48]. La plupart des patients atteints de mucoviscidose sont infectés par *P. aeruginosa* qui, lorsqu'ils atteignent l'âge de 7 ans, souffrent ensuite d'infections pulmonaires chroniques augmentant le taux de mortalité [49].

Dans les laboratoires cliniques, la culture sur plaque est utilisée pour déterminer la présence de *P. aeruginosa* dans les échantillons prélevés sur les patients. La culture sur plaque est la référence en matière de

détection de bactéries qui est la méthode de multiplication de bactéries inoculées dans des boîtes de Pétri avec des milieux de culture prédéterminés pour l'identification de l'espèce. En règle générale, il faut 16 à 24 heures à *P. aeruginosa* pour se développer en stries sur des plaques dans un milieu riche [50]. Le but de nos simulations est de montrer qu'en cas d'infection, le cadre loBNT discuté dans cet article peut détecter la présence de la bactérie avant une période de 16 à 24 heures pour être considérée comme une détection précoce.

Pour le scénario de simulation, nous considérons une infection de plaie dans laquelle les bactéries s'attachent d'abord à la peau endommagée et colonisent la plaie, ce qui est assez courant dans les brûlures [51]. Lors de la croissance des bactéries dans la plaie, la détection du quorum est fondamentale pour l'initiation, la propagation et le maintien d'une infection aiguë à *P. aeruginosa*. Les molécules de détection du quorum pour *P. aeruginosa* sont les autoinducteurs 3-oxo-C12-homosérine lactone (3-oxo-C12-HSL) et N-butyryl homosérine lac-tone (C4-HSL) (52). Ces molécules QS sont produites proportionnellement à la densité bactérienne, c'est-à-dire à la force de l'infection.

Nous simulons la diffusion de molécules de détection de quorum (molécules QS) dans les tissus mous proches de la peau endommagée comme le canal MC décrit dans la section III pour déterminer la quantité de molécules QS atteignant les BNT. Ensuite, nous calculons le temps nécessaire aux BNT pour détecter une quantité alarmante de molécules QS indiquant le début d'une infection afin de démontrer que le cadre loBNT proposé dans cet article a le potentiel de détection précoce des infections.

A. CROISSANCE BACTÉRIENNE ET QUORUM SENSING Durant

l'infection, *P. aeruginosa* adhère à l'épithélium de la peau et commence à se reproduire et à libérer des toxines pénétrant dans le corps à travers les cellules de la peau ou à travers les interstices entre les cellules endommagées de la plaie. [51]. Avec l'activation du quorum sensing qui favorise l'accumulation de *P. aeruginosa*, commence la destruction de l'épithélium qui ne fera plus office de barrière contre l'entrée des bactéries dans les tissus puis dans la circulation sanguine.

La croissance de bactéries infectieuses dans une plaie suit l'équation logistique [53] exprimée par

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad (1)$$

où $N(t)$ représente la densité de la population bactérienne, r est le taux de croissance bactérienne et K est la capacité de charge (54).

En supposant que le quorum sensing soit déjà activé dans la colonie initiale de bactéries, la production de molécules QS peut être exprimée comme suit :

$$\frac{dA}{dt} = Dw - 2A + kN - \beta A, \quad (2)$$

où $A(t)$ représente la concentration en molécules QS, Dw correspond à la diffusion des molécules QS dans la plaie, k est le taux de production des molécules QS et β est le taux de dégradation des molécules QS [53].

Puisque nous considérons une petite blessure en surface, nous supposons que la bactérie est

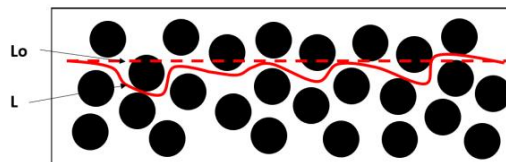


FIGURE 5. Diffusion en milieu poreux.

distribuées de manière homogène dans la plaie et les molécules QS ne diffusent pas dans la plaie, nous supposons donc que le premier terme de (2) est 0.

B. TRANSPORT DE MOLÉCULES DANS LES TISSUS

Les cellules reçoivent des nutriments et de l'oxygène du sang et émettent des déchets, des métabolites et du dioxyde de carbone dans l'espace extracellulaire, c'est-à-dire le volume extérieur aux cellules dans les tissus remplis de liquide interstitiel dans lequel les cellules et les vaisseaux sanguins sont intégrés. Dans certains tissus, l'espace extracellulaire contient également une matrice extracellulaire composée de matériaux tels que du collagène et des fibres fournissant une structure permettant aux cellules d'adhérer. Cette structure complexe empêche le transport des molécules à travers les tissus.

Dans la théorie de la communication moléculaire, l'équation de transport la plus utilisée est la libre diffusion des molécules dans un espace semi-infini [55]. Les modèles de canal, les expressions d'interférence intersymboles, les modèles de bruit et les algorithmes de détection sont principalement basés sur le mouvement sans restriction des molécules. Cependant, dans les milieux biologiques, notamment pour les applications in vivo, les molécules se retrouvent toujours dans un environnement confiné entouré de cellules biologiques gênant leur diffusion en agissant comme des obstacles. Par conséquent, dans cet article, nous considérons la diffusion plus réaliste en milieu poreux qui peut rendre compte de la diffusion de molécules dans les tissus à travers le liquide interstitiel entre les cellules constituant ce tissu (56).

Comme le montre la figure 5, les cellules de l'espace extracellulaire peuvent être très denses, laissant un très petit espace pour l'écoulement de liquide interstitiel qui est souvent modélisé avec la loi de Darcy décrivant l'écoulement de liquide à travers un milieu poreux. Dans ce cas, le transport des molécules dans l'espace extracellulaire est dû à la fois à la diffusion et à la convection des molécules.

La propagation de la concentration de molécules de détection de quorum dans les tissus est décrite par l'équation de transport de masse dans un milieu poreux comme suit :

$$\frac{\partial C}{\partial t} = \frac{D}{\lambda^2} \cdot \nabla^2 C + \frac{Q}{\alpha} - \frac{f(C)}{\alpha} \cdot v \cdot C, \quad (3)$$

où C correspond à la concentration de la molécule de détection de quorum, D est le coefficient de diffusion, λ est la tortuosité et α est la fraction volumique. Le terme $f(C)$ représente la clairance, la perte et l'absorption [57].

La structure du tissu est représentée dans l'équation de transport (3) à travers deux paramètres non dimensionnels, à savoir la fraction volumique α et la tortuosité λ . La fraction volumique est définie comme

$$\alpha = \frac{\text{volume de SEC}}{\text{volume de tissu}}, \quad (4)$$

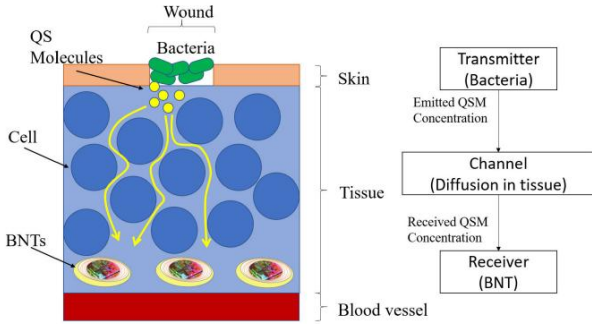


FIGURE 6. Canal MC pour la détection des infections.

qui décrit la géométrie de l'ECS en tant que support de diffusion. La tortuosité est une mesure complexe de la manière dont les obstructions cellulaires entravent la diffusion, intégrant plusieurs effets géométriques et la viscosité du liquide interstitiel. Souvent, la tortuosité est déterminée empiriquement en utilisant

$$\lambda = (D/D^*)^{1/2}, \quad (5)$$

comparer les coefficients de diffusion en solution libre à ceux en milieu obstrué déterminés expérimentalement [58].

En utilisant la théorie de la diffusion poreuse mentionnée ci-dessus, nous considérons le canal de communication moléculaire pour l'infection décrit dans la Sec. III, où l'émetteur est la bactérie infectieuse émettant des molécules QS et les BNT sont les récepteurs dans un environnement de plaie, comme le montre la figure 6. Nous considérons une coupe transversale de tissu mou avec une plaie sur la peau hébergeant des bactéries. À mesure que la population bactérienne augmente, la concentration de molécules QS augmente également et ces molécules se diffusent à travers les tissus en arrivant aux BNT où elles sont capturées par liaison au ligand. Lors de la capture des molécules QS, les BNT mesurent la concentration des molécules QS et signalent au hub portable si un seuil critique est atteint.

C. SIMULATION COMSOL

Pour simuler ce canal MC, nous utilisons COMSOL qui est un simulateur multiphysique basé sur les éléments finis, capable à la fois de simuler la croissance des bactéries et la propagation des molécules QS dans la géométrie de simulation donnée. L'interface physique de Transport d'Espèces Diluées est utilisée pour la diffusion de Molécules QS en 2D. Le domaine de simulation implémenté dans COMSOL est illustré à la figure 7 pour un tissu mou de 1 mm × 1 mm.

La population bactérienne initiale de la plaie est modélisée pour être contenue dans la peau et le BNT de 0,1 mm × 0,1 mm est placé à (500 μm, 200 μm) au milieu du domaine vers le vaisseau sanguin. Pour pouvoir évaluer l'équation de diffusion poreuse donnée en (3) dans ce domaine, les conditions aux limites doivent être définies. La première condition limite se situe à l'interface de la peau avec le tissu à y = 1 mm. Puisque les molécules QS diffusent uniquement à travers les tissus et non vers l'extérieur du corps, nous définissons une condition limite d'absence de flux exprimée par

$$\frac{\partial C}{\partial t} = 0, \text{ à } y = 1 \text{ mm}. \quad (6)$$

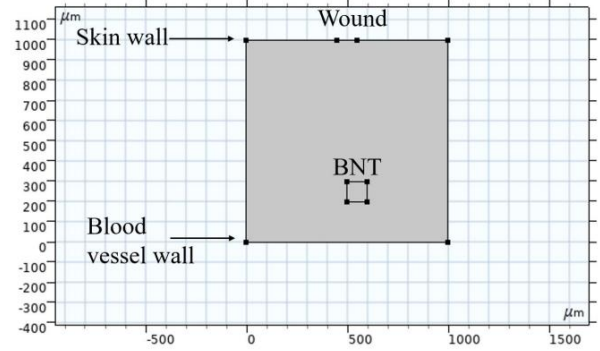


FIGURE 7. Domaine de simulation COMSOL.

La deuxième condition limite concerne l'interface tissu/vaisseau sanguin à y = 0 mm. Ici, nous supposons que toutes les molécules QS atteignant cette interface sont éliminées par la circulation sanguine. Par conséquent, nous fixons une condition aux limites de concentration nulle exprimée par

$$C = 0, \text{ à } y = 0 \text{ mm}. \quad (7)$$

De plus, nous avons supposé qu'il n'y avait initialement aucune molécule QS dans le tissu, ce qui correspond à une valeur initiale de concentration nulle dans le domaine exprimée par

$$C(x, y) = 0, \text{ à } t = 0 \text{ s}. \quad (8)$$

Les paramètres de simulation sont le coefficient de diffusion de /s, la molécule QS pour *P. aeruginosa*, $D = 4,3 \times 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$ le taux de croissance bactérienne, $K = 3 \times 10^9 \text{ cellules/ml}$ capacité de charge, $\mu = 0,6 \text{ h}^{-1}$ de production QS, [53]. $-1k = 74 \text{ 000 heures}^{-1}$, taux de dégradation QS, $\beta = 600 \text{ h De}^{-1}$

plus, nous avons supposé que $f(C) = 0$ puisque la perte de molécules QS dans le tissu est négligeable lorsqu'il y a une production élevée lors de l'infection. De plus, la vitesse du fluide interstitiel, v , est supposée être nulle puisque les débits du fluide interstitiel sont très faibles et que le transport est principalement dominé par la diffusion et non par la convection [56].

Sur la figure 8, la distribution de la concentration de la molécule QS dans le champ après 8 000 secondes est représentée. Cela illustre comment les molécules QS se propagent vers les BNT. Pour comprendre l'impact de la diffusion poreuse et de la structure tissulaire, nous avons tracé la concentration au BNT en fonction du temps pour différents paramètres de fraction volumique et de tortuosité.

Sur la figure 9, la concentration de molécules QS par rapport au temps est tracée pour une tortuosité constante, $\lambda = 1,45$, et pour deux valeurs de fraction volumique $\alpha = 0,25, 0,5$. On observe que plus la fraction volumique est élevée, plus la concentration QS au niveau du récepteur est faible. Étant donné que le volume tissulaire total considéré est fixe, la fraction volumique la plus élevée correspond à un plus grand volume d'espace extracellulaire tel que défini en (4), créant plus de possibilités de diffusion pour la molécule QS, ce qui entraîne à son tour un nombre plus faible de molécules atteignant le récepteur.

Sur la figure 10, la concentration de molécules QS par rapport au temps est tracée pour une fraction volumique constante, $\alpha = 0,25$, et pour deux valeurs de tortuosité, $\lambda = 1,45, 1,75$. On observe que plus la tortuosité est élevée, plus la concentration en QS est faible.

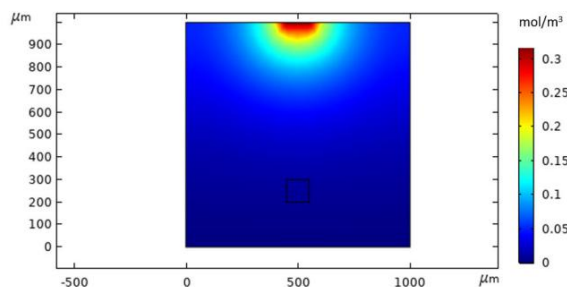
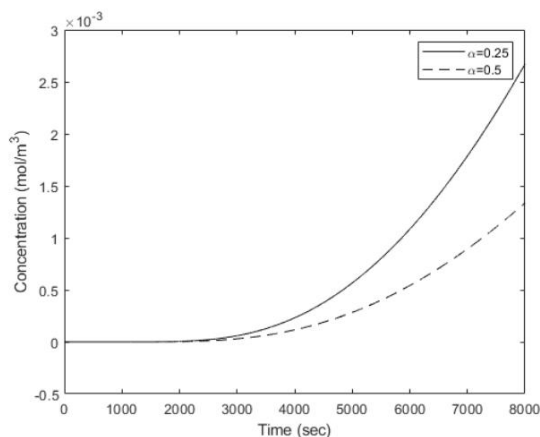
FIGURE 8. Concentration des molécules QS au temps $t=3$ heures.

FIGURE 9. Concentration QS au BNT pour différentes fractions volumiques.

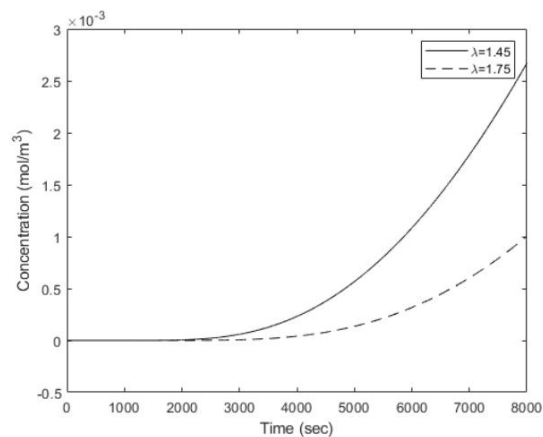


FIGURE 10. Concentration QS au BNT pour différentes tortuosités.

au niveau du récepteur. La tortuosité dépend à la fois de la géométrie et de la viscosité du milieu de diffusion. Une valeur de tortuosité plus élevée correspond à un coefficient de diffusion effectif plus faible.

Par conséquent, sur la figure 10, on observe qu'une valeur de tortuosité plus élevée correspond à une concentration de QS plus faible au niveau du récepteur.

D. TEMPS DE DÉTECTION DE L'INFECTION

Dans les sections précédentes, nous avons simulé la concentration de molécules QS au niveau du récepteur, c'est-à-dire les BNT dans un environnement tissulaire.

Comme décrit dans la section II, les BNT sont équipés de capteurs QS. Dans la littérature, il existe des capteurs spécifiques aux molécules QS de *P. aeruginosa* rapportant des concentrations minimales détectables autour de 100 nanomolaires ce qui correspond à 10^{-3} mol/m [59]. Par conséquent, une concentration supérieure à ce niveau est considérée comme mesurable par les BNT.

Même si nous avons des bactéries dans et sur notre corps, elles ne provoquent pas toutes des infections. Cependant, une croissance logistique continue avec une concentration supérieure à 105 UFC/ml est considérée comme une croissance anormale conduisant à une infection par *P. aeruginosa*. Lors des simulations, nous avons observé que ce seuil critique correspond à environ 2×10^{-3} mol/m pour la distance BNT donnée à la plaie.

Sur les figures 9 et 10, on observe que le seuil de 2×10^{-3} mol/m est atteint sur un intervalle de temps de [6 000, 7 000] secondes. Par conséquent, les BNT peuvent détecter l'infection par *P. aeruginosa* 1,5 à 2 heures après le début de l'infection. Comparé aux 16 à 24 heures nécessaires à la culture de *P. aeruginosa* pour les tests en laboratoire. Le cadre que nous proposons peut détecter les infections plus tôt que les tests en laboratoire.

Le temps de détection de 1,5 à 2 heures trouvé pour ce scénario peut varier en fonction de la structure des tissus infectés, de la distance des BNT au site d'infection et des propriétés de diffusion des molécules QS, et peut être supérieur ou inférieur pour différents systèmes. Cependant, en utilisant les différentes techniques de détection conçues pour la communication moléculaire dans la littérature, il est possible d'améliorer les temps de détection. Une autre amélioration pourrait venir de la compensation des variations interpersonnelles puisque le corps de chaque patient est unique. Par conséquent, un étalonnage des capteurs au moment du déploiement peut également être utilisé pour améliorer l'efficacité et la rapidité de la détection, ouvrant ainsi la voie à une médecine personnalisée.

VI. RÉSUMÉ ET REMARQUES CONCLUSIVES Une étape impérieuse

et critique dans la réalisation du concept IoBNT consiste à développer le BNT approprié, capable de détecter la communication avec des molécules entre les cellules biologiques, afin que la connexion « cellule à Internet » soit établie. en pratique.

Dans cet article, nous approfondissons la discussion de la théorie de l'IoT, de l'IoNT et de l'IoBNT en pratique en introduisant un flux de mise en œuvre logique pour un BNT dédié à la détection de la communication entre les bactéries infectieuses. Comme le montre un exemple dans cette application spécifique de PANACEA, les résultats de la recherche de l'IoBNT seront la preuve de sa position révolutionnaire dans la société de la communication et catalyseront une révolution dans les technologies biomédicales.

LES RÉFÉRENCES

- [1] IF Akyildiz, M. Pierobon, S. Balasubramaniam et Y. Koucheryavy, « L'Internet des objets bio-nano », IEEE Commun. Mag., vol. 53, non. 3, pp. 32-40, mars 2015.
- [2] SL Weiss, JC Fitzgerald, F. Balamuth, ER Alpern, J. Lavelle, M. Chilutti, R. Grundmeier, VM Nadkarni et NJ Thomas, « Un traitement antimicrobien retardé augmente la mortalité et la durée du dysfonctionnement des organes dans le sepsis pédiatrique, " Critique. Soins Med., vol. 42, non. 11, p. 2409, 2014.
- [3] A. Kumar, P. Ellis, Y. Arabi, D. Roberts, B. Light, JE Parrillo, P. Dodek, G. Wood, A. Kumar, D. Simon, C. Peters, M. Ahsan, et D. Chateau, « L'initiation d'un traitement antimicrobien inapproprié entraîne une réduction de cinq fois de la survie en cas de choc septique humain », Chest, vol. 136, non. 5, pp. 1237-1248, novembre 2009.
- [4] VI Brown et EJJ Lowbury, « Utilisation d'un milieu gélose cétrimide amélioré et d'autres méthodes de culture pour *Pseudomonas aeruginosa* », J. Clin. Pathol., vol. 18, non. 6, pp. 752-756, novembre 1965.
- [5] CM Waters et BL Bassler, « QUORUM SENSING : Communication de cellule à cellule chez les bactéries », Annu. Rev. Cell Develop. Biol., vol. 21, non. 1, pp. 319-346, novembre 2005.

- [6] S. Palliyil, C. Downham, I. Broadbent, K. Charlton et AJ Porter, « Les anticorps monoclonaux de haute sensibilité spécifiques aux lactones d'homoserine protègent les souris des infections mortelles à *Pseudomonas aeruginosa* », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 80, non. 2, pp. 462-469, janvier 2014.
- [7] E. Baldrich, FX Muñoz et C. Garcia-Aljaro, « Détection électrochimique de molécules de signalisation de détection de quorum par confirmation de double signal au niveau de réseaux de microélectrodes », *Anal. Chem.*, vol. 83, non. 6, pp. 2097-2103, mars 2011.
- [8] Y. Lei, W. Chen et A. Mulchandani, « Biocapteurs microbiens », *Anal. Chim. Actes*, vol. 568, nos. 1-2, pages 200-210, 2006.
- [9] F. Si, B. Li, W. Margolin et SX Sun, « Croissance et forme bactériennes sous compression mécanique », *Sci. Rép.*, vol. 5, non. 1, p. 11367, septembre 2015.
- [10] J. Lee et G. Kaletunç, « Évaluation de l'inactivation thermique d'*Escherichia coli* et de *Lactobacillus plantarum* par calorimétrie différentielle à balayage », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 68, non. 11, pp. 5379-5386, novembre 2002.
- [11] JC Chang, SF Ossoff, DC Lobe, MH Dorfman, CM Dumais, RG Qualls et JD Johnson, « Inactivation UV des micro-organismes pathogènes et indicateurs », *Appl. Environ. Microbiol.*, vol. 49, non. 6, pages 1361-1365, 1985.
- [12] DC Klonoff, « Présentation de la détection du glucose par fluorescence : une technologie avec un avenir radieux », *J. Diabetes Sci. Technol.*, vol. 6, non. 6, pp. 1242-1250, novembre 2012.
- [13] SK Islam, R. Vijayaraghavan, M. Zhang, S. Ripp, SD Caylor, B. Weathers, S. Moser, S. Terry, BJ Blalock et GS Saylor, « Biocapteurs à circuit intégré utilisant des cellules entières vivantes bioreporters », *IEEE Trans. Circuits Syst. Mol. Rég. Documents*, vol. 54, non. 1, pp. 89-98, janvier 2007.
- [14] Y. Jia, U. Guler, Y.-P. Lai, Y. Gong, A. Weber, W. Li et M. Ghovanloo, « 26.8 Un système sur puce d'interface neuronale implantable sans fil trimodal », dans *IEEE Int. Circuits à semi-conducteurs Conf. (ISSCC) Feuilles. Technologie. Articles*, février 2020, pp. 414-416.
- [15] I. Costanzo, D. Sen et U. Guler, « Un prototype vers un portable de détection transcutanée d'oxygène », dans *Proc. IEEE Biomedicine. Système de circuits. Conf. (BioCAS)*, octobre 2019, p. 1-4.
- [16] I. Costanzo, D. Sen et U. Guler, « Un circuit de lecture intégré pour un dispositif portable de détection transcutanée d'oxygène », dans *Proc. Intégration personnalisée IEEE. Circuits Conf. (CICC)*, mars 2020, p. 1-4.
- [17] M. Roham, JM Halpern, HB Martin, HJ Chiel et P. Mohseni, « Surveillance neurochimique ampérométrique sans fil utilisant un circuit de télémetrie intégré », *IEEE Trans. Biomed. Ing.*, vol. 55, non. 11, pp. 2628-2634, novembre 2008.
- [18] Norme IEEE pour les niveaux de sécurité en ce qui concerne l'exposition humaine aux champs électromagnétiques radiofréquences, 3 kHz à 300 GHz. Norme IEEE C95.1-2005, avril 2006, pp. 1-238.
- [19] V. Talla, B. Kellogg, B. Ransford, S. Naderiparizi, JR Smith et S. Gollakota, « Alimenter le prochain milliard d'appareils avec le Wi-Fi », *Commun. ACM*, vol. 60, non. 3, pp. 83-91, février 2017.
- [20] J. Zhang, N. Trombly et A. Mason, « Un circuit de lecture à faible bruit pour les réseaux de biocapteurs électrochimiques intégrés », dans *Proc. Capteurs IEEE*, octobre 2004, pp. 36-39.
- [21] P. Harpe, H. Gao, R. van Dommele, E. Cantatore et A. van Roermond, « 21.2 un circuit intégré d'acquisition de signal de 3 nW intégrant un amplificateur avec 2,1 NEF et un CAN de 1,5 fJ/conv-step », dans *IEEE Int. Circuits à semi-conducteurs Conf. (ISSCC) Feuilles. Technologie. Articles*, février 2015, p. 1-3.
- [22] B. Murmann. Enquête sur les performances de l'ADC 1997-2016. Consulté : mars 2017. [En ligne]. Disponible : <https://web.stanford.edu/~murmman/adcsurvey.html> [23] P. Nadeau, M. Mimeo, S. Carim, TK Lu et AP Chandrakasan, « Interface de circuit 21,1 nanowatts avec cellule entière capteurs bactériens », dans *IEEE Int. Circuits à semi-conducteurs Conf. Creuser. Technologie. Articles*, février 2017, pp. 352-353.
- [24] M. Bolatkale, LJ Breems, R. Rutten et KAA Makinwa, « Un CAN CT $\delta\sigma$ 4 GHz avec 70 dB DR et -74 dBFS THD dans 125 MHz BW », dans *IEEE Int. Circuits à semi-conducteurs Conf. (ISSCC) Feuilles. Technologie. Articles*, février 2011, pp. 470-472.
- [25] U.-M. Jow et M. Ghovanloo, « Conception et optimisation de bobines en spirale imprimées pour une transmission de puissance inductive transcutanée efficace », *IEEE Trans. Biomed. Système de circuits.*, vol. 1, non. 3, pp. 193-202, septembre 2007.
- [26] U. Guler et M. Ghovanloo, « Gestion de l'énergie dans les appareils sans fil à consommation d'énergie : une enquête », *IEEE Circuits Syst. Mag.*, vol. 17, non. 4, p. 64-82, 2017.
- [27] J. Lim, B. Lee et M. Ghovanloo, « Conception optimale d'un redresseur élévateur de tension basé sur la résonance pour la transmission d'énergie sans fil », *IEEE Trans. Ind. Electron.*, vol. 65, non. 2, pp. 1645-1654, février 2018.
- [28] H. Sadeghi Gougheri et M. Kiani, « Gestion de l'énergie inductive reconfigurable autorégulée en mode tension/courant », *IEEE J. Solid-State Circuits*, vol. 52, non. 11, pp. 3056-3070, novembre 2017.
- [29] JS Ho, AJ Yeh, E. Neofytou, S. Kim, Y. Tanabe, B. Patlolla, RE Beygui et ASY Poon, « Transfert de puissance sans fil vers des microimplants de tissus profonds », *Proc. Nat. Acad. Sci. États-Unis*, vol. 111, non. 22, pp. 7974-7979, juin 2014.
- [30] KL Montgomery, AJ Yeh, JS Ho, V. Tsao, SM Iyer, L. Grosenick, EA Ferenczi, Y. Tanabe, K. Deisseroth, SL Delp et ASY Poon, « Optogénétique entièrement interne et alimentée sans fil pour circuits cérébraux, spinaux et périphériques chez la souris », *Nature Methods*, vol. 12, non. 10, pp. 969-974, octobre 2015.
- [31] B. Lee, D. Ahn et M. Ghovanloo, « Transmission de puissance planaire multiplexée dans le temps en trois phases vers des implants distribués », *IEEE J. Emerg. Sel. Sujets Electron de puissance.*, vol. 4, non. 1, pp. 263-272, mars 2016.
- [32] U. Guler, Y. Jia et M. Ghovanloo, « Un multiplicateur de tension passif reconfigurable pour les applications IoT mobiles sans fil », *IEEE Trans. Système de circuits. II, Ex. Mémoires*, vol. 67, non. 4, pp. 615-619, avril 2020.
- [33] U. Guler, Y. Jia et M. Ghovanloo, « Un convertisseur RF-DC passif reconfigurable pour les applications IoT sans fil », *IEEE Trans. Système de circuits. II, Ex. Mémoires*, vol. 66, non. 11, pp. 1800-1804, novembre 2019.
- [34] IF Akyildiz, JM Jornet et M. Pierobon, « Les nanoréseaux : une nouvelle frontière dans les communications », *Commun. ACM*, vol. 54, non. 11, p. 84-89, novembre 2011.
- [35] M. Pierobon et I. Akyildiz, « Un modèle physique de bout en bout pour la communication moléculaire dans les nanoréseaux », *IEEE J. Sel. Aires Commun.*, vol. 28, non. 4, pp. 602-611, mai 2010.
- [36] M. Pierobon et IF Akyildiz, « Capacité d'un système de communication moléculaire basé sur la diffusion avec mémoire de canal et bruit moléculaire », *IEEE Trans. Inf. Théorie*, vol. 59, non. 2, pp. 942-954, février 2013.
- [37] AO Bicen et IF Akyildiz, « Analyse théorique des systèmes et conception des moindres carrés de canaux microfluidiques pour la communication moléculaire induite par le flux », *IEEE Trans. Processus de signal.*, vol. 61, non. 20, pp. 5000-5013, octobre 2013.
- [38] Y. Chahibi et IF Akyildiz, « Analyse du bruit de communication moléculaire et de la capacité des systèmes d'administration de médicaments particuliers », *IEEE Trans. Commun.*, vol. 62, non. 11, pp. 3891-3903, novembre 2014.
- [39] BD Unluturk, AO Bicen et IF Akyildiz, « Biotransceivers à base de bactéries génétiquement modifiées pour la communication moléculaire », *IEEE Trans. Commun.*, vol. 63, non. 4, pp. 1271-1281, avril 2015.
- [40] BD Unluturk, S. Balasubramaniam et IF Akyildiz, « L'impact du comportement social sur l'atténuation et le retard des nanoréseaux bactériens », *IEEE Trans. Nanobiosci.*, vol. 15, non. 8, pp. 959-969, décembre 2016.
- [41] BD Unluturk, MS Islam, S. Balasubramaniam et S. Ivanov, « Vers une transmission simultanée de données : exploiter la diversité plasmidique par conjugaison bactérienne », *IEEE Trans. Nanobiosci.*, vol. 16, non. 4, pp. 287-298, juin 2017.
- [42] J. Pérez-Velázquez, M. Gölgeli et R. Garcia-Contreras, « Modélisation mathématique du quorum sensing bactérien : une revue », *Bull. Mathématiques. Biol.*, vol. 78, non. 8, pp. 1585-1639, août 2016.
- [43] C. Grandclément, M. Tannières, S. Moréra, Y. Dessaux et D. Faure, « Quorum quenching : Rôle dans la nature et les développements appliqués », *FEMS Microbiol. Rév.*, vol. 40, non. 1, pp. 86-116, janvier 2016.
- [44] Y. Chahibi, IF Akyildiz, S. Balasubramaniam et Y. Koucheryavy, « Modélisation de la communication moléculaire des systèmes d'administration de médicaments médiés par les anticorps », *IEEE Trans. Biomed. Ing.*, vol. 62, non. 7, pp. 1683-1695, juillet 2015.
- [45] Y. Chahibi, M. Pierobon et IF Akyildiz, « Modélisation pharmacocinétique et estimation de la biodistribution à travers le paradigme de communication moléculaire », *IEEE Trans. Biomed. Ing.*, vol. 62, non. 10, pp. 2410-2420, octobre 2015.
- [46] N. Høiby, O. Ciofu et T. Bjarnsholt, « Biofilms de *Pseudomonas aeruginosa* dans la mucoviscidose », *Future Microbiol.*, vol. 5, non. 11, pages 1663-1674, 2010.
- [47] EB Hirsch et VH Tam, « Impact de l'infection à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistante sur les résultats pour les patients », *Expert Rev. Pharmacoecon. Résultats Res.*, vol. 10, non. 4, pages 441 à 451, 2010.
- [48] MD Williams, LA Braun, LM Cooper, J. Johnston, RV Weiss, RL Qualy et W. Linde-Zwirble, « Patients cancéreux hospitalisés atteints de sepsis sévère : analyse de l'incidence, de la mortalité et des coûts de soins associés », *Critique. Soins*, vol. 8, non. 5, p. R291, 2004.
- [49] GM Nixon, DS Armstrong, R. Carzino, JB Carlin, A. Olinsky, CF Robertson et K. Grimwood, « Résultats cliniques après une infection précoce à *Pseudomonas aeruginosa* dans la fibrose kystique », *J. Pediatrics*, vol. 138, non. 5, pages 699 à 704, 2001.
- [50] AE LaBauve et MJ Wargo, « Croissance et entretien en laboratoire de *Pseudomonas aeruginosa* », *Protocoles actuels de microbiologie*, vol. 25, non. 1, p. 6E-1, 2012.
- [51] L. Sherwood, JM Willey et C. Woolverton, *Prescott's Microbiology*. New York, NY, États-Unis : McGraw-Hill, 2011.

- [52] CS Curran, T. Bolig et P. Torabi-Parizi, « Mécanismes et thérapies ciblées pour l'infection pulmonaire à pseudomonas aeruginosa », *Amer. J. Respiratoire Crit. Soins Med.*, vol. 197, non. 6, pages 708 à 727, 2018.
- [53] A. Koerber, J. King, J. Ward, P. Williams, J. Croft et R. Sockett, « Un modèle mathématique d'infection par brûlure d'épaisseur partielle par pseudomonas aeruginosa : détection du quorum et la préparation à l'invasion, » *Bull. Mathématiques. Biol.*, vol. 64, non. 2, pp. 239-259, mars 2002.
- [54] JP Ward, JR King, A. Koerber, P. Williams, J. Croft et R. Sockett, « Modélisation mathématique du quorum sensing chez les bactéries », *Math. Méd. Biol.*, vol. 18, non. 3, pp. 263-292, septembre 2001.
- [55] OB Akan, H. Ramezani, T. Khan, NA Abbasi et M. Kuscü, « Fondements de la science de l'information moléculaire et de la communication », *Proc. IEEE*, vol. 105, non. 2, pp. 306-318, février 2017.
- [56] MA Swartz et ME Fleury, « Le flux interstitiel et ses effets dans les tissus mous », *Annu. Rév. Biomed. Ing.*, vol. 9, non. 1, pp. 229-256, août 2007.
- [57] K. Khanafar et K. Vafai, « Le rôle des milieux poreux dans l'ingénierie biomédicale en relation avec l'imagerie par résonance magnétique et l'administration de médicaments », *Heat Mass Transf.*, vol. 42, non. 10, p. 939, 2006.
- [58] S. Ramanujan, A. Pluen, TD McKee, EB Brown, Y. Boucher et RK Jain, « Diffusion et convection dans les gels de collagène : implications pour le transport dans l'interstitium tumoral », *Biophys. J.*, vol. 83, non. 3, pp. 1650-1660, septembre 2002.
- [59] KY Wen, L. Cameron, J. Chappell, K. Jensen, DJ Bell, R. Kelwick, M. Kopiczky, JC Davies, A. Filloux et PS Freemont, « Un biocapteur sans cellule pour détecter le quorum détectant des molécules dans des échantillons respiratoires infectés par *P. aeruginosa*, » *ACS Synth. Biol.*, vol. 6, non. 12, pp. 2293-2301, décembre 2017.



IAN F. AKYILDIZ (Fellow, IEEE) est professeur consultant auprès du Département des technologies de l'information de l'Université King Abdulaziz, Djeddah, Arabie Saoudite, depuis 2011, et du Département de génie informatique de l'Université de Chypre, depuis janvier 2017. Il est également leader de recherche Megagrant à l'Institut pour les problèmes de transmission de l'information, Académie russe des sciences, Moscou, Russie, depuis mai 2018. Il est actuellement titulaire de la chaire Ken Byers, professeur de télécommunications à l'École d'électricité et Computer Engineering, directeur du Broadband Wireless Networking Laboratory et président du Telecommunication Group,

Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, États-Unis. Son indice H est de 116 et le nombre total de citations est supérieur à 117 000 selon Google Scholar en juin 2020.

Ses intérêts de recherche actuels portent sur les systèmes sans fil 5G, les nanoréseaux, les communications en bande térahertz et les réseaux de capteurs sans fil dans des environnements difficiles. Il est ACM Fellow depuis 1997. Il a reçu de nombreux prix de l'IEEE et de l'ACM, ainsi que de nombreuses autres organisations.



MAYSAM GHOVANLOO (Fellow, IEEE) a obtenu une licence en génie électrique de l'Université de Téhéran, Téhéran, Iran, une maîtrise en génie biomédical de l'Université de technologie Amirk-abir, Téhéran, en 1997, ainsi qu'une maîtrise et doctorat diplômés en génie électrique de l'Université de Michigan, Ann Arbor, MI, États-Unis, en 2003 et 2004, respectivement.

De 2004 à 2007, il a été professeur adjoint au Département de génie électrique et informatique de l'Université d'État de Caroline du Nord,

Raleigh, Caroline du Nord, États-Unis.

De 2007 à 2019, il a été professeur à la School of Electrical and Computer Engineering du Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, États-Unis. Il est actuellement directeur technique de Bionic Sciences Inc., une entreprise qu'il a fondée en 2012 et axée sur la conception et le développement de dispositifs médicaux avancés. Il est l'auteur ou le co-auteur de plus de 250 publications de conférences et de revues évaluées par des pairs sur les dispositifs microélectroniques implantables, les circuits intégrés et les microsystèmes pour les applications IMD et les technologies d'assistance modernes, et détient dix brevets. Il a reçu le prix CAREER de la National Science Foundation, le prix Tommy Nobis Barrier Breaker pour l'innovation, ainsi que le prix du jeune chercheur distingué de l'Association des professeurs et chercheurs du patrimoine iranien.



ULKUHAN GULCER (Membre, IEEE) a obtenu le B.Sc. diplôme en ingénierie électronique et des télécommunications de l'Université technique d'Istanbul, Istanbul, Turquie, en 1999, diplôme ME en ingénierie électronique de l'Université de Tokyo, en 2003, et doctorat. Diplômée de l'Université Boğaz-ıci d'Istanbul en 2014. Elle a travaillé à l'Institut national de recherche en électronique et cryptologie de TUBITAK, en Turquie, de 2006 à 2015, en tant qu'ingénieur de conception principal. En 2015, elle a rejoint le Georgia Institute of Technology en tant que chercheuse postdoctorale. En août 2018, elle a rejoint le Worcester Polytechnic Institute (WPI), où elle travaille actuellement en tant que professeur adjoint au Département de génie électrique et informatique. Elle est également directrice fondatrice du laboratoire de circuits et systèmes intégrés (ICAS) de WPI.

Ses intérêts de recherche plus larges incluent les circuits et les systèmes, avec un accent sur les circuits intégrés analogiques/à signaux mixtes. Elle s'intéresse particulièrement au développement de dispositifs biomédicaux portables et implantables. Elle est membre du comité technique et sous-comité organisationnel de la conférence sur les circuits intégrés personnalisés de l'IEEE (CICC) et membre du comité technique de la conférence sur les circuits et systèmes biomédicaux de l'IEEE (BIOCAS). Elle est également évaluatrice et membre de comités dans diverses sociétés, notamment Circuits and Systems, Biomedical Circuits and Systems et Solid-State Circuits. Elle a également été membre du panel de la National Science Foundation (NSF) et du Conseil européen de la recherche (ERC).



TEVHIDE OZKAYA-AHMADOV a obtenu son doctorat. diplôme en chimie de l'Université de Cincinnati, en 2016. Son doctorat. la recherche s'est principalement concentrée sur les nanomatériaux, la détection et la thérapie photodynamique. Elle travaille actuellement en tant que chercheuse postdoctorale au Laboratoire de microsystèmes biomédicaux de l'École de génie électrique et informatique de Georgia Tech. Ses intérêts de recherche portent sur le développement de capteurs pour l'isolement des cellules tumorales circulantes et de systèmes microfluidiques à base de nanomatériaux avec des applications dans les diagnostics et les thérapies au point d'intervention.



A. FATIH SARIOGLU (Membre, IEEE) a obtenu le B.Sc. diplôme de l'Université Bilkent, Ankara, Turquie, en 2003, ainsi que maîtrise et doctorat. diplômés de l'Université de Stanford, respectivement en 2005 et 2010, tous en génie électrique.

Il a travaillé comme associé de recherche postdoctoral avec le Center for Nanoscale Science and Engineering, Université de Stanford, de 2010 à 2012.

De 2012 à 2014, il a été chercheur au Center for Engineering in Medicine du Massachusetts General Hospital et de la Harvard Medical School. En octobre 2014, il a rejoint l'École de génie électrique et informatique du Georgia Institute of Technology, où il est actuellement professeur agrégé.

Ses intérêts de recherche se situent à l'interface de la nano-/micro-ingénierie et de la biomédecine. Il s'intéresse particulièrement au développement de technologies basées sur N/MEMS pour des applications biomédicales.



BIGE D. UNLUTURK (Membre, IEEE) a obtenu le B.Sc. diplôme en génie électrique et électronique de l'Université technique du Moyen-Orient, Turquie, en 2011, et M.Sc. diplôme en génie électrique et électronique de l'Université de Koc, Turquie, respectivement en 2013. Elle poursuit actuellement un doctorat. diplôme du Broadband Wire-less Networking Laboratory, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA, États-Unis, sous la supervision du professeur IF Akyildiz. Ses intérêts de recherche actuels portent sur les communications à l'échelle nanométrique et les réseaux de communication moléculaire.