

DISS. ETH NO. 21537

Three Dimensional Magnetic Control of Microstructures for Life Science Applications

A dissertation submitted to

ETH ZURICH

for the degree of

Doctor of Sciences

presented by

Simone Schürle

Dipl. Wi.-Ing., KIT, Germany
born on April 16, 1985
Citizen of Germany

accepted on the recommendation of

Prof. Bradley J. Nelson, examiner
Prof. Viola Vogel, co-examiner

2013

Abstract

Microrobotics is a recent field that is characterized by manipulation of objects with characteristic dimensions in the micrometer range (micromanipulation) as well as the design and fabrication of robotic agents in a similar size range (microrobots). Apart from various applications in industrial manufacturing, microrobotics has specifically emerged in the field of life sciences. Though the field is in its infancy, the developed technologies have the potential to revolutionize many aspects of bioengineering and medicine. For instance, tethered microrobotic assisted intracytoplasmic sperm injection (ICSI) significantly increased throughput and efficacy for *in vitro* fertilization. Tethered and untethered microrobotic strategies have been proposed to enable manipulation and characterization of single molecules, cells and engineered tissues *in vitro*. Untethered approaches involve a microrobotic device that is wirelessly maneuvered and used to locally apply mechanical and/or chemical stimuli to biosystems. Such wirelessly guided micro- or nanorobotic devices have been also proposed for biomedical treatments such as targeted drug delivery (TDD) *in vivo*.

This dissertation presents wireless, magnetic micromanipulation of micro- and nanostructures for *in vitro* and *in vivo* studies. A magnetic control system, called the NanoMag, has been advanced to meet the requirements of biological applications. To allow for precise manipulation at forces down to the sub-piconewton range, an automated calibration procedure was established. Microfluidic experiments under magnetic control have been carried out for spheres, cylinders and helices as potential drug carriers in blood vessel mimicking channels. A new method to batch-fabricate helical microswimmers based on a self-assembly process has been developed. For developing more effective TDD agents, the interaction of these structures with the cellular microenvironment has to be studied. Particularly, macrophages play an important role during therapeutic interventions as these cells are responsible for clearing foreign objects. To understand the dynamics of this uptake process, different magnetic probes were introduced to macrophages in a locally confined manner and initial contact forces were measured while the motion of the probe was monitored. With the implementation of a 3D tracking algorithm, micromanipulation at the tissue level has been shown. Results on *in vivo* manipulation in the zebrafish and the chick chorioallantoic membrane complete this dissertation and demonstrate the use of the system as flexible, precise tool for various applications in life sciences.

Zusammenfassung

Die Mikrorobotik ist ein neues Feld, welches gekennzeichnet ist durch die Manipulation von Objekten mit charakteristischen Abmessungen im Mikrometerbereich (Mikromanipulation), sowie die Konstruktion und Herstellung von robotischen Einheiten in einem ähnlichen Grössenbereich (Mikroroboter). Abgesehen von verschiedenen Anwendungen in der industriellen Fertigung hat sich die Mikrorobotik besonders in den Life Sciences etabliert. Obwohl das Feld noch in den Kinderschuhen steckt, haben die entwickelten Technologien das Potenzial viele Aspekte der Biotechnologie und Medizin zu revolutionieren. Ein Beispiel ist die kabelgebundene mikrorobotisch unterstützte Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), welche signifikant erhöhten Durchsatz und Wirksamkeit für *in vitro*-Fertilisation erzielt. Solche und drahtlose mikrorobotische Strategien wurden vorgeschlagen, die die Manipulation und Charakterisierung von einzelnen Molekülen, Zellen oder gezüchtetem Gewebe *in vitro* ermöglichen. Dabei basieren drahtlose Ansätze auf der Steuerung von mikrorobotischen Objekten um lokal mechanische und/oder chemische Reize an Biosysteme zu übermitteln. Solche Systeme wurden auch für die Verwendung in biomedizinischen Behandlungen vorgeschlagen, wie z.B. gezielte Pharmakotherapie *in vivo*.

Diese Dissertation stellt die drahtlose, magnetische Mikromanipulation von Mikro- und Nanostrukturen für *in vitro*- und *in vivo*-Studien vor. Ein System zur magnetischen Steuerung, genannt NanoMag, wurde erweitert, um den Anforderungen der biologischen Anwendungen gerecht zu werden. Um präzise Manipulation mit Kräften in den sub-piconewton Bereich zu ermöglichen wurde eine automatischer Kalibrierungsprozess entwickelt. Mikrofluidische Experimente in Blutgefäss-simulierenden Kanälen wurden unter magnetischer Steuerung von sphärischen, zylindrischen und spiralförmigen Strukturen als potentielle Arzneistoff-Trägersysteme durchgeführt. Des Weiteren wurde eine neue Methode für die Serienfertigung spiralförmiger Mikroschwimmer basierend auf einem Selbstorganisationsprozess erarbeitet. Für die Entwicklung von effektiveren Wirkstoffträgern muss die Wechselwirkung dieser Strukturen mit der zellulären Mikroumgebung untersucht werden. Insbesondere spielen bzgl. therapeutischen Interventionen Makrophagen eine wichtige Rolle, da diese Zellen für die Aufnahme und Zerlegung von Fremdkörpern im menschlichen Körper verantwortlich sind. Um die Dynamik dieses Aufnahmeprozesses zu verstehen wurden verschiedene magnetische Testobjekte gezielt zu einzelnen Makropha-

gen gesteuert. Dabei wurden die Kräfte während des Erstkontakts gemessen während die Bewegung der Mikroobjekte detektiert wurde. Mit der Implementierung eines 3D-Tracking-Algorithmus wurde dann Mikromanipulation in drei Dimensionen an gezüchtetem Gewebe gezeigt. Die Resultate von *in vivo* Manipulationsexperimenten im Zebrafisch und Chorionallantois-Membranen von Hühnern vervollständigen diese Dissertation und demonstrieren die Verwendung des Systems als flexible, präzise Plattform für verschiedene Anwendungen im Bereich der Life Sciences.