

# ***Chemoresistive gas sensors for cancer prevention***

**Tesi di Giulia Zonta**

## **Abstract**

La presente tesi è un riassunto delle attività di ricerca che ho svolto durante i miei tre anni di dottorato in Fisica, iniziato nel gennaio 2014, il quale è anche una continuazione del lavoro iniziato con la mia tesi magistrale, intitolata *Detection of low concentration of 1-iodo-nonane with nanostructured metal-oxide based sensors* (relatore: Prof. Cesare Malagù).

Il mio progetto di ricerca si focalizza sull'applicazione di sensori nanostrutturati basati su materiali semiconduttori alla medicina, in particolare allo screening preventivo e al monitoraggio di tumori. I sensori di gas impiegati per questo studio sono stati completamente realizzati presso il Laboratorio di Sensori e Semiconduttori del Dipartimento di Fisica e Scienze della Terra dell'Università degli Studi di Ferrara. Questi dispositivi sono sensori a film spesso di tipo chemoresistivo, dove la chemoresistività è la capacità di modificare la resistenza elettrica in funzione delle reazioni chimiche superficiali. Oggigiorno, i sensori nanostrutturati sono apprezzati in tutto il mondo per la loro elevata sensibilità (dell'ordine di decine di parti per miliardo, ppb) e per la loro velocità di risposta. La selettività di tali sensori non è alta ma può essere migliorata combinando i sensori in array ed attraverso lo studio di nuovi materiali chemoresistivi. Questi dispositivi sono piccoli, piuttosto economici ed utili in svariate applicazioni mediche, come l'analisi del respiro, accrescendo così l'interesse delle comunità scientifica e medica. Altre applicazioni confermate riguardano il monitoraggio ambientale, interno ed esterno, e il campo industriale.

La mia tesi è divisa in cinque capitoli:

- nel primo capitolo è riportata una descrizione delle principali proprietà dei semiconduttori, nonché il principio operativo dei sensori. In particolare viene spiegato il meccanismo di sensing dovuto alle reazioni superficiali tra il gas ed il materiale semiconduttore (ossido o solfuro metallico) in forma di nanograni, ossia la configurazione migliore per incrementare la superficie attiva;
- nel secondo capitolo viene descritto il processo produttivo dei sensori, dalla sintesi delle polveri all'assemblaggio. Dopodiché l'attenzione si sposta su due tra i principali responsabili della modificazione della risposta dei sensori durante la misura: l'umidità e la "in-diffusion" delle vacanze di ossigeno. Infine è riportata una breve descrizione dei principali materiali semiconduttori impiegati, con una particolare attenzione nei riguardi dei solfuri metallici come nuovi materiali per sensori. Infatti, lo studio e l'applicazione di questi materiali (come solfuro di cadmio e di stagno) mostra aspetti interessanti riguardanti la selettività, la stabilità e il potenziale impiego di questi sensori in foto-illuminazione invece che ad elevate temperature di lavoro. Questi materiali, insieme agli ossidi metallici, sono stati utilizzati in tutte le ricerche applicative del mio dottorato;
- nel terzo capitolo, l'attenzione si sposta sulle applicazioni mediche, in particolare lo screening e monitoraggio del cancro al colon-retto (CCR). Questo tumore è un problema di rilevanza mondiale, infatti la American Cancer Society lo ha classificato come il terzo tumore più comunemente diagnosticato negli USA ed il terzo come tasso di mortalità. Tuttavia, grazie all'elevato grado di curabilità (90%) se diagnosticato per tempo, la prevenzione risulta fondamentale al fine di evitare la degenerazione. Poiché ogni cancro produce specifici biomarcatori gassosi, ossia composti organici volatili (VOC), sia emessi dalla membrana cellulare come prodotti di perossidazione, che generati dalle alterazioni nell'attività metabolica in presenza di tumore, la prima parte della mia ricerca si è

focalizzata sull'identificazione del VOC per il CCR all'interno della miscela gassosa intestinale. Una atmosfera intestinale artificiale è stata riprodotta in laboratorio, testando la risposta di diversi materiali sensibili al fine di isolare i più selettivi ai VOC per il CCR (come 1-iodo-nonano, decanale e benzene). In questo capitolo è inoltre introdotto il metodo dell'analisi delle componenti principali (PCA), la quale può essere impiegata per discriminare composti specifici in una miscela di gas o per distinguere due miscele l'una dall'altra;

- nel quarto capitolo, l'approccio è stato cambiato, per poter adattare il metodo di analisi alle esigenze delle esistenti procedure di screening: non invasività, semplicità di campionamento e di misura, costi contenuti. Il prototipo SCENT A1 è stato così realizzato, non più per identificare un singolo biomarcatore nei gas intestinali, ma per identificare le differenze tra esalazioni di campioni di feci appartenenti a soggetti sani o a persone affette da CCR (sin dallo stadio di adenoma). Il dispositivo è stato brevettato grazie ai fondi dell'Università di Ferrara ed ha condotto alla costituzione della start-up SCENT S.r.l. (acronimo di SemiConductor-based Electronic Network for Tumors). La validazione clinica dello strumento è attualmente in atto, grazie alla collaborazione con l'Ospedale S. Anna di Ferrara ed all'Unità Operativa Igiene Pubblica (AUSL). Il protocollo consiste nella comparazione tra gli esiti del test con SCENT A1 (grazie alla tecnica della PCA), con quelli del sangue occulto nelle feci (FOBT) e della colonscopia (eletta a gold standard);
- nel quinto ed ultimo capitolo è introdotta la tecnica della micro-gascromatografia. Grazie all'acquisto di un micro-gascromatografo, ho eseguito i primi tentativi di calibrazione e di misura su alcuni gas (come anidride carbonica, propano ed etene) riportati nel testo. Ciò rappresenta solo l'inizio di una linea di ricerca riguardante l'analisi di VOC in miscele gassose o campioni biologici.

Il lavoro di questi tre anni di Ph.D. insieme al gruppo del Laboratorio Sensori ha portato ad otto pubblicazioni su riviste scientifiche, ad un libro ed alla partecipazione come speaker o con poster a diverse conferenze a tema scientifico e medicale.

# ***Chemoresistive gas sensors for cancer prevention***

**Tesi di Giulia Zonta**

## **Abstract**

This thesis represents a review of my research activity during of my three years of Ph.D. in Physics, started in January 2014, which is also a continuation of the work that I began with my Master's thesis, entitled *Detection of low concentration of 1-iodo-nonane with nanostructured metal-oxide based sensors* (advisor: Prof. Cesare Malagù). My research project focused on the application of nanostructured sensors based on semiconductor materials to medical applications, e.g., preventive screening and monitoring of tumors. Gas sensors employed for this study are completely realized at the Sensor and Semiconductor Laboratory at the Department of Physics and Earth Sciences of the University of Ferrara. They are thick film sensors of chemoresistive type, where chemoresistivity is the capability of modifying the electrical resistance as a function of surface chemical reactions. Nowadays, nanostructured gas sensors are worldwide appreciated for their high sensitivity (tenths of part per billion, ppb) and for the fast outcome of the provided responses. Their selectivity is not high but it can be enhanced by combining sensors into arrays and through the study of new chemoresistive materials. These devices are small and quite inexpensive and useful for many medical applications, like breath analysis, increasing the interest of the scientific and medical communities. Other confirmed applications are in the environmental monitoring, in- and out-doors, and in the industrial field.

My thesis is divided into five chapters:

- in the first one is reported a description of the main properties of semiconductors and the operating principle of sensors, in particular the sensing mechanism due to the surface reactions between the gas and the semiconductor material (metal-oxide or metal-sulfide) in the shape of nanograins, which is the best configuration to increase the active surface;
- in the second chapter is described the sensors production process, from the powder synthesis to the assembly. Then the focus is also on two main effects that influence the sensor response during the measure, due to humidity or in-diffusion of oxygen vacancies. Finally a brief description of the principal semiconductor material employed is shown, with a particular focus onto metal-sulfides as new materials for gas sensors. The study and the application of these new materials (e.g., cadmium sulfide and tin sulfide) show interesting aspects regarding selectivity properties, stability and the potential employment of photo-illumination instead of high working temperatures. These materials, together with metal-oxides, have been employed in all the research studies of my Ph.D. work;
- in the third chapter the focus is on medical applications, in particular colorectal cancer (CRC) screening and monitoring. This tumor is a major worldwide health problem, in fact the American Cancer Society classified it as the third most commonly diagnosed tumor in USA and the third leading cause of cancer death. However, due to its high curable rate if early identified (90%), the prevention is fundamental in order to avoid its degeneration. Due to the fact that each cancer produces its own gaseous biomarkers, which are volatile organic compounds (VOCs) emitted by cell membrane after a mechanism of peroxidation and due also to a change in metabolic activity with tumor, the first part of my research focused on the identification of CRC-VOCs inside the intestinal gas mixture. An artificial intestinal atmosphere has been reproduced in a laboratory setup and different sensing materials have been tested to find the most selective ones to CRC-VOCs, e.g., 1-iodo-nonane, decanal and benzene. In this chapter is also introduced the principal component analysis (PCA) technique,

that can be employed to help in the discrimination of single compound into a gas mixture or in the discrimination of two specific gas mixtures;

- in the fourth chapter the approach has been changed in order to adapt the measurement processes to the needs of a real preventive screening procedure: non-invasivity, simplicity of sampling and measurements, low-costs. A device (SCENT A1) has been realized in order to analyze not single biomarkers in intestinal gas mixtures but the difference between fecal exhalations of healthy subjects and of people affected by CRC (since the adenoma stage). This device has been patented thanks to the funds of the University of Ferrara and led to the establishment of the start-up SCENT S.r.l. (acronym for SemiConductor-based Electronic Network for Tumors) and now the clinical validation is on-going thanks to the collaboration S. Anna Hospital of Ferrara and Unità Operativa Igiene Pubblica (AUSL). The protocol compares the SCENT A1 test (by the use of PCA technique), with fecal occult blood test (FOBT) and colonoscopy (gold standard);
- in the fifth and last chapter is introduced the micro gas-chromatographic technique. Thanks to the purchase of a micro-gas chromatograph, I have made the first attempts of calibration and measurements on some gases (i.e., carbon dioxide, propane and ethene) which are reported in the text. This will be only the beginning of a research line on the analysis of VOCs into gas mixtures and/or biologic samples.

The work of these three years of Ph.D. with the Sensors Laboratory team has led to eight publications on journals and a book and to the participation as a speaker or with posters to various scientific conferences, both on sensors and medical.