

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 989 523**

51 Int. Cl.:

B01L 9/00 (2006.01)

G01N 1/31 (2006.01)

G01N 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.02.2022** **PCT/US2022/017006**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.08.2022** **WO22178267**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.02.2022** **E 22708685 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.06.2024** **EP 4294571**

54 Título: **Método de uso de un dispositivo modular de soporte para ensayos**

30 Prioridad:

19.02.2021 US 202163151300 P

21.10.2021 US 202163270254 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
26.11.2024

73 Titular/es:

10X GENOMICS, INC. (100.0%)
6230 Stoneridge Mall Road
Pleasanton, CA 94588-3260, US

72 Inventor/es:

COX, DAVID MAURICE y
KATIRAE, LAYLA

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 989 523 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método de uso de un dispositivo modular de soporte para ensayos

5 **Antecedentes**

10 Las células dentro de un tejido de un sujeto tienen diferencias en la morfología y/o función celular debido a niveles variados de analito (por ejemplo, expresión génica y/o proteica) dentro de las diferentes células. La posición específica de una célula dentro de un tejido (por ejemplo, la posición de la célula con relación a las células vecinas o la posición de la célula con relación al microentorno del tejido) puede afectar, por ejemplo, la morfología, diferenciación, destino, viabilidad, proliferación, comportamiento, y señalización y diafonía de la célula con otras células en el tejido.

15 La heterogeneidad espacial se ha estudiado previamente mediante el uso de técnicas que solo proporcionan datos para un pequeño número considerable de analitos en el contexto de un tejido intacto o una porción de un tejido, o proporcionan muchos datos de analitos para células únicas, pero no proporcionan información con respecto a la posición de la célula única en una muestra biológica parental (por ejemplo, muestra de tejido).

20 Además, los sistemas de obtención de imágenes usados en datos de analito espaciales son inherentemente variables en su resolución y sensibilidad. Esto se debe en gran parte a la variabilidad de los fabricantes de los componentes del sistema de obtención de imágenes además de la disposición del aparato de obtención de imágenes, las diferencias entre varios tipos de aparatos de obtención de imágenes y el software de adquisición de imágenes. La calidad de la imagen se ve afectada además por alteraciones en la adquisición de imágenes realizada por el usuario. Este problema se vuelve más evidente cuando se intenta obtener imágenes de muestras de una intensidad de fluorescencia desconocida o al tener muestras capturadas por usuarios de experiencia variable.

30 Además, en un entorno de laboratorio, se usan una variedad de protocolos de procesamiento para preparar una muestra para el análisis. Estos protocolos pueden realizarse en tubos de ensayo, en portaobjetos, o más generalmente, en una muestra que está soportada por un sustrato. Ciertos protocolos se realizan a temperaturas estables y controladas para garantizar la fidelidad de la muestra y los reactivos del protocolo. Otros protocolos involucran ciclos de temperatura y otras etapas en las que la temperatura de la muestra se ajusta de manera controlada. Para calentar la muestra y su sustrato de soporte durante un protocolo, puede usarse un termociclador, placa de calentamiento u otro dispositivo de calentamiento. Como un ejemplo, los termocicladores pueden ser parte de protocolos de reacción en cadena de la polimerasa para la amplificación de ácidos nucleicos y en secuencias analíticas de transcripción y transcripción inversa. El calentamiento controlado de muestras en termocicladores y otros dispositivos de calentamiento también puede producirse para facilitar reacciones sensibles a la temperatura para la digestión de enzimas de restricción y diagnósticos rápidos, por ejemplo.

40 Además, una muestra biológica puede colocarse sobre un soporte sólido para analizarse para la identificación o caracterización de un analito, tal como ADN, ARN u otro material genético, dentro de la muestra. Las guías impresas pueden ayudar a mejorar la colocación de una muestra sobre un soporte sólido.

45 Los métodos y dispositivos actuales para soportar muestras biológicas (por ejemplo, durante el análisis espacial y/o el calentamiento) a menudo carecen de portabilidad, no proporcionan acceso a regiones o pocillos de muestra específicos, y/o no proporcionan un sello hermético al vapor para evitar la contaminación cruzada entre las regiones o pocillos de muestra.

Resumen

50 La invención es como se define en la reivindicación 1.

Las modalidades descritas a continuación incluyen dispositivos de soporte para sustratos que incluyen una región de muestra y métodos para incubar una muestra dispuesta en una región de muestra de un sustrato. Algunas modalidades de los dispositivos, sistemas y métodos descritos en la presente descripción pueden proporcionar una o más de las siguientes ventajas.

Primera, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar un diseño modular que proporciona al usuario flexibilidad para cargar uno o más insertos sobre un mismo dispositivo de soporte. En algunas modalidades, los insertos incluyen una estructura de soporte y una junta sobremoldeada. El uno o más insertos pueden incluir uno o más puertos configurados para proporcionar al usuario acceso directo a un sustrato (por ejemplo, una muestra biológica sobre un sustrato). Por ejemplo, el diseño modular del dispositivo de soporte puede proporcionar al usuario la opción de usar una variedad de puertos que tienen diferentes volúmenes mientras que solo requieren el uso de un dispositivo de soporte. Por lo tanto, el usuario puede ser capaz de usar un mismo dispositivo de soporte para diferentes aplicaciones que requieren diferentes volúmenes.

Segunda, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden facilitar el posicionamiento preciso de un puerto (por ejemplo, un inserto) en un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio) cuando el dispositivo de soporte está en uso. Por ejemplo, los insertos pueden moverse a cualquier porción o área del sustrato o directamente por encima de este una vez cargados en el dispositivo de soporte. En algunas modalidades, los insertos pueden girarse aproximadamente 0 grados a aproximadamente 360 grados para facilitar la alineación con una región de muestra de un sustrato (por ejemplo, una región que soporta una muestra tal como una muestra biológica). En algunas modalidades, los insertos pueden colocarse en diferentes ubicaciones sobre o directamente por encima de una superficie del sustrato, dentro de los límites del área de abertura de una cubierta del dispositivo de soporte. En algunas modalidades, los insertos pueden ser insertos deslizables que incluyen juntas deslizables que proporcionan a un usuario la flexibilidad de entrar en contacto con un sustrato en una o más ubicaciones sin la necesidad de retirar el inserto del dispositivo de soporte o sin la necesidad de mover el propio inserto dentro del área de abertura de una cubierta del dispositivo de soporte.

Tercera, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden acomodar una o más muestras (por ejemplo, muestras biológicas) localizadas en cualquier lugar del sustrato. Por ejemplo, en algunas modalidades, un sustrato puede incluir dos muestras posicionadas en diferentes ubicaciones en el sustrato, y los insertos extraíbles y móviles de los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción pueden crear dos sellos (por ejemplo, un sello hermético al vapor y/o un sello hermético a los líquidos) que rodean al menos una porción de cada una de las dos muestras. En algunas modalidades, los dispositivos de soporte pueden formar un pocillo de reactivo (por ejemplo, al alinear una junta de los insertos con al menos una porción de las muestras) para analizar las soluciones de reactivo usadas en ensayos para procesar una o más muestras. En algunas modalidades, los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción facilitan la optimización de los volúmenes de solución (por ejemplo, soluciones de reactivo de ensayo).

Cuarta, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden facilitar la configuración y reducir el tiempo dedicado por el usuario al ensamblar el dispositivo y el sustrato. En algunas modalidades, el usuario puede insertar fácilmente un sustrato en los dispositivos descritos en la presente descripción sin sujetar múltiples piezas. En algunas modalidades, el usuario no usa ninguna herramienta para ayudar en la inserción del sustrato en el dispositivo o para ayudar a retirar el sustrato del dispositivo. Por ejemplo, es posible que el usuario no necesite usar ningún tipo de sujetador para ensamblar el dispositivo de soporte o para asegurar un sustrato al dispositivo de soporte, proporcionando de esta manera una forma más eficiente de soportar una muestra (por ejemplo, una muestra biológica). En otros ejemplos, los dispositivos descritos en la presente descripción pueden usar alternativamente uno o más sujetadores para ensamblar el dispositivo de soporte y/o para asegurar un sustrato al dispositivo de soporte.

Quinta, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar un sello hermético al vapor, o hermético al líquido, y/o hermético al aire formado entre una junta y el sustrato cuando el soporte del sustrato está en la posición cerrada. Por ejemplo, el inserto puede incluir una junta configurada para formar un sello hermético al vapor y/o hermético al aire que puede evitar el transporte de líquido entre uno o más insertos o puertos. El sello hermético al vapor y/o hermético al aire puede evitar además la contaminación cruzada de muestras biológicas mediante, por ejemplo, la fuga de solución o líquido desde una primera región de muestra a una segunda región de muestra. Además, el sello impermeable al vapor, impermeable al líquido y/o impermeable al aire formado entre la junta y el sustrato puede permitir al usuario utilizar menos volumen de reactivos (por ejemplo, reactivos costosos) que de cualquier otra manera serían necesarios si no se usara una junta para sellar un área de interés en el sustrato (por ejemplo, una región de muestra). Por lo tanto, los insertos que incluyen una junta descrita en la presente descripción pueden reducir ventajosamente el costo de realizar ensayos mediante el uso de los dispositivos de soporte de la descripción.

Sexta, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden minimizar las fuerzas de cizallamiento sobre un sustrato cargado sobre un dispositivo de soporte. Por ejemplo, las fuerzas de cizallamiento sobre un sustrato cargado pueden minimizarse cerca o en un área del sustrato cerca de la bisagra o bisagras del dispositivo de soporte. La minimización de las fuerzas de cizallamiento puede evitar daños al sustrato (por ejemplo, rotura o agrietamiento).

Séptima, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar calentamiento constante y uniforme a una superficie de sustrato. El calentamiento uniforme puede ser crítico para asegurar que las reacciones preparativas realizadas en una muestra soportada por el sustrato se produzcan de acuerdo con protocolos establecidos y alcancen los resultados deseados. Los dispositivos proporcionados en la presente descripción pueden usarse para asegurar que la temperatura de un sustrato y cualquier muestra y/o reactivo soportado sobre la superficie del sustrato se controle de manera uniforme y consistente durante una preparación de la muestra y/o protocolo de análisis. Durante tales protocolos, el calentamiento desigual puede provocar el fallo de la preparación de la muestra.

Octava, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden reducir o evitar que se forme condensación en los pocillos de sustrato sellando un pocillo de sustrato (por ejemplo, que incluye una región de muestra o una muestra) con el sello hermético al vapor y/o hermético al aire generado por la junta. Calentar un

sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio) a temperaturas superiores a la temperatura ambiente puede provocar que se forme condensación en una superficie superior de un sustrato cerrado si el sustrato se calienta sin una tapa superior. La condensación puede cambiar la composición de las mezclas de reacción en los pocillos del sustrato, inhibiendo las reacciones preparativas y/o produciendo resultados impredecibles. Además, incluso cuando el calentamiento de la muestra es relativamente uniforme, la condensación que entra en contacto con la muestra puede afectar ciertas reacciones que son parte del protocolo, o afectar de cualquier otra manera las reacciones químicas que se producen. Los dispositivos descritos, en varias modalidades, proporcionan el calentamiento de múltiples superficies de un sustrato (por ejemplo, en un casete deslizante o soporte del sustrato), y pueden incluir características que facilitan la transferencia de calor desde los elementos de calentamiento al sustrato, y que pueden reducir o evitar que se forme condensación en ciertas regiones del sustrato (por ejemplo, en pocillos de muestra o regiones en la superficie del sustrato).

Novena, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar mitigación de la contaminación cruzada de muestras y/o reactivos desde diferentes ubicaciones en el sustrato. Por ejemplo, las juntas descritas del dispositivo pueden proporcionar áreas discretas de muestras biológicas y una barrera de vapor de un pocillo al siguiente. Además, las juntas pueden impedir que el reactivo se derrame o fluya de un pocillo al otro. En algunas modalidades, los dispositivos proporcionados en la presente descripción incluyen un mecanismo de bloqueo (por ejemplo, lengüetas de bloqueo) que ayuda a asegurar la junta en su lugar cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada.

Décima, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden usarse para soportar sustratos dentro de dispositivos de calentamiento que no están diseñados para tales sustratos, asegurando que se produzca una transferencia de calor adecuada e uniforme a los sustratos. Ciertos tipos de termocicladores y dispositivos de calentamiento están diseñados específicamente para tipos particulares de sustratos tales como sustratos de múltiples pocillos. La carga de otros tipos de sustratos tales como portaobjetos de microscopio estándar en tales dispositivos pueden conducir a un calentamiento desigual del sustrato. En particular, los dispositivos de soporte de la descripción pueden usarse para adaptar los termocicladores diseñados para aceptar sustratos de múltiples pocillos de manera que otros tipos de sustratos puedan calentarse efectivamente dentro de los termocicladores como parte de un protocolo de preparación de muestras.

Undécima, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar calentamiento uniforme a un sustrato al permitir que una superficie del sustrato entre en contacto directo con la superficie de un dispositivo de calentamiento (por ejemplo, un termociclador). Es decir, en algunas modalidades, no se requiere posicionar sustratos o elementos de alojamiento adicionales entre la fuente de calor y los sustratos a calentar. Además, debido a que los dispositivos de la descripción permiten que la superficie del sustrato entre en contacto directo con la superficie de un dispositivo de calentamiento (por ejemplo, un termociclador), la temperatura del sustrato puede controlarse más fácilmente por el usuario y puede calentarse hasta una temperatura deseada en menos tiempo que cuando se usan dispositivos que no permiten el contacto superficial entre el sustrato y el dispositivo de calentamiento (por ejemplo, un termociclador). Por lo tanto, las muestras (por ejemplo, muestras biológicas) sobre el sustrato pueden calentarse uniformemente y de manera controlada.

Duodécima, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden soportar un intervalo de alta temperatura (por ejemplo, que varía hasta 135 °C o más). Por ejemplo, los dispositivos de la descripción pueden someterse a esterilización por vapor en un autoclave. Por lo tanto, los dispositivos de la descripción pueden esterilizarse (por ejemplo, esterilizarse en autoclave) antes y/o después del uso. Además, un usuario puede elegir esterilizar (por ejemplo, esterilizar en autoclave) un dispositivo de la descripción y reutilizar el mismo dispositivo para procesar una muestra diferente (por ejemplo, una muestra biológica).

Decimotercera, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar un soporte del sustrato que puede estar en un estado desbloqueado donde la cubierta se coloca sobre la base y las lengüetas móviles descansan sobre las lengüetas no móviles tales como la cubierta y la base se separan por una distancia de separación y una superficie distal de la junta se separa de una superficie del sustrato. En algunas modalidades, el usuario puede ajustar ventajosamente la posición de una junta y/o un inserto extraíble antes de colocar el soporte del sustrato en un estado bloqueado de manera liberable. Por lo tanto, en algunas modalidades, el estado desbloqueado del soporte del sustrato resuelve el problema de sellar un área superficial de interés en el sustrato (por ejemplo, una región de muestra o una superficie son del sustrato donde se dispone una muestra) sin dañar potencialmente la muestra en la superficie del sustrato (por ejemplo, al desplazar al menos una porción de la muestra del sustrato con una superficie de la junta).

Decimocuarta, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar a un usuario la capacidad de ajustar la posición de un inserto extraíble dentro de una abertura de una cubierta de un soporte de sustrato y/o la posición de una junta dentro de una proyección del inserto extraíble de manera que el usuario pueda acceder a un área superficial aumentada del sustrato que se expone dentro de la abertura de la cubierta (por ejemplo, al menos aproximadamente 50 % del área de sustrato que se expone dentro de la abertura de la cubierta). Por lo tanto, en algunas modalidades, los acoplamientos deslizables del inserto extraíble y la junta proporcionan al

usuario mayor libertad en términos del número y colocación de muestras en la superficie del sustrato que puede sellarse por la junta cuando el soporte del sustrato está en el estado bloqueado de manera liberable.

Decimoquinta, algunas modalidades descritas en la presente descripción pueden proporcionar lengüetas móviles y lengüetas no móviles que tienen al menos porciones de sus superficies que son superficies en ángulo, lo que puede facilitar el acoplamiento de la cubierta y la base del soporte del sustrato. Por ejemplo, en algunas modalidades, las superficies en ángulo de las lengüetas móviles y no móviles pueden permitir que un usuario encaje a presión la cubierta sobre la base cuando el usuario elige colocar el soporte del sustrato en un estado bloqueado de manera liberable, facilitando de esta manera el ensamblaje del soporte del sustrato y el sustrato.

En un aspecto, esta descripción se dirige a un dispositivo de soporte que comprende: un soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; uno o más insertos extraíbles, el uno o más insertos extraíbles que comprende una junta y una proyección, en donde al menos una porción del uno o más insertos extraíbles se configura para recibirse en la abertura de la cubierta, el uno o más insertos extraíbles que definen una abertura del inserto; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir un sustrato.

En otro aspecto, esta descripción se dirige a un dispositivo de soporte que comprende: un soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; un primer inserto extraíble que define una primera abertura del inserto, el primer inserto extraíble que comprende una primera junta y una primera proyección; un segundo inserto extraíble que define una segunda abertura del inserto, el segundo inserto extraíble que comprende una segunda junta y una segunda proyección; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir un sustrato, en donde al menos una porción del primer inserto extraíble y una porción del segundo inserto extraíble se configuran para recibirse en la abertura de la cubierta.

En otro aspecto, esta descripción se dirige a un soporte del sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; uno o más insertos extraíbles, el uno o más insertos extraíbles que comprende una junta y una proyección, en donde al menos una porción del uno o más insertos extraíbles se configura para recibirse en la abertura de la cubierta, el uno o más insertos extraíbles que definen una abertura del inserto; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir un sustrato.

En otro aspecto, esta descripción se dirige a un soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; un primer inserto extraíble que define una primera abertura del inserto, el primer inserto extraíble que comprende una primera junta y una primera proyección; un segundo inserto extraíble que define una segunda abertura del inserto, el segundo inserto extraíble que comprende una segunda junta y una segunda proyección; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir un sustrato, en donde al menos una porción del primer inserto extraíble y una porción del segundo inserto extraíble se configuran para recibirse en la abertura de la cubierta.

En algunas modalidades, la cubierta define una primera cavidad. En algunas modalidades, la primera cavidad define una primera abertura de la cavidad configurada para acoplarse con la proyección. En algunas modalidades, la primera abertura de la cavidad tiene un área que es mayor que un área de la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, la cubierta comprende una o más nervaduras que se extienden desde una superficie de la cubierta. En algunas modalidades, al menos una porción del primer inserto extraíble o del segundo inserto extraíble se configura para acoplarse con la primera cavidad.

En algunas modalidades, la junta entra en contacto con una superficie del sustrato cuando la base se acopla con la cubierta. En algunas modalidades, el soporte de sustrato comprende un primer inserto extraíble y un segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, la primera abertura del inserto tiene un área que es mayor que un área de la segunda abertura del inserto. En algunas modalidades, la primera abertura del inserto tiene un área que es aproximadamente igual a un área de la segunda abertura del inserto. En algunas modalidades, el soporte del sustrato comprende tres o más insertos extraíbles. En algunas modalidades, una posición de la proyección es ajustable o deslizable dentro de la abertura cuando la base no se acopla con la cubierta.

En algunas modalidades, la junta comprende una pared de junta acoplada de manera fija a una superficie del inserto extraíble. En algunas modalidades, la junta comprende una brida que se extiende desde una superficie de la pared de la junta. En algunas modalidades, el inserto extraíble comprende una segunda cavidad configurada para recibir la brida. En algunas modalidades, la brida es ajustable o deslizable dentro de la segunda cavidad. En algunas modalidades, la junta se configura para formar un sello hermético al vapor entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la base se acopla con la cubierta. En algunas modalidades, la junta se configura para formar un sello hermético entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la base se acopla con la cubierta.

En algunas modalidades, el sustrato es un portaobjetos de vidrio. En algunas modalidades, el sustrato comprende una primera superficie y una segunda superficie, la primera superficie se configura para recibir una muestra. En algunas modalidades, la segunda superficie del sustrato descansa sobre una porción de la base del soporte del sustrato. En algunas modalidades, la abertura del inserto es más pequeña que una abertura de la cubierta. En

algunas modalidades, el dispositivo de soporte comprende además el sustrato. En algunas modalidades, el sustrato comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, la junta se configura para alinearse con al menos una porción de la muestra biológica.

5 En otro aspecto, esta descripción se dirige a un método que comprende: montar un sustrato sobre una base de un dispositivo de soporte, el dispositivo de soporte que comprende: un soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; uno o más insertos extraíbles que comprenden una junta y una proyección, en donde el uno o más insertos extraíbles se configuran para recibirse en la abertura, el uno o más insertos extraíbles que definen una abertura del inserto que es más pequeña que la abertura; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir el sustrato; insertar el uno o más insertos extraíbles en la abertura de la cubierta; colocar el uno o más insertos en una superficie del sustrato mientras se coloca la cubierta sobre la base; y acoplar la cubierta con la base para asegurar el sustrato.

15 En otro aspecto, esta descripción se dirige a un método que comprende: montar un sustrato sobre una base de un soporte de sustrato de un dispositivo de soporte, el dispositivo de soporte que comprende: un soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; uno o más insertos extraíbles, el uno o más insertos extraíbles que comprenden una junta y una proyección, el uno o más insertos extraíbles que definen una abertura del inserto que es más pequeña que la abertura de la cubierta; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir el sustrato; colocar el uno o más insertos extraíbles en una superficie del sustrato; colocar la cubierta sobre el uno o más insertos extraíbles y sobre la base de manera que al menos una porción del uno o más insertos extraíbles se reciba en la abertura de la cubierta; y acoplar la cubierta con la base para asegurar el sustrato.

25 En otro aspecto, esta descripción se dirige a un método que comprende: montar un sustrato sobre una base de un soporte de sustrato, el soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; uno o más insertos extraíbles que comprenden una junta y una proyección, en donde el uno o más insertos extraíbles se configuran para recibirse en la abertura, el uno o más insertos extraíbles que definen una abertura del inserto que es más pequeña que la abertura; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir el sustrato; insertar el uno o más insertos extraíbles en la abertura de la cubierta; colocar el uno o más insertos en una superficie del sustrato mientras se coloca la cubierta sobre la base; y acoplar la cubierta con la base para asegurar el sustrato.

30 En otro aspecto, esta descripción se dirige a un método que comprende: montar un sustrato sobre una base de un soporte de sustrato, el soporte de sustrato que comprende: una cubierta que define una abertura; uno o más insertos extraíbles, el uno o más insertos extraíbles que comprenden una junta y una proyección, el uno o más insertos extraíbles que definen una abertura del inserto que es más pequeña que la abertura de la cubierta; y una base configurada para acoplarse con la cubierta y recibir el sustrato; colocar el uno o más insertos extraíbles en una superficie del sustrato; colocar la cubierta sobre el uno o más insertos extraíbles y sobre la base de manera que al menos una porción del uno o más insertos extraíbles se reciba en la abertura de la cubierta; y acoplar la cubierta con la base para asegurar el sustrato.

40 En algunas modalidades, el método comprende además ajustar o deslizar la proyección dentro de la abertura cuando la base no se acopla con la cubierta. En algunas modalidades, el método comprende además acoplar una brida con una segunda cavidad del uno o más insertos extraíbles, la brida se extiende desde una superficie de una pared de junta de la junta. En algunas modalidades, el método comprende además ajustar o deslizar una brida dentro de la segunda cavidad. En algunas modalidades, el método comprende además acoplar al menos una porción del inserto extraíble con una primera cavidad definido por la cubierta. En algunas modalidades, el método comprende además ajustar o deslizar la proyección dentro de la abertura cuando la base no se acopla con la cubierta.

50 En algunas modalidades, el dispositivo de soporte comprende además un sustrato. En algunas modalidades, el sustrato comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, el método comprende además alinear la junta con al menos una porción de la muestra biológica. En algunas modalidades, el método comprende además poner en contacto la muestra biológica con un reactivo.

55 En otro aspecto, esta descripción se dirige a un soporte de sustrato que comprende: una base configurada para recibir un sustrato, la base que comprende lengüetas no móviles que se extienden desde al menos dos de sus paredes laterales; y una cubierta configurada para acoplarse de manera que entre en contacto con la base, la cubierta que define una abertura configurada para recibir un inserto extraíble, la cubierta que comprende lengüetas móviles configuradas para acoplarse con las lengüetas no móviles de la base, en donde cada lengüeta móvil comprende una primera y segunda superficies de contacto configuradas para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente de la base, la primera superficie de contacto configurada para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado desbloqueado, y en donde la segunda superficie de contacto se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado bloqueado de manera liberable.

65 En algunas modalidades, cada lengüeta móvil se configura para flexionarse para acoplarse con la lengüeta no móvil cuando la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, cada

lengüeta móvil se configura para flexionarse para acoplarse con la lengüeta no móvil cuando la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la primera superficie de contacto de la lengüeta móvil se configura para posicionarse sobre una superficie de la lengüeta no móvil correspondiente. En algunas modalidades, los bordes periféricos de la cubierta se alinean sustancialmente con los bordes periféricos de la base en el estado desbloqueado o el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, las superficies de acoplamiento de la cubierta y la base se separan por un espacio en el estado desbloqueado. En algunas modalidades, el espacio se configura dimensionalmente para facilitar el ajuste móvil del inserto extraíble dentro de la abertura de la cubierta en el estado desbloqueado. En algunas modalidades, las superficies de acoplamiento de la cubierta y la base están en contacto directo en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la lengüeta móvil comprende una muesca definida, al menos en parte, por la primera superficie de contacto. En algunas modalidades, la primera superficie de contacto de la lengüeta no móvil comprende una superficie en ángulo.

En algunas modalidades, la base comprende un par de guías que se extienden desde la pared lateral de la base. En algunas modalidades, cada guía se configura para entrar en contacto con una superficie lateral de la lengüeta móvil. En algunas modalidades, el inserto extraíble comprende una junta y una proyección acoplada a la junta. En algunas modalidades, la junta se configura para formar un sello hermético al vapor entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la junta se configura para formar un sello hermético entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, el soporte de sustrato comprende un primer inserto extraíble y un segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, el primer inserto extraíble define una primera abertura del inserto que tiene un área que es mayor que un área de una segunda abertura del inserto definida por el segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, la primera abertura del inserto tiene un área que es aproximadamente igual a un área de la segunda abertura del inserto. En algunas modalidades, el soporte del sustrato comprende tres o más insertos extraíbles. En algunas modalidades, el sustrato es un portaobjetos de vidrio. En algunas modalidades, el sustrato comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, la junta se configura para alinearse con al menos una porción de la muestra biológica. En algunas modalidades, la cubierta comprende una o más nervaduras que se extienden desde una superficie de la cubierta. En algunas modalidades, la abertura del inserto es más pequeña que la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, la primera y segunda aberturas del inserto son más pequeñas que la abertura de la cubierta.

En otro aspecto, esta descripción se dirige a un dispositivo de soporte que comprende cualquiera de los soportes de sustrato descritos en la presente descripción.

En otro aspecto, esta descripción se dirige a un método que comprende: montar un sustrato sobre una base de cualquiera de los soportes de sustrato anteriores, el soporte de sustrato que comprende: la base configurada para recibir un sustrato, la base que comprende lengüetas no móviles que se extienden desde al menos dos de sus paredes laterales; y una cubierta configurada para acoplarse de manera que entre en contacto con la base, la cubierta que define una abertura configurada para recibir un inserto extraíble, la cubierta que comprende lengüetas móviles configuradas para acoplarse con las lengüetas no móviles de la base; en donde cada lengüeta móvil comprende una primera y segunda superficies de contacto configuradas para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente de la base, la primera superficie de contacto configurada para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado desbloqueado, y en donde la segunda superficie de contacto se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado bloqueado de manera liberable; insertar el inserto extraíble en la abertura de la cubierta; acoplar la primera superficie de contacto de la lengüeta móvil con una superficie de la lengüeta no móvil mientras se coloca la cubierta sobre la base de manera que la cubierta y la base se acoplan en el estado desbloqueado; y ajustar una posición del inserto extraíble.

En algunas modalidades, el método comprende además acoplar la segunda superficie de contacto de la lengüeta móvil con una superficie de la lengüeta no móvil de manera que la cubierta y la base se acoplan en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, el sustrato comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, el ajuste de la posición del inserto extraíble comprende alinear el inserto extraíble con al menos una porción de la muestra biológica. En algunas modalidades, los métodos comprenden además acoplar la segunda superficie de contacto de la lengüeta móvil con una superficie de la lengüeta no móvil de manera que la cubierta y la base se acoplan en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, los métodos comprenden además poner en contacto la muestra biológica con un reactivo. En algunas modalidades, cada lengüeta móvil se configura para flexionarse para acoplarse con la lengüeta no móvil cuando la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la primera superficie de contacto de la lengüeta móvil se configura para posicionarse sobre una superficie de la lengüeta no móvil correspondiente. En algunas modalidades, los bordes periféricos de la cubierta se alinean sustancialmente con los bordes periféricos de la base en el estado desbloqueado o el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, en donde las superficies de acoplamiento de la cubierta y la base se separan por un espacio en el estado desbloqueado. En algunas modalidades, el espacio se configura dimensionalmente para facilitar el ajuste móvil del inserto extraíble dentro de la abertura de la cubierta en el estado desbloqueado.

En algunas modalidades, las superficies de acoplamiento de la cubierta y la base están en contacto directo en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la lengüeta móvil comprende una muesca definida, al menos en parte, por la primera superficie de contacto. En algunas modalidades, la primera superficie de contacto de la lengüeta no móvil comprende una superficie en ángulo. En algunas modalidades, la base comprende un par de guías que se extienden desde la pared lateral de la base. En algunas modalidades, cada guía se configura para entrar en contacto con una superficie lateral de la lengüeta móvil. En algunas modalidades, el inserto extraíble comprende una junta y una proyección acoplada a la junta. En algunas modalidades, la junta se configura para formar un sello hermético al vapor entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la junta se configura para formar un sello hermético entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable.

En algunas modalidades, el soporte de sustrato comprende un primer inserto extraíble y un segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, el primer inserto extraíble define una primera abertura del inserto que tiene un área que es mayor que un área de una segunda abertura del inserto definida por el segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, la primera abertura del inserto tiene un área que es aproximadamente igual a un área de la segunda abertura del inserto. En algunas modalidades, el soporte del sustrato comprende tres o más insertos extraíbles. En algunas modalidades, el sustrato es un portaobjetos de vidrio. En algunas modalidades, el sustrato comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, la junta se configura para alinearse con al menos una porción de la muestra biológica. En algunas modalidades, la cubierta comprende una o más nervaduras que se extienden desde una superficie de la cubierta. En algunas modalidades, la abertura del inserto es más pequeña que la abertura de la cubierta.

En otro aspecto, esta descripción se dirige a un soporte de sustrato que comprende: una base configurada para recibir un sustrato; una cubierta configurada para acoplarse de manera que entre en contacto con la base, la cubierta que define una abertura formada por paredes laterales internas; y un inserto extraíble que define una superficie, el inserto extraíble se configura para recibirse dentro de la abertura de la cubierta, el inserto extraíble que comprende: una junta; una proyección acoplada a la junta; y al menos dos lengüetas del inserto que se extienden desde lados opuestos del inserto extraíble, cada lengüeta del inserto se configura para acoplarse con al menos una de las paredes laterales internas que forman la abertura de la cubierta.

En algunas modalidades, cada lengüeta del inserto se extiende la superficie del inserto extraíble a lo largo de una misma dirección plana. En algunas modalidades, la lengüeta del inserto se configura para acoplarse con las paredes laterales internas de la cubierta de manera que la superficie del inserto extraíble quede sustancialmente al ras con la cara de la cubierta. En algunas modalidades, la al menos una de las paredes laterales internas de la cubierta está inclinada. En algunas modalidades, la lengüeta del inserto comprende una superficie inclinada configurada para acoplarse con la al menos una de las paredes laterales internas de la cubierta. En algunas modalidades, la superficie inclinada se define por un ángulo que es complementario a un ángulo de la pared lateral interna inclinada de la cubierta. En algunas modalidades, el inserto extraíble se configura para ajustarse a presión dentro de la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, el inserto extraíble comprende tres lengüetas de inserto. En algunas modalidades, la junta comprende una pared de junta acoplada al inserto extraíble. En algunas modalidades, la junta comprende una brida que se extiende desde una superficie de la pared de la junta. En algunas modalidades, la proyección del inserto extraíble comprende una cavidad configurada para recibir la brida. En algunas modalidades, la brida es ajustable o deslizable dentro de la cavidad. En algunas modalidades, la proyección del inserto extraíble comprende al menos una lengüeta de sujeción configurada para acoplarse con la brida. En algunas modalidades, una posición de la proyección es ajustable o deslizable dentro de la abertura cuando la base no se acopla con la cubierta.

En algunas modalidades, la base comprende lengüetas no móviles que se extienden desde al menos dos de sus paredes laterales, en donde la cubierta comprende lengüetas móviles configuradas para acoplarse con las lengüetas no móviles de la base, y en donde cada lengüeta móvil comprende una primera y segunda superficies de contacto configuradas para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente de la base, la primera superficie de contacto configurada para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado desbloqueado, y en donde la segunda superficie de contacto se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado bloqueado de manera liberable.

En todavía otro aspecto, esta descripción se dirige a un método que comprende: montar una cubierta sobre una base de cualquiera de los soportes de sustrato anteriores, el soporte de sustrato que comprende: una base configurada para recibir un sustrato; una cubierta configurada para acoplarse de manera que entre en contacto con la base, la cubierta que define una abertura formada por paredes laterales internas; y un inserto extraíble que define una superficie, el inserto extraíble se configura para recibirse dentro de la abertura de la cubierta, el inserto extraíble que comprende: una junta; una proyección acoplada a la junta; y al menos dos lengüetas del inserto que se extienden desde lados opuestos del inserto extraíble, cada lengüeta del inserto se configura para acoplarse con al

menos una de las paredes laterales internas que forman la abertura de la cubierta; e insertar el inserto extraíble en la abertura de la cubierta.

En algunas modalidades, los métodos comprenden además ajustar una posición del inserto extraíble después de acoplar la al menos una de las al menos dos lengüetas del inserto con la al menos una de las paredes laterales internas de la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, insertar el inserto extraíble comprende acoplar la al menos una de las al menos dos lengüetas del inserto con la al menos una de las paredes laterales internas de la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, insertar el inserto extraíble comprende ajustar a presión el inserto extraíble en la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, el soporte del sustrato comprende además un sustrato. En algunas modalidades, el sustrato comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, el método comprende además alinear el inserto extraíble con al menos una porción de la muestra biológica. En algunas modalidades, el método comprende además poner en contacto la muestra biológica con un reactivo.

En algunas modalidades, cada lengüeta del inserto se extiende la superficie del inserto extraíble a lo largo de una misma dirección plana. En algunas modalidades, la lengüeta del inserto se configura para acoplarse con las paredes laterales internas de la cubierta de manera que la superficie del inserto extraíble quede sustancialmente al ras con una cara de la cubierta. En algunas modalidades, la al menos una de las paredes laterales internas de la cubierta está inclinada. En algunas modalidades, la lengüeta del inserto comprende una superficie inclinada configurada para acoplarse con la al menos una de las paredes laterales internas de la cubierta. En algunas modalidades, la superficie inclinada se define por un ángulo que es complementario a un ángulo de la pared lateral interna inclinada de la cubierta. En algunas modalidades, el inserto extraíble se configura para ajustarse a presión dentro de la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, el inserto extraíble comprende tres lengüetas de inserto. En algunas modalidades, la junta comprende una pared de junta acoplada al inserto extraíble. En algunas modalidades, la junta comprende una brida que se extiende desde una superficie de la pared de la junta. En algunas modalidades, la proyección del inserto extraíble comprende una cavidad configurada para recibir la brida. En algunas modalidades, la brida es ajustable o deslizable dentro de la cavidad. En algunas modalidades, la proyección del inserto extraíble comprende al menos una lengüeta de sujeción configurada para acoplarse con la brida. En algunas modalidades, una posición de la proyección es ajustable o deslizable dentro de la abertura cuando la base no se acopla con la cubierta. En algunas modalidades, la base comprende lengüetas no móviles que se extienden desde al menos dos de sus paredes laterales, en donde la cubierta comprende lengüetas móviles configuradas para acoplarse con las lengüetas no móviles de la base, y en donde cada lengüeta móvil comprende una primera y segunda superficies de contacto configuradas para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente de la base, la primera superficie de contacto configurada para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado desbloqueado, y en donde la segunda superficie de contacto se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado bloqueado de manera liberable.

En un aspecto, la presente descripción incluye kits que comprenden cualquiera de los soportes de sustrato de la descripción, e instrucciones para realizar cualquier método descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, los kits comprenden además uno o más reactivos de ensayo. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de ensayo comprenden uno o más de dodecilsulfato de sodio (SDS), proteinasa K, pepsina, N-lauroilsarcosina, ARNasa y una sal de sodio de esta. En algunas modalidades, los kits comprenden además una placa que tiene una primera superficie y una segunda superficie, la primera superficie que incluye una o más plataformas configuradas para recibir el soporte del sustrato, y la segunda superficie configurada para recibirse por un dispositivo de calentamiento. En algunas modalidades, la placa se compone de un metal. En algunas modalidades, comprenden además un separador magnético.

En un aspecto, la presente descripción incluye sistemas que comprenden: a) cualquiera de los soportes de sustrato descritos en la presente descripción, y b) un sustrato que comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, los sistemas comprenden además uno o más reactivos de ensayo. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de ensayo comprenden uno o más de dodecilsulfato de sodio (SDS), proteinasa K, pepsina, N-lauroilsarcosina, ARNasa y una sal de sodio de esta. En algunas modalidades, los sistemas comprenden además un dispositivo de calentamiento. En algunas modalidades, los sistemas comprenden además una placa que tiene una primera superficie y una segunda superficie, la primera superficie que incluye una o más plataformas configuradas para recibir el soporte del sustrato, y la segunda superficie configurada para recibirse por el dispositivo de calentamiento. En algunas modalidades, la placa se compone de un metal. En algunas modalidades, comprenden además un separador magnético.

Cuando los valores se describen en términos de intervalos, debe entenderse que la descripción incluye la descripción de todos los posibles subintervalos dentro de tales intervalos, así como también valores numéricos específicos que caen dentro de tales intervalos independientemente de si se indica expresamente un valor numérico específico o un subintervalo específico.

El término "cada uno", cuando se usa en referencia a una recopilación de artículos, pretende identificar un artículo individual en la recopilación, pero no necesariamente se refiere a cada artículo en la recopilación, a menos que se

indique expresamente de cualquier otra manera, o a menos que el contexto del uso indique claramente de cualquier otra manera.

Descripción de los dibujos

Los siguientes dibujos ilustran ciertas modalidades de las características y ventajas de esta descripción. Estas modalidades no pretenden limitar el alcance de las reivindicaciones adjuntas de ninguna manera. Los símbolos de referencia similares en los dibujos indican elementos similares.

La Figura 1A es una vista superior en perspectiva de un dispositivo de soporte ilustrativo en una posición cerrada.
 La Figura 1B es una vista inferior en perspectiva del dispositivo de soporte de la Figura 1A.
 La Figura 2 es una vista en perspectiva de un soporte del sustrato ilustrativo en una posición abierta.
 La Figura 3A es una vista superior en perspectiva de un inserto ilustrativo.
 La Figura 3B es una vista inferior en perspectiva del inserto de la Figura 3A.
 La Figura 4A es una vista superior en perspectiva de un inserto ilustrativo.
 La Figura 4B es una vista inferior en perspectiva del inserto de la Figura 4A.
 La Figura 5A es una vista superior en perspectiva de un inserto deslizante ilustrativo.
 La Figura 5B es una vista inferior en perspectiva del inserto de la Figura 5A.
 La Figura 6 es una vista en perspectiva despiezada de un dispositivo de soporte ilustrativo.
 Las Figuras 7A-7D son vistas inferiores de un dispositivo de soporte ilustrativo que muestra un inserto posicionado en diferentes ubicaciones.
 Las Figuras 8A-8D son vistas inferiores de un dispositivo de soporte ilustrativo que muestra un inserto posicionado en diferentes ubicaciones.
 Las Figuras 9A-9D son vistas inferiores de un dispositivo de soporte ilustrativo que muestra un inserto posicionado en diferentes ubicaciones.
 La Figura 10 muestra ejemplos de flujos de trabajo en los que pueden utilizarse los dispositivos de soporte de la descripción.
 La Figura 11A es una vista en perspectiva de un inserto ilustrativo.
 La Figura 11B es una vista en sección transversal del inserto de la Figura 11A.
 La Figura 12A es un diagrama de flujo de un método ilustrativo para cargar y asegurar un sustrato y uno o más insertos en un dispositivo de soporte.
 La Figura 12B es un diagrama de flujo de un método ilustrativo para cargar y asegurar un sustrato y uno o más insertos en un dispositivo de soporte.
 La Figura 13 muestra un diagrama esquemático ilustrativo que representa un proceso de intercalado.
 La Figura 14 muestra una vista superior en perspectiva de un dispositivo de soporte ilustrativo en una posición cerrada.
 La Figura 15 es una vista en sección transversal del dispositivo de soporte ilustrativo.
 La Figura 16A es una vista superior en perspectiva de un inserto deslizante ilustrativo.
 La Figura 16B es una vista inferior en perspectiva del inserto deslizante ilustrativo de la Figura 16A.
 La Figura 16C es una vista superior despiezada del inserto deslizante ilustrativo de la Figura 16A.
 La Figura 17A es una vista en perspectiva lateral del dispositivo de soporte ilustrativo de la Figura 14 en un estado desbloqueado.
 La Figura 17B es una vista en sección transversal del dispositivo de soporte ilustrativo de la Figura 14 en un estado desbloqueado.
 La Figura 18A es una vista en perspectiva lateral del dispositivo de soporte ilustrativo de la Figura 14 en un estado bloqueado.
 La Figura 18B es una vista en sección transversal del dispositivo de soporte ilustrativo de la Figura 14 en un estado bloqueado.
 Las Figuras 19A-19E ilustran etapas del método ilustrativo para cargar y asegurar un sustrato y un inserto deslizante en un soporte del sustrato ilustrativo.

Descripción detallada

I. Introducción

Esta descripción describe dispositivos y métodos para el análisis espacial de muestras biológicas. Esta sección describe cierta terminología general, análisis, tipos de muestras y etapas preparativas a las que se hace referencia en las secciones posteriores de la descripción.

1. Análisis espacial

Los tejidos y las células pueden obtenerse a partir de cualquier fuente. Por ejemplo, los tejidos y las células pueden obtenerse a partir de organismos monocelulares o multicelulares (por ejemplo, un mamífero). Los tejidos y células obtenidos de un mamífero, por ejemplo, un ser humano, a menudo tienen niveles variados de análisis (por ejemplo, expresión génica y/o proteica) lo que puede resultar en diferencias en la morfología y/o función celular. La posición

de una célula o un subconjunto de células (por ejemplo, células vecinas y/o células no vecinas) dentro de un tejido puede afectar, por ejemplo, el destino, el comportamiento, la morfología y la señalización y la diafonía de la célula con otras células en el tejido. La información con respecto a las diferencias en los niveles de analitos (expresión génica y/o proteica) dentro de diferentes células en un tejido de un mamífero también puede ayudar a los médicos a seleccionar o administrar un tratamiento que será efectivo y puede permitir a los investigadores identificar y esclarecer las diferencias en la morfología celular y/o la función celular en los organismos monocelulares o multicelulares (por ejemplo, un mamífero) en base a las diferencias detectadas en los niveles de analitos dentro de diferentes células en el tejido. Las diferencias en los niveles de analito dentro de diferentes células en un tejido de un mamífero también pueden proporcionar información sobre cómo funcionan y/o se desarrollan los tejidos (por ejemplo, tejidos sanos y enfermos). Las diferencias en los niveles de analito dentro de diferentes células en un tejido de un mamífero también pueden proporcionar información de diferentes mecanismos de patogénesis de la enfermedad en un tejido y mecanismo de acción de un tratamiento terapéutico dentro de un tejido. Las diferencias en los niveles de analito dentro de diferentes células en un tejido de un mamífero también pueden proporcionar información sobre los mecanismos de resistencia a fármacos y el desarrollo de los mismos en un tejido de un mamífero. Las diferencias en la presencia o ausencia de analitos dentro de diferentes células en un tejido de un organismo multicelular (por ejemplo, un mamífero) pueden proporcionar información sobre los mecanismos de resistencia a fármacos y el desarrollo de los mismos en un tejido de un organismo multicelular.

Los dispositivos de soporte proporcionados en la presente descripción pueden usarse con metodologías de análisis espacial que proporcionan una gran cantidad de nivel de analito y/o datos de expresión para una variedad de múltiples analitos dentro de una muestra a alta resolución espacial, por ejemplo, mientras retienen el contexto espacial nativo. Los métodos de análisis espacial incluyen, por ejemplo, el uso de una sonda de captura que incluye un código de barras espacial (por ejemplo, una secuencia de ácido nucleico que proporciona información sobre la posición de la sonda de captura dentro de una célula o una muestra de tejido (por ejemplo, una célula de mamífero o una muestra de tejido de mamífero) y un dominio de captura que es capaz de unirse a un analito (por ejemplo, una proteína y/o ácido nucleico) producido por y/o presente en una célula.

La unión de un analito a una sonda de captura puede detectarse mediante el uso de una serie de métodos diferentes, por ejemplo, secuenciación de ácidos nucleicos, detección de fluoróforos, amplificación de ácidos nucleicos, detección de la ligadura de ácidos nucleicos y/o detección de productos de escisión de ácidos nucleicos. En algunos ejemplos, la detección se usa para asociar un código de barras espacial específico con un analito específico producido por y/o presente en una célula (por ejemplo, una célula de mamífero).

Las sondas de captura pueden unirse, por ejemplo, a una superficie, por ejemplo, una matriz sólida, una perla o un cubreobjetos. En algunos ejemplos, las sondas de captura no están unidas a una superficie. En algunos ejemplos, las sondas de captura pueden encapsularse dentro de, incorporarse dentro de, o estratificarse sobre una superficie de una composición permeable (por ejemplo, cualquiera de los sustratos descritos en la presente descripción). Por ejemplo, las sondas de captura pueden encapsularse o disponerse dentro de una perla permeable (por ejemplo, una perla de gel). En algunos ejemplos, las sondas de captura pueden encapsularse dentro de, incorporarse dentro de, o estratificarse sobre una superficie de un sustrato (por ejemplo, cualquiera de los sustratos ilustrativos descritos en la presente descripción, tal como un hidrogel o una membrana porosa).

En algunos ejemplos, una célula o una muestra de tejido que incluye una célula se pone en contacto con sondas de captura unidas a un sustrato (por ejemplo, una superficie de un sustrato), y la muestra de célula o tejido se permeabiliza para permitir que los analitos se liberen de la célula y se unan a las sondas de captura unidas al sustrato. En algunos ejemplos, los analitos liberados de una célula pueden dirigirse activamente a las sondas de captura unidas a un sustrato mediante el uso de una variedad de métodos, por ejemplo, electroforesis, gradiente químico, gradiente de presión, flujo de fluido o campo magnético.

Los aspectos no limitantes de los dispositivos de soporte se describen en el documento PCT/US2019/065100. Otros aspectos no limitantes de los dispositivos de soporte se describen en la presente descripción.

(a) Terminología general

(i) Muestras biológicas

Los dispositivos y métodos descritos en esta descripción pueden usarse para soportar sustratos configurados para recibir una o más muestras biológicas. Como se usa en la presente descripción, "muestra biológica" es una muestra que puede obtenerse a partir de un sujeto para su análisis mediante el uso de cualquiera de una variedad de técnicas que incluyen, pero no se limitan a, biopsia, cirugía y microscopía de captura láser (LCM), y generalmente incluye células y/u otro material biológico del sujeto. Además de los sujetos descritos más abajo, puede obtenerse una muestra biológica de organismos no mamíferos (por ejemplo, una planta, un insecto, un arácnido, un nematodo (por ejemplo, *Caenorhabditis elegans*), un hongo, un anfibio o un pescado (por ejemplo, pez cebra)). Una muestra biológica puede obtenerse a partir de un procarionta tal como una bacteria, por ejemplo, *Escherichia coli*, *Staphylococci* o *Mycoplasma pneumoniae*; una archaea; un virus tal como el virus de la hepatitis C o el virus de la inmunodeficiencia humana; o un viroide. Puede obtenerse una muestra biológica de un eucariota, tal como un

organoide derivado del paciente (PDO) o un xenoinjerto derivado del paciente (PDX). La muestra biológica puede incluir organoides, una versión miniaturizada y simplificada de un órgano producido in vitro en tres dimensiones que muestran una microanatomía realista. Los organoides pueden generarse a partir de una o más células de un tejido, células madre embrionarias y/o células madre pluripotentes inducidas, que pueden autoorganizarse en cultivo tridimensional debido a sus capacidades de autorrenovación y diferenciación. En algunas modalidades, un organoide es un organoide cerebral, un organoide intestinal, un organoide estomacal, un organoide lingual, un organoide tiroideo, un organoide tímico, un organoide testicular, un organoide hepático, un organoide pancreático, un organoide epitelial, un organoide pulmonar, un organoide renal, un gastruloide, un organoide cardíaco o un organoide retiniano. Los sujetos a partir de los cuales se pueden obtener muestras biológicas pueden ser individuos sanos o asintomáticos, individuos que tienen o se sospecha que tienen una enfermedad (por ejemplo, cáncer) o una predisposición a una enfermedad, y/o individuos que necesitan tratamiento o se sospecha que necesitan tratamiento.

Las muestras biológicas pueden derivarse de un cultivo o población homogénea de los sujetos u organismos mencionados en la presente descripción o alternativamente de una recopilación de varios organismos diferentes, por ejemplo, en una comunidad o ecosistema.

Las muestras biológicas pueden incluir una o más células enfermas. Una célula enferma puede tener propiedades metabólicas alteradas, expresión génica, expresión proteica y/o características morfológicas. Los ejemplos de enfermedades incluyen trastornos inflamatorios, trastornos metabólicos, trastornos del sistema nervioso y cáncer. Las células cancerosas pueden derivarse de tumores sólidos, neoplasias hematológicas, líneas celulares u obtenerse como células tumorales circulantes.

Las muestras biológicas también pueden incluir células fetales. Por ejemplo, puede realizarse un procedimiento tal como la amniocentesis para obtener una muestra de células fetales de la circulación materna. La secuenciación de células fetales puede usarse para identificar cualquiera de una serie de trastornos genéticos, que incluyen, por ejemplo, aneuploidía tal como síndrome de Down, síndrome de Edwards y síndrome de Patau. Además, las características de la superficie celular de las células fetales pueden usarse para identificar cualquiera de una serie de trastornos o enfermedades.

Las muestras biológicas también pueden incluir células inmunitarias. El análisis de secuencias del repertorio inmunitario de tales células, que incluye características genómicas, proteómicas y de superficie celular, puede proporcionar una gran cantidad de información para facilitar la comprensión del estado y función del sistema inmunitario. A manera de ejemplo, determinar el estado (por ejemplo, negativo o positivo) de la enfermedad de residuos mínimos (EMR) en un paciente con mieloma múltiple (MM) después de un trasplante autólogo de células madre se considera un factor predictivo de EMR en el paciente con MM (ver, por ejemplo, la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2018/0156784).

Los ejemplos de células inmunitarias en una muestra biológica incluyen, pero no se limitan a, células B, células T (por ejemplo, células T citotóxicas, células T asesinas naturales, células T reguladoras y células T colaboradoras), células asesinas naturales, células asesinas inducidas por citocinas (CIK), células mieloides, tales como granulocitos (granulocitos basófilos, granulocitos eosinófilos, granulocitos neutrófilos/neutrófilos hipersegmentados), monocitos/macrófagos, mastocitos, trombocitos/megacariocitos y células dendríticas.

La muestra biológica puede incluir cualquier número de macromoléculas, por ejemplo, macromoléculas celulares y organelos (por ejemplo, mitocondrias y núcleos). La muestra biológica puede ser una muestra de ácido nucleico y/o una muestra de proteína. La muestra biológica puede ser una muestra de carbohidratos o una muestra de lípidos. La muestra biológica puede obtenerse como una muestra de tejido, tal como una sección de tejido, biopsia, una biopsia por punción con aguja gruesa, aspirado con aguja o aspirado con aguja fina. La muestra puede ser una muestra líquida, tal como una muestra de sangre, una muestra de orina o una muestra de saliva. La muestra puede ser una muestra de piel, una muestra de colon, un hisopo de mejilla, una muestra de histología, una muestra de histopatología, una muestra de plasma o suero, una muestra de tumor, células vivas, células cultivadas, una muestra clínica tal como, por ejemplo, sangre completa o productos derivados de la sangre, células sanguíneas, o tejidos o células cultivados, que incluyen suspensiones celulares.

Las muestras biológicas libres de células pueden incluir polinucleótidos extracelulares. Los polinucleótidos extracelulares pueden aislarse a partir de una muestra corporal, por ejemplo, sangre, plasma, suero, orina, saliva, excreciones mucosales, esputos, heces y desgarres. Una muestra biológica puede incluir un único analito de interés, o más de un analito de interés.

(ii) Sujeto

Como se usa en la presente descripción, el término “sujeto” es un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, simio humano o no humano), o ave (por ejemplo, ave), u otro organismo, tal como una planta. Los ejemplos de sujetos incluyen, pero no se limitan a, un mamífero tal como un roedor, ratón, rata, conejo, cobaya, ungulado, caballo, oveja, cerdo, cabra, vaca, gato, perro, primate (es decir, primate humano o no humano); una planta tal como *Arabidopsis*

thaliana, maíz, sorgo, copos de avena, trigo, arroz, canola, o soja; una alga tal como *Chlamydomonas reinhardtii*; un nematodo tal como *Caenorhabditis elegans*; un insecto como *Drosophila melanogaster*, mosquito, mosca de fruta, o abeja melífera; una arácnida tal como una araña; un pescado como un pez cebra; un reptil; un anfibio tal como una rana o un *xenopus laevis*; un *Dictyostelium discoideum*; un hongo como *Pneumocystis carinii*, *Takifugu rubripes*, levadura, *Saccharomyces cerevisiae* o *Schizosaccharomyces pombe*; o un *falciparum* plasmódico.

(iii) Unión al sustrato

En algunas modalidades, la muestra biológica puede unirse a un sustrato. Los ejemplos de sustratos adecuados para este propósito se describen en detalle a continuación. La unión de la muestra biológica puede ser irreversible o reversible, en dependencia de la naturaleza de la muestra y las etapas posteriores en el método analítico.

En ciertas modalidades, la muestra puede unirse al sustrato reversiblemente aplicando un recubrimiento polimérico adecuado al sustrato y en contacto con la muestra al recubrimiento polimérico. La muestra puede entonces separarse del sustrato mediante el uso de un solvente orgánico que disuelve al menos parcialmente el recubrimiento polimérico. Los hidrogeles son ejemplos de polímeros que son adecuados para este propósito.

Más generalmente, en algunas modalidades, el sustrato puede recubrirse o funcionalizarse con una o más sustancias para facilitar la unión de la muestra al sustrato. Las sustancias adecuadas que pueden usarse para recubrir o funcionalizar el sustrato incluyen, pero no se limitan a, lectinas, polilisina, anticuerpos, y polisacáridos.

(iv) Sustratos

Para métodos analíticos mediante el uso de un sustrato (por ejemplo, métodos analíticos basados en matrices espaciales), el sustrato funciona como un soporte para la unión directa o indirecta de sondas de captura a elementos de la matriz. Además, en algunas modalidades, un sustrato (por ejemplo, el mismo sustrato o un sustrato diferente) puede usarse para proporcionar soporte a una muestra biológica, particularmente, por ejemplo, una sección de tejido delgado. En consecuencia, como se usa en la presente descripción, un "sustrato" es un soporte que es insoluble en líquido acuoso y que permite el posicionamiento de muestras biológicas, analitos, elementos y/o sondas de captura en el sustrato.

Además, un "sustrato" como se usa en la presente descripción, y cuando no está precedido por el modificador "químico", se refiere a un miembro con al menos una superficie que generalmente funciona para proporcionar soporte físico para muestras biológicas, analitos y/o cualquiera de las otras porciones, agentes y estructuras químicas y/o físicas que pueden usarse con diversos métodos analíticos. Los sustratos pueden formarse a partir de una variedad de materiales sólidos, materiales a base de gel, materiales coloidales, materiales semisólidos (por ejemplo, materiales que están al menos parcialmente reticulados), materiales que están curados total o parcialmente, y materiales que experimentan un cambio de fase o transición para proporcionar soporte físico. Los ejemplos de sustratos que pueden usarse en los métodos y dispositivos descritos en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, portaobjetos (por ejemplo, portaobjetos formados a partir de varios vidrios, portaobjetos formados a partir de varios polímeros), hidrogeles, capas y/o películas, membranas (por ejemplo, membranas porosas), obleas, placas, o sus combinaciones. En algunas modalidades, los sustratos pueden incluir opcionalmente elementos funcionales tales como cavidades, estructuras sobresalientes, elementos microfluídicos (por ejemplo, canales, depósitos, electrodos, válvulas, sellos) y varias marcas, como se discutirá con más detalle más abajo.

1) Atributos del sustrato

Un sustrato puede tener generalmente cualquier forma o formato adecuado que pueda acomodarse por el dispositivo descrito en la presente descripción. Por ejemplo, un sustrato puede ser plano, curvado, por ejemplo, curvado de forma convexa o cóncava hacia el área donde tiene lugar la interacción entre la muestra biológica, por ejemplo, muestra de tejido, y el sustrato. En algunas modalidades, un sustrato es plano, por ejemplo, plano, chip o portaobjetos. Un sustrato puede contener una o más superficies con patrones dentro del sustrato (por ejemplo, canales, pocillos, proyecciones, crestas, hendiduras, etc.).

Un sustrato puede tener cualquier forma deseada. Por ejemplo, un sustrato puede tener típicamente una forma delgada y plana (por ejemplo, un cuadrado o un rectángulo). En algunas modalidades, una estructura de sustrato tiene esquinas redondeadas (por ejemplo, para una mayor seguridad o robustez). En algunas modalidades, una estructura de sustrato tiene una o más esquinas cortadas (por ejemplo, para su uso con una abrazadera deslizante o mesa transversal). En algunas modalidades, donde una estructura de sustrato es plana, la estructura de sustrato puede ser cualquier tipo apropiado de soporte que tenga una superficie plana (por ejemplo, un chip o un portaobjetos tal como un portaobjetos de microscopio).

Los sustratos pueden incluir opcionalmente varias estructuras tales como, pero no se limitan a, proyecciones, crestas, y canales. Un sustrato tener micropatrones para limitar la difusión lateral (por ejemplo, para evitar el solapamiento de códigos de barras espaciales). Un sustrato modificado con tales estructuras puede modificarse para

permitir la asociación de analitos, elementos (por ejemplo, perlas) o sondas en sitios individuales. Por ejemplo, los sitios donde un sustrato se modifica con varias estructuras pueden ser contiguos (por ejemplo, los sitios pueden ubicarse dentro de un área del sustrato que está encerrada por una de las aberturas de junta cuando el dispositivo está en una posición cerrada) o no contiguo con otros sitios (por ejemplo, un primer sitio puede localizarse dentro de una primera área del sustrato que está encerrada por una primera abertura de junta y un segundo sitio puede localizarse dentro de una segunda área del sustrato que está encerrada por una segunda abertura de junta cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada).

En algunas modalidades, la superficie de un sustrato puede modificarse de manera que se forman sitios discretos que solo pueden tener o acomodar un único elemento. En algunas modalidades, la superficie de un sustrato puede modificarse de manera que los elementos se adhieran a sitios aleatorios (por ejemplo, sitios aleatorios dentro de un área del sustrato que está encerrada por una abertura de junta cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada).

En algunas modalidades, la superficie de un sustrato se modifica para contener uno o más pocillos, mediante el uso de técnicas tales como (pero sin limitarse a) técnicas de estampado, micrograbado o moldeo. En algunas modalidades en las que un sustrato incluye uno o más pocillos, el sustrato puede ser un portaobjetos de concavidad o portaobjetos de cavidad. Por ejemplo, los pocillos pueden formarse por una o más depresiones poco profundas en la superficie del sustrato. En algunas modalidades, donde un sustrato incluye uno o más pocillos, los pocillos pueden formarse uniendo un casete (por ejemplo, un casete que contiene una o más cámaras) a una superficie de la estructura de sustrato.

En algunas modalidades, cada una de las estructuras de un sustrato, (por ejemplo, pocillos o perlas) pueden tener una sonda de captura diferente. Pueden identificarse diferentes sondas de captura unidas a cada estructura de acuerdo con las ubicaciones de las estructuras en o sobre la superficie del sustrato. Los sustratos ilustrativos incluyen matrices en las que las estructuras separadas se localizan en el sustrato que incluyen, por ejemplo, aquellos que tienen pocillos que alojan elementos.

En algunas modalidades donde el sustrato se modifica para contener una o más estructuras, que incluyen pero no se limitan a, pocillos, proyecciones, crestas, elementos, o marcas, las estructuras pueden incluir sitios físicamente alterados. Por ejemplo, un sustrato modificado con varias estructuras puede incluir propiedades físicas, que incluyen, pero no se limitan a, configuraciones físicas, fuerzas magnéticas o de compresión, sitios químicamente funcionalizados, sitios químicamente alterados y/o sitios alterados electrostáticamente. En algunas modalidades donde el sustrato se modifica para contener varias estructuras, que incluyen pero no se limitan a pocillos, proyecciones, crestas, elementos, o marcas, las estructuras se aplican en un patrón. Alternativamente, las estructuras pueden distribuirse aleatoriamente.

El sustrato (por ejemplo, o una perla o un elemento en una matriz) puede incluir decenas a cientos de miles o millones de moléculas de oligonucleótidos individuales (por ejemplo, al menos aproximadamente 10 000, 50 000, 100 000, 500 000, 1 000 000, 10 000 000, 100 000 000, 1 000 000 000 o 10 000 000 000 moléculas de oligonucleótidos).

En algunas modalidades, un sustrato incluye una o más marcas en una superficie de un sustrato, por ejemplo, para proporcionar orientación para correlacionar la información espacial con la caracterización del analito de interés. Por ejemplo, un sustrato puede marcarse con una rejilla de líneas (por ejemplo, para permitir que el tamaño de los objetos vistos con aumento se calcule fácilmente y/o para proporcionar áreas de referencia para contar objetos). En algunas modalidades, los marcadores fiduciales pueden incluirse en un sustrato. Tales marcas pueden hacerse mediante el uso de técnicas que incluyen, pero no se limitan a, impresión, granallado y deposición sobre la superficie.

Una amplia variedad de diferentes sustratos puede usarse para los propósitos anteriores. En general, un sustrato puede ser cualquier material de soporte adecuado que pueda acomodarse por el dispositivo descrito. Los soportes sólidos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, vidrio y vidrio modificado y/o funcionalizado, hidrogeles, películas, membranas, plásticos (que incluyen, por ejemplo, acrílicos, poliestireno, copolímeros de estireno y otros materiales, polipropileno, polietileno, polibutileno, poliuretanos, Teflon™, olefinas cíclicas, poliimidas, etc.), nailon, cerámica, resinas, Zeonor, sílice o materiales a base de sílice, que incluyen silicio y silicio modificado, carbono, metales, vidrios inorgánicos, haces de fibras ópticas y polímeros, como poliestireno, copolímeros de olefinas cíclicas (COC), polímeros de olefinas cíclicas (COP), polipropileno, policarbonato de polietileno o sus combinaciones.

Entre los ejemplos de materiales de sustrato mencionados anteriormente, el poliestireno es un material hidrófobo adecuado para unir macromoléculas cargadas negativamente porque normalmente contiene pocos grupos hidrófilos. Para los ácidos nucleicos inmovilizados sobre portaobjetos de vidrio, al aumentar la hidrofobicidad de la superficie vítrea puede aumentarse la inmovilización de ácidos nucleicos. Tal mejora puede permitir una formación relativamente más densamente empaquetada (por ejemplo, proporcionar una especificidad y resolución mejoradas).

2) Sustratos conductores

En algunas modalidades, el sustrato puede ser un sustrato conductor. Los sustratos conductores (por ejemplo, matrices compatibles electroforéticas) generados como se describe en la presente descripción pueden usarse en la detección espacial de analitos.

En algunas modalidades, un sustrato conductor puede incluir vidrio (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio) que se ha recubierto con una sustancia o modificado de cualquier otra manera para conferir propiedades conductoras al vidrio. En algunas modalidades, un portaobjetos de vidrio puede recubrirse con un recubrimiento conductor. En algunas modalidades, un recubrimiento conductor incluye óxido de estaño (TO) u óxido de estaño indio (ITO). En algunas modalidades, un recubrimiento conductor incluye un óxido conductor transparente (TCO). En algunas modalidades, un recubrimiento conductor incluye óxido de zinc dopado con aluminio (AZO). En algunas modalidades, un recubrimiento conductor incluye óxido de estaño dopado con flúor (FTO).

En algunas modalidades, las matrices que se motean o imprimen con oligonucleótidos (por ejemplo, sondas de captura) pueden generarse en un sustrato conductor (por ejemplo, cualquiera de los sustratos conductores descritos en la presente descripción). Por ejemplo, las matrices descritas en la presente descripción pueden ser compatibles con métodos activos de captura de analitos (por ejemplo, que incluyen, sin limitación, métodos de captura electroforética). En algunas modalidades, un sustrato conductor es un medio poroso. Los ejemplos no limitantes de medios porosos que pueden usarse en métodos que emplean la captura activa de analitos incluyen una membrana de nitrocelulosa o nailon. En algunas modalidades, un medio poroso que puede usarse en los métodos descritos en la presente descripción que emplean la captura activa de analitos incluye papel. En algunas modalidades, los oligonucleótidos pueden imprimirse sobre un sustrato de papel. En algunas modalidades, los oligonucleótidos impresos pueden interactuar con el sustrato (por ejemplo, interactuar con fibras del papel). En algunas modalidades, los oligonucleótidos impresos pueden unirse covalentemente al sustrato (por ejemplo, a las fibras del papel). En algunas modalidades, los oligonucleótidos en una solución precursora molecular pueden imprimirse en un sustrato conductor (por ejemplo, papel). En algunas modalidades, una solución precursora molecular puede polimerizarse, generando de esta manera almohadillas de gel sobre el sustrato conductor (por ejemplo, papel). En algunas modalidades, una solución precursora molecular puede polimerizarse mediante luz (por ejemplo, fotocurarse). En algunas modalidades, las perlas de gel que contienen oligonucleótidos (por ejemplo, oligonucleótidos con código de barras tales como sondas de captura) pueden imprimirse en un sustrato conductor (por ejemplo, papel). En algunas modalidades, los oligonucleótidos impresos pueden unirse covalentemente a la matriz de gel.

3) Recubrimientos

En algunas modalidades, una superficie de un sustrato puede recubrirse con un recubrimiento que permite la adhesión de células vivas. Un "recubrimiento permitido para las células" es un recubrimiento que permite o ayuda a las células a mantener la viabilidad celular (por ejemplo, permanecer viables) en el sustrato. Por ejemplo, un recubrimiento permitido para las células puede mejorar la unión celular, el crecimiento celular y/o la diferenciación celular, por ejemplo, un recubrimiento permitido para las células puede proporcionar nutrientes a las células vivas. Un recubrimiento permitido para las células puede incluir un material biológico y/o un material sintético. Los ejemplos no limitantes de un recubrimiento permitido para las células incluyen recubrimientos que presentan uno o más componentes de matriz extracelular (ECM) (por ejemplo, proteoglicanos y proteínas fibrosas tales como colágeno, elastina, fibronectina y laminina), polilisina, poli(L)-ornitina y/o una silicona biocompatible (por ejemplo, CYTOSOFT®). Por ejemplo, un recubrimiento permitido para las células que incluye uno o más componentes de la matriz extracelular puede incluir colágeno tipo I, colágeno tipo II, colágeno tipo IV, elastina, fibronectina, laminina y/o vitronectina. En algunas modalidades, el recubrimiento permitido para las células incluye una preparación de membrana basal solubilizada extraída del sarcoma de ratón Engelbreth-Holm-Swarm (EHS) (por ejemplo, MATRIGEL®). En algunas modalidades, el recubrimiento permitido para las células incluye colágeno. Puede usarse un recubrimiento permitido para las células para cultivar células adherentes en una matriz de código de barras espacial, o para mantener la viabilidad celular de una muestra o sección de tejido mientras está en contacto con una matriz de código de barras espacial.

En algunas modalidades, un sustrato se recubre con un tratamiento superficial tal como poli(L)-lisina. Alternativa o adicionalmente, el sustrato puede tratarse mediante silanación, por ejemplo, con epoxi-silano, amino-silano, y/o mediante un tratamiento con poliacrilamida.

En algunas modalidades, un sustrato se trata para minimizar o reducir la hibridación inespecífica de analito dentro o entre elementos. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir recubrir el sustrato con un hidrogel, película y/o membrana que crea una barrera física a la hibridación inespecífica. Puede usarse cualquier hidrogel adecuado. Por ejemplo, pueden usarse matrices de hidrogel preparadas de acuerdo con los métodos establecidos en las patentes de Estados Unidos núms. 6,391,937, 9,512,422 y 9,889,422, y las publicaciones de solicitud de patente de Estados Unidos núms. U.S. 2017/0253918 y U.S. 2018/0052081.

El tratamiento puede incluir añadir un grupo funcional que sea reactivo o capaz de activarse de manera que se vuelva reactivo después de la aplicación de un estímulo (por ejemplo, grupos funcionales fotorreactivos). El tratamiento puede incluir tratar con polímeros que tienen una o más propiedades físicas (por ejemplo, mecánicas,

eléctricas, magnéticas y/o térmicas) que minimizan la unión inespecífica (por ejemplo, que activan un sustrato en ciertas ubicaciones para permitir la hibridación de analitos en esas ubicaciones).

Un “recubrimiento extraíble” es un recubrimiento que puede retirarse de la superficie de un sustrato tras la aplicación de un agente de liberación. En algunas modalidades, un recubrimiento extraíble incluye un hidrogel como se describe en la presente descripción, por ejemplo, un hidrogel que incluye un material basado en polipéptidos. Los ejemplos no limitantes de un hidrogel que presenta un material basado en polipéptidos incluyen un material sintético basado en péptidos que presenta una combinación de seda araña y un segmento transmembrana del canal de calcio de tipo L del músculo humano (por ejemplo, PEPGEL®), un péptido anfifílico de 16 residuos que contiene una secuencia repetitiva de arginina-alanina-aspartato-alanina (RADARADARADARADA) (por ejemplo, PURAMATRIX®), EAK16 (AEAEAKAKAEAEAKAK), KLD12 (KLDLKLKLKL) y PGMATRIX™.

En algunas modalidades, el hidrogel en el recubrimiento extraíble es un hidrogel que responde al estímulo. Un hidrogel que responde al estímulo puede someterse a una transición de gel a solución y/o gel a sólido tras la aplicación de uno o más desencadenantes externos (por ejemplo, un agente de liberación). Véase, por ejemplo, Willner, *Acc. Chem. Res.* 50:657–658, 2017. Los ejemplos no limitantes de un hidrogel que responde al estímulo incluyen un hidrogel que responde al calor, un hidrogel que responde al pH, un hidrogel que responde a la luz, un hidrogel que responde al redox, un hidrogel que responde al analito, o sus combinaciones. En algunas modalidades, un hidrogel que responde a estímulos puede ser un hidrogel que responde a múltiples estímulos.

Un “agente de liberación” o “desencadenante externo” es un agente que permite la eliminación de un recubrimiento extraíble de un sustrato cuando el agente de liberación se aplica al recubrimiento extraíble. Un desencadenante externo o agente de liberación puede incluir activadores físicos tales como estímulos térmicos, magnéticos, ultrasónicos, electroquímicos y/o de luz, así como también activadores químicos tales como pH, reacciones redox, complejos supramoleculares y/o reacciones dirigidas biocatalíticamente. Véase, por ejemplo, Echeverria, y otros, *Gels* (2018), 4, 54; doi:10.3390/gels4020054.

El tipo de “agente de liberación” o “desencadenante externo” puede depender del tipo de recubrimiento extraíble. Por ejemplo, un recubrimiento extraíble que presenta un hidrogel sensible al redox puede retirarse tras la aplicación de un agente de liberación que incluye un agente reductor tal como ditioneitol (DTT). Como otro ejemplo, un hidrogel que responde al pH puede eliminarse tras la aplicación de un agente de liberación que cambia el pH. En algunas modalidades, la muestra biológica puede confinarse a una región o área específica. Por ejemplo, una muestra biológica puede fijarse a un portaobjetos de vidrio y una cámara, junta o jaula posicionada sobre la muestra biológica para actuar como una región o bastidor de contención dentro del cual se deposita la muestra biológica.

(v) Sondas de captura

Una “sonda de captura” se refiere a cualquier molécula capaz de capturar (directa o indirectamente) y/o etiquetar un analito (por ejemplo, un analito de interés) en una muestra biológica. En algunas modalidades, la sonda de captura es un ácido nucleico o un polipéptido. En algunas modalidades, la sonda de captura incluye un código de barras (por ejemplo, un código de barras espacial y/o un identificador molecular único (UMI)) y un dominio de captura). En algunas modalidades, una sonda de captura puede incluir un dominio de escisión y/o un dominio funcional (por ejemplo, un sitio de unión a cebadores, tal como para la secuenciación de próxima generación (NGS)).

2. Modalidades adicionales del dispositivo de soporte

En algunas modalidades, un dispositivo de soporte puede ser parte de un sistema (por ejemplo, un sistema 3102, como se describe en PCT/US2019/065100) para calentar un sustrato que puede incluir además una placa. La placa puede configurarse para recibirse por un dispositivo de calentamiento (por ejemplo, un termociclador) y proporcionar transferencia de calor entre el dispositivo de calentamiento y el dispositivo de soporte. El dispositivo de soporte (por ejemplo, un soporte de sustrato 3150, como se describe en PCT/US2019/065100) puede contener uno o más sustratos (tales como uno o más portaobjetos de vidrio) y puede acoplarse de manera desmontable a la placa para facilitar la transferencia de calor desde la placa al uno o más sustratos. El dispositivo de soporte puede incluir un miembro inferior y un miembro superior. En algunas modalidades, el dispositivo de sustrato puede incluir además un portaobjetos. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir una junta que se posiciona dentro del dispositivo de soporte. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir un mecanismo de acoplamiento (por ejemplo, tornillos) para acoplar el miembro inferior y el miembro superior.

En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede ser un componente de pieza única (por ejemplo, soporte de sustrato 4400, como se describe en PCT/US2019/065100) que recibe una junta y un sustrato. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir uno o más sujetadores (tales como un cierre prensa 4410 montado en el lado, como se describe en PCT/US2019/065100) para el acoplamiento a presión de un subestado. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir además una o más lengüetas (por ejemplo, la primera lengüeta 4412a y la segunda lengüeta 4412b, como se describe en PCT/US2019/065100) que se configuran para acoplarse al sustrato. El dispositivo de soporte puede incluir una superficie inferior que define una pluralidad de aberturas que se configuran para alinearse con una pluralidad de aberturas de una junta.

En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir un componente superior y un componente inferior que se conectan a través de una o más bisagras (por ejemplo, la bisagra 7360, como se describe en PCT/US2019/065100) que se extienden desde una pared lateral del componente inferior. El dispositivo de soporte puede incluir además uno o más elementos de acoplamiento que sobresalen de una pared lateral del componente superior (por ejemplo, la primera muesca 7358a y la segunda muesca 7358b, como se describe en PCT/US2019/06510), que se configuran para acoplar una o más lengüetas que sobresalen de una pared lateral del componente inferior, permitiendo de esta manera el cierre del dispositivo de soporte.

II. Dispositivos de soporte

Con referencia generalmente a las Figuras 1A-9D, una modalidad de un dispositivo de soporte ilustrativo puede incluir un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio) y un soporte del sustrato. El soporte del sustrato puede incluir una cubierta, una base y un inserto que incluye una junta. En algunas modalidades, el inserto es un inserto extraíble y ajustable que se configura para recibirse por una abertura definida por la cubierta. En algunas modalidades, el inserto incluye una junta y una proyección (también puede denominarse soporte, un bastidor, etc.). En algunas modalidades, la junta se configura para entrar en contacto con una superficie (por ejemplo, la primera superficie) del sustrato. En algunas modalidades, una posición del inserto puede ajustarse y/o deslizarse dentro de la abertura de la cubierta y sobre la superficie del sustrato. Los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción pueden proporcionar versatilidad en términos del número, posición y tamaño de una muestra (posicionada sobre un sustrato) que puede acomodarse por el dispositivo de soporte al proporcionar insertos ajustables y/o deslizables. En algunas modalidades, la junta del inserto puede alinearse fácilmente con al menos una porción de una muestra en el sustrato ajustando el inserto.

En algunas modalidades, la cubierta y la base se conectan de manera desmontable mediante una o más bisagras rompibles. En algunas modalidades, el soporte del sustrato se fabrica mediante el uso de técnicas de moldeo por inyección. En algunas modalidades, el inserto se fabrica mediante el uso de técnicas de moldeo por inyección. Los materiales no limitantes usados para fabricar los dispositivos de soporte de la descripción incluyen homopolímeros de polipropileno. En algunas modalidades, el soporte del sustrato es desechable. En algunas modalidades, el soporte del sustrato puede reutilizarse. Por ejemplo, en algunas modalidades, el soporte del sustrato puede lavarse, desinfectarse (por ejemplo, esterilizarse en autoclave) y/o desinfectarse antes de reutilizarse.

En algunas modalidades, el soporte de sustrato recibe un sustrato, tal como un portaobjetos, por ejemplo un portaobjetos de vidrio. En algunas modalidades, el soporte de sustrato incluye un mecanismo de unión para acoplar y/o asegurar el sustrato al soporte de sustrato. La cubierta puede incluir una o más nervaduras que se extienden sustancialmente hacia arriba desde una superficie de la cubierta. Además, la base puede configurarse para recibir un sustrato.

En algunos ejemplos, el dispositivo de soporte puede incluir además al menos un par de lengüetas de bloqueo donde cada lengüeta de bloqueo incluye una lengüeta móvil que se acopla a una primera pared lateral de la cubierta y una lengüeta no móvil acoplada a una primera pared lateral de la base. En otros ejemplos, cada lengüeta de bloqueo incluye una lengüeta móvil que se acopla a una primera pared lateral de la base y una lengüeta no móvil se acopla a una primera pared lateral de la cubierta. La lengüeta móvil puede configurarse para acoplarse con la lengüeta no móvil para asegurar de manera liberable la cubierta a la base. En algunas modalidades, una primera lengüeta de bloqueo del par de lengüetas de bloqueo tiene una longitud que es mayor que la longitud de una segunda lengüeta de bloqueo del par de lengüetas de bloqueo.

En algunos ejemplos, la cubierta y la base se conectan de manera desmontable mediante al menos una bisagra. En algunas modalidades, la bisagra puede ser una bisagra rompible. En algunas modalidades, la cubierta y la base se conectan de manera giratoria entre sí mediante dos o más bisagras. En algunas modalidades, al menos una bisagra se extiende desde una segunda pared lateral de la cubierta hasta una segunda pared lateral de la base. Por ejemplo, cuando el soporte del sustrato está en una posición cerrada, la cubierta puede configurarse para acoplarse con la base para asegurar el sustrato el inserto incluyendo la junta entre la cubierta y la base. En algunas modalidades, la cubierta y la base están desconectadas o desmontadas. En algunas modalidades, la cubierta y la base se conectan inicialmente y posteriormente se desconectan por la rotura de una o más bisagras rompibles.

Además, el dispositivo de soporte puede incluir un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio) que se configura para recibir una muestra. En algunas modalidades, la muestra puede ser una muestra biológica. En algunas modalidades, la muestra puede ser cualquiera de las muestras biológicas definidas en otra parte de la descripción. El sustrato incluye una primera superficie y una segunda superficie. En algunos ejemplos, al menos una superficie del sustrato se configura para recibir una muestra. En algunas modalidades, el sustrato incluye una o más regiones de muestra que reciben la muestra. En algunos ejemplos, la región de muestra recibe una o más muestras. En algunas modalidades, una región de muestra se marca con marcas codificadas que proporcionan un marcador visual que identifica la ubicación de la muestra en el sustrato (por ejemplo, véase 664 de la Figura 6).

Las Figuras 1A y 1B muestran un dispositivo de soporte ilustrativo 100 en una posición cerrada. El dispositivo de soporte 100 incluye un soporte del sustrato 101 y un sustrato 110. En particular, la Figura 1 muestra el soporte del sustrato 101 que tiene una base 134 y una cubierta 136. La cubierta 136 define una abertura de cubierta 121. La abertura de cubierta 121 puede permitir el acceso a una región de muestra del sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de tejido) cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada. En algunas modalidades, la abertura de cubierta 121 puede proporcionar a un usuario acceso al sustrato (por ejemplo, una región de muestra en el sustrato) para véase una muestra en la región de muestra y/o suministrar una solución directamente sobre la muestra en la región de muestra o sobre una superficie del sustrato, por ejemplo, cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada. En algunas modalidades, la abertura de la cubierta 121 puede definirse de manera que la abertura de la cubierta 121 se solape, al menos parcialmente, con una abertura de la base (por ejemplo, véase la abertura de la base 220 en la Figura 2) cuando la cubierta 136 se posiciona sobre la base 134 (por ejemplo, cuando el dispositivo de soporte 100 está en una posición cerrada).

La base se dimensiona para recibir un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos). En algunas modalidades, la base 134 y la cubierta 136 se dimensionan y conforman para acomodar cualquier sustrato y/o inserto adecuado. Por ejemplo, en algunas modalidades, la base 134 y la cubierta 136 pueden tener una forma rectangular, circular, cuadrada, triangular o cualquier otra forma adecuada. La base 134 y la cubierta 136 pueden tener un primer par de paredes laterales 103 y un segundo par de paredes laterales 105 dimensionadas y conformadas para acomodar cualquier sustrato y/o inserto adecuado. Por ejemplo, en algunas modalidades, las paredes de la base 134 y la cubierta 136 pueden tener cualquier dimensión adecuada (por ejemplo, longitud, ancho, grosor, etc.) para acomodar cualquier sustrato y/o inserto adecuado. Como se muestra en las Figuras 1A y 1B, la base 134 y la cubierta 136 tienen formas sustancialmente rectangulares.

El dispositivo de soporte 100 puede incluir uno o más insertos 172, 173 configurados para recibirse dentro de la abertura de cubierta 121. Los insertos 172, 173 pueden proporcionar a un usuario flexibilidad en el puerto o tamaño de abertura del inserto, lo que puede ser ventajoso para acceder efectivamente a una muestra dispuesta en cualquier porción dada del área superficial del sustrato (por ejemplo, en una o más regiones de muestra o en un área entre regiones de muestra). El dispositivo de soporte puede configurarse para incluir un único inserto o múltiples insertos. El dispositivo de soporte 100 de las Figuras 1A-1B incluye dos insertos 172, 173. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte 100 puede incluir tres, cuatro, cinco o más insertos.

Los insertos 172, 173 pueden definir una abertura que permite el acceso a un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos) que puede incluir una muestra biológica en su superficie. En algunas modalidades, cada inserto puede definir una o más aberturas (por ejemplo, aproximadamente 1 a 2, 2 a 3, 3 a 4, o más aberturas). En algunas modalidades, una o más aberturas definidas por un único inserto pueden proporcionar a un usuario acceso a una o más porciones selladas de una muestra sobre un sustrato. Los insertos, así como también las aberturas del inserto, pueden formarse en varias formas, según se desee. Las formas ilustrativas no limitantes del inserto y las aberturas del inserto pueden incluir formas poligonales tales como cuadradas, circulares, rectangulares, triangulares o cualquier otra forma adecuada, tales como formas irregulares o redondas.

El uno o más insertos 172, 173 del dispositivo de soporte pueden dimensionarse para acomodar cualquier área de muestra. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte 100 incluye múltiples insertos que tienen la misma forma y tamaños (por ejemplo, una o más dimensiones) que son aproximadamente iguales entre sí. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte 100 incluye múltiples insertos que tienen tamaños y formas que no son los mismos. Por ejemplo, en algunas modalidades, un primer inserto puede tener un tamaño y/o dimensiones mayores que el tamaño y/o dimensiones de un segundo inserto. En algunas modalidades, el primer inserto puede tener un tamaño y/o dimensiones menores que el tamaño y/o dimensiones del segundo inserto. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte 100 incluye tres o más insertos que tienen tamaño y/o dimensiones que son aproximadamente iguales entre sí. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte 100 incluye tres o más insertos que tienen tamaño y/o dimensiones que no son iguales entre sí. En algunas modalidades, los insertos y la abertura del inserto pueden tener cualquier tamaño y/o dimensiones adecuados.

Con referencia de nuevo a las Figuras 1A y 1B, el dispositivo de soporte 100 incluye un primer inserto 172 y un segundo inserto 173 que se configuran para recibirse dentro de la abertura de cubierta 121. El primer inserto 172 define una primera abertura del inserto 174, y el segundo inserto 173 define una segunda abertura del inserto 175. La primera y segunda aberturas del inserto 174, 175 son de forma cuadrada y tienen longitudes laterales s_1 , s_2 . La longitud lateral s_2 es mayor que la longitud s_1 , por lo tanto, la primera abertura del inserto 174 tiene un área mayor que la segunda abertura del inserto 175. En algunas modalidades, la longitud lateral s_2 es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que la longitud s_1 . En algunas modalidades, la longitud lateral s_2 es al menos aproximadamente 50 % mayor que la longitud s_1 . En algunas modalidades, la longitud lateral s_2 es al menos aproximadamente de 10 % a 20 %, aproximadamente de 20 % a 30 %, aproximadamente de 30 % a 40 %, aproximadamente de 40 % a 50 %, aproximadamente de 50 % a 60 %, aproximadamente de 60 % a 70 %, aproximadamente de 70 % a 80 %, aproximadamente de 80 % a 90 %, o aproximadamente de 90 % a 100 % mayor que la longitud s_1 . En algunas modalidades, la primera y segunda aberturas del inserto 174, 175 pueden proporcionar a un usuario acceso al sustrato (por ejemplo, una región de muestra en el sustrato) para véase una

muestra en la región de muestra y/o suministrar una solución directamente sobre la muestra en la región de muestra o sobre una superficie del sustrato, por ejemplo, cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada.

En algunas modalidades, los insertos 172, 173 pueden proporcionar a un usuario puertos de diferente tamaño configurados para proporcionar acceso a regiones de muestra de varios tamaños y/o proporcionar acceso a varias porciones de una o más regiones de muestra. Por ejemplo, la abertura del inserto (por ejemplo, véase abertura 174) puede proporcionar a un usuario un puerto o área de abertura de un tamaño igual o más pequeña con respecto a una región de muestra (por ejemplo, véase Figuras 7A-7D). En algunas modalidades, un puerto más pequeño puede ser ventajoso para acceder efectivamente a una muestra que ocupa un área superficial que es menor que un área superficial total (por ejemplo, una muestra que ocupa al menos aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, o 50 % a 75 %) de una región de muestra (por ejemplo, una muestra posicionada dentro de una región de muestra más grande). En varias modalidades ilustrativas, una abertura del inserto (por ejemplo, abertura 175) puede proporcionar a un usuario un puerto o abertura de un área más grande con respecto a una región de muestra (por ejemplo, véase Figuras 8A-8D). En algunas modalidades, un puerto más grande puede ser ventajoso para acceder efectivamente a una muestra que ocupa un área superficial que es de aproximadamente 50 % a 100 % (por ejemplo, una muestra que ocupa al menos aproximadamente 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, o 90 % a 100 %) tan grande como un área superficial total de una región de muestra.

En algunas modalidades, un inserto incluye una junta configurada para encerrar y/o sellar un área en la superficie de un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos) de un dispositivo de soporte. En algunas modalidades, las juntas pueden tener una forma cuadrada, circular, rectangular, triangular o cualquier otra forma adecuada. En algunas modalidades, las juntas de la descripción tienen cualquier tamaño y/o dimensiones adecuados para acomodar cualquier número de muestras, cualquier área de una o más regiones de muestra, y/o cualquier área de una superficie del sustrato.

Como se muestra en las Figuras 1A y 1B, el primer y segundo insertos 172, 173 incluyen cada uno una junta 180 que forma un perímetro alrededor de la primera y segunda aberturas del inserto 174, 175, respectivamente, y se extiende verticalmente por debajo de una superficie superior 176 del primer y segundo insertos 172, 173. Las juntas 180 se configuran para entrar en contacto con el sustrato 110 y formar un sello (por ejemplo, un sello hermético al vapor, un sello hermético a los líquidos y/o un sello hermético al aire) cuando el dispositivo de soporte 100 está en una configuración cerrada. En algunas modalidades, la junta 180 es una junta sobremoldeada. En algunas modalidades, las juntas 180 se acoplan de manera fija a las superficies superiores 176. En algunas modalidades, la cubierta 136 aplica presión sobre la junta 180, que a su vez aplica presión sobre el sustrato 110 cuando el soporte del sustrato 201 está en una posición cerrada.

El dispositivo de soporte 100 puede incluir una o más estructuras (por ejemplo, nervaduras) para limitar el movimiento y/o posición (por ejemplo, inclinación) de un sustrato cargado (por ejemplo, un sustrato colocado en la base del dispositivo de soporte) de manera que los sellos formados por una o más juntas no se vean comprometidos (por ejemplo, no se rompan). La una o más estructuras pueden incluir una o más nervaduras (por ejemplo, véase una pluralidad de nervaduras 218 en la Figura 2) configuradas para soportar el sustrato 110 y ayudar a garantizar que se mantenga el sello de la junta 180. En algunas modalidades, la una o más estructuras pueden incluir lengüetas de acoplamiento que proporcionan soporte al sustrato y aseguran el sustrato a la base 134. En algunas modalidades, la base 134 se define con una pared ahusada configurada para ajustar a presión un sustrato cargado en la base 134. En algunas modalidades, la una o más estructuras pueden estar hechas de un rígido o de caucho. En algunas modalidades, la estructura es un bastidor que es adyacente a las paredes laterales de la base 134.

En algunas modalidades, el primer y segundo insertos 172, 173 y las juntas 180 se posicionan de manera que cuando el sustrato 110 se dispone en el soporte del sustrato 101, y el soporte del sustrato 101 está en la posición cerrada, se forma un sello hermético al vapor entre la junta 180 y el sustrato 110. En algunas modalidades, se forma un sello hermético al aire y/o un sello hermético a los líquidos entre la junta 180 y el sustrato 110. En algunas modalidades, la junta 180 se configura para evitar el transporte de líquido entre uno o más pocillos de sustrato (por ejemplo, una o más regiones de muestra del sustrato 110) cuando la cubierta 136 está en la posición cerrada.

El dispositivo de soporte 100 puede incluir una o más cavidades, guías, o rieles guía a lo largo de un perímetro de la abertura de cubierta que se configuran para recibir y/o soportar el uno o más insertos. Por ejemplo, en algunas modalidades, el inserto tiene protuberancias planas, bordes que se extienden hacia fuera, o proyecciones que se configuran para descansar sobre las cavidades, guías, o rieles guía. En algunas modalidades, en lugar de incluir una o más cavidades, guías o rieles guía, el dispositivo de soporte tiene una abertura de cubierta con bordes en ángulo que se configuran para recibir y/o soportar el uno o más insertos. En algunas modalidades, las cavidades, guías o rieles guía se dimensionan en consecuencia para acomodar cualquier sustrato adecuado. Por ejemplo, con referencia a la Figura 1B, la cubierta 136 incluye una cavidad 123 (mejor visto como la cavidad 223 en la Figura 2) que se extiende desde las paredes de la cavidad 127 y define la abertura 121 de la cubierta 136. Las paredes de la cavidad 127 se extienden desde la superficie inferior (interior) 132 y hacia la superficie externa de la cubierta 136. Las estructuras que se interconectan con la cavidad en forma de proyecciones que se extienden hacia fuera 178 pueden incluirse en los insertos 172, 173. Las proyecciones 178 se extienden hacia fuera desde los cuatro lados del primer y segundo insertos 172, 173. En algunas modalidades, las proyecciones 178 pueden extenderse hacia fuera

desde dos lados del primer y segundo insertos 172, 173. Las proyecciones 178 se extienden hacia fuera en direcciones opuestas del dispositivo de soporte 100 (por ejemplo, en una dirección ortogonal con respecto al primer par de paredes laterales 103 o en una dirección paralela con respecto al segundo par de paredes laterales 105) para acoplarse con las paredes de la cavidad 127 (por ejemplo, véase 227 de la Figura 2) y/o mover (por ejemplo, deslizar) el primer y segundo insertos 172, 173 en la cavidad 123 en una dirección generalmente paralela al primer par de paredes laterales 103, como se muestra por la flecha 112 en la Figura 1B.

En algunas modalidades, el primer y segundo insertos 172, 173 no son deslizables cuando el dispositivo de soporte 100 está en una configuración cerrada (por ejemplo, cuando el dispositivo de soporte 100 está bloqueado). En algunas modalidades, el primer y segundo insertos 172, 173 son deslizables y se configuran para acoplar una o más paredes de la cavidad 127 cuando el dispositivo de soporte 100 está en una configuración desbloqueada (por ejemplo, cuando la cubierta 136 se coloca sobre la base 134, pero no se ha acoplado ningún mecanismo de bloqueo). En algunas modalidades, el primer y segundo insertos 172, 173 son deslizables para proporcionar a un usuario la capacidad de ajustar una posición del primer y segundo insertos 172, 173 con respecto al sustrato 110. En algunas modalidades, se carga como máximo un inserto en el dispositivo de soporte 100. En algunas modalidades, al menos un inserto se carga en el dispositivo de soporte 100. En algunas modalidades, se cargan dos insertos en el dispositivo de soporte 100.

En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir uno o más elementos de seguridad que facilitan el acoplamiento de la cubierta y la base. En algunas modalidades, el dispositivo de soporte puede incluir al menos uno, dos tres, cuatro o más elementos de seguridad que facilitan el acoplamiento de la cubierta y la base. En algunas modalidades, los elementos de seguridad se dimensionan para acomodar las dimensiones del dispositivo de soporte. En algunas modalidades, cuando el dispositivo de soporte incluye al menos dos o más elementos de seguridad, las dimensiones de cada elemento de seguridad pueden ser iguales o pueden diferir entre sí. En algunas modalidades, uno o más elementos de seguridad son imanes (por ejemplo, cierres magnéticos) que pueden acoplar la cubierta con la base. En algunas modalidades, uno o más elementos de seguridad son elementos de enclavamiento (por ejemplo, un conector de encaje a presión, un conector de ajuste a presión o una combinación de los mismos) que pueden acoplar la cubierta con la base. En algunas modalidades, uno o más elementos de seguridad son lengüetas de bloqueo que pueden acoplar la cubierta con la base. En algunas modalidades, puede usarse cualquier tipo de sujetador que permita el acoplamiento liberable de la base con la cubierta, tal como, por ejemplo, sujetadores magnéticos, encajes a presión, sujetadores de gancho y lazo, cierres a presión, tornillos, conectores de tipo ajuste a presión (por ejemplo, palanca, un sujetador o una abrazadera), o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, el soporte del sustrato puede incluir además uno o más sujetadores cargados por resorte.

Como se muestra en las Figuras 1A y 1B, el soporte del sustrato 101 puede incluir al menos un par de lengüetas de bloqueo 107 que se configuran para asegurar, cerrar, bloquear, sujetar y/o acoplar de manera liberable la base 134 con la cubierta 136. Cada lengüeta de bloqueo 107 puede incluir una lengüeta móvil 106 acoplada a una primera pared lateral 103 de la cubierta 136 y una lengüeta no móvil 108 acoplada a una primera pared lateral 103 de la base 134. En algunas modalidades, la lengüeta móvil 106 se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil 108 para asegurar de manera liberable la cubierta 136 a la base 134. En ejemplos alternativos, la lengüeta móvil 106 puede acoplarse a una segunda pared lateral 105 de la cubierta 136 y una lengüeta no móvil 108 puede acoplarse a una segunda pared lateral 105 de la base 134. En algunas modalidades, una o más lengüetas de bloqueo 107 pueden acoplarse a una o ambas primeras paredes laterales 103 y/o una o más lengüetas de bloqueo 107 pueden acoplarse a una o ambas segundas paredes laterales 105. En algunas modalidades, las lengüetas móviles 106 y la cubierta 136 se unen integralmente (por ejemplo, se unen de manera fija). En algunas modalidades, las lengüetas no móviles 108 y la base 134 se unen integralmente. En algunos ejemplos, el soporte de sustrato 101 puede incluir múltiples lengüetas de bloqueo 107 (por ejemplo, al menos 2, 3, 4 o 5 pares de lengüetas de bloqueo 107). En algunas modalidades, el soporte de sustrato 101 incluye una lengüeta de bloqueo.

El soporte de sustrato 101 puede incluir una lengüeta de bloqueo 158 que se configura para asegurar, cerrar, bloquear, sujetar y/o acoplar de manera liberable la base 134 con la cubierta 136. La lengüeta de bloqueo 158 puede incluir una lengüeta móvil 160 acoplada a una primera pared lateral 103 de la cubierta 136 y una lengüeta no móvil 162 acoplada a una primera pared lateral 103 de la base 134. En algunas modalidades, la lengüeta móvil 160 se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil 162 para asegurar de manera liberable la cubierta 136 a la base 134. En algunos ejemplos, la lengüeta móvil 160 puede acoplarse a una segunda pared lateral 105 de la cubierta 136 y una lengüeta no móvil 162 puede acoplarse a una segunda pared lateral 105 de la base 134. En algunas modalidades, una o más lengüetas de bloqueo 158 pueden acoplarse a una o ambas primeras paredes laterales 103 y/o una o más lengüetas de bloqueo 158 pueden acoplarse a una o ambas segundas paredes laterales 105. En algunas modalidades, la lengüeta móvil 160 y la cubierta 136 se unen integralmente (por ejemplo, se unen de manera fija, una parte de pieza). En algunas modalidades, las lengüetas no móviles 162 y la base 134 se unen integralmente. En algunos ejemplos, el soporte de sustrato 101 puede incluir múltiples lengüetas de bloqueo 158 (por ejemplo, al menos 2, 3, 4 o 5 lengüetas de bloqueo 158). En algunas modalidades, el soporte de sustrato 101 incluye una lengüeta de bloqueo 158 y una lengüeta de bloqueo 107. En algunas modalidades, el soporte de sustrato 101 incluye una lengüeta de bloqueo 158 y un par de lengüetas de bloqueo 107. En algunas modalidades,

el soporte de sustrato 101 incluye una lengüeta de bloqueo 158 y tres lengüetas de bloqueo 107. En algunas modalidades, el soporte de sustrato 101 incluye una lengüeta de bloqueo 158 y cuatro lengüetas de bloqueo 107.

Como se muestra en las Figuras 1A-1B, al menos una porción de una superficie superior 128 del sustrato 110 se expone a través de la primera y segunda aberturas del inserto 174, 175 del primer y segundo insertos 172, 173. La primera y segunda aberturas del inserto 174, 175 se definen por las superficies superiores 176 de la primera y segunda aberturas del inserto 174, 175. La primera y segunda aberturas del inserto 174, 175 pueden alinearse con una o más regiones de muestra del sustrato cuando el dispositivo de soporte 100 está en la posición cerrada.

La Figura 2 es una vista en perspectiva de un soporte del sustrato ilustrativo en una posición abierta. El soporte de sustrato 201 incluye la lengüeta de bloqueo 258 que incluye una lengüeta móvil 260 que tiene una longitud l_m y una lengüeta no móvil 262 que tiene una longitud l_n . El soporte de sustrato 201 incluye el par de lengüetas de bloqueo 207 que incluyen una lengüeta móvil 206 que tiene una longitud l'_m y una lengüeta no móvil 208 que tiene una longitud l'_n . Una longitud de la lengüeta de bloqueo 258 puede ser mayor que una longitud del par de lengüetas de bloqueo 207. La longitud l_m de la lengüeta móvil 260 puede ser mayor que la longitud l'_m de la lengüeta móvil 206. En algunas modalidades, la longitud l_m de la lengüeta móvil 260 puede ser aproximadamente 40 % mayor que la longitud l'_m de la lengüeta móvil 206. En algunas modalidades, la longitud l_m de la lengüeta móvil 260 puede ser al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % (por ejemplo, entre aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, o 70 % a 80 %) mayor que la longitud l'_m de la lengüeta móvil 206. La longitud l_n de la lengüeta no móvil 262 puede ser mayor que la longitud l'_n de la lengüeta no móvil 208. En algunas modalidades, la longitud l_n de la lengüeta no móvil 262 puede ser aproximadamente 40 % mayor que la longitud l'_n de la lengüeta no móvil 208. En algunas modalidades, la longitud l_n de la lengüeta móvil 260 puede ser al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 80 % (por ejemplo, entre aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, o 70 % a 80 %) o más grande que la longitud l'_n de la lengüeta móvil 208.

En algunas modalidades, la longitud l_m de la lengüeta móvil 260 es menor que una longitud l_o de la abertura de la cubierta 221. En algunas modalidades, la longitud l_m de la lengüeta móvil 260 puede ser aproximadamente 5 % menor que una longitud l_o de la abertura de la cubierta 221. En algunas modalidades, la longitud l_m de la lengüeta móvil 260 puede ser al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (por ejemplo, entre aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 15 %, 15 % a 20 %) menor que una longitud l_o de la abertura de cubierta 221. En algunas modalidades, la longitud l_m de la lengüeta móvil 260 se alinea con una longitud l_o de la abertura de la cubierta 221. La longitud l_m de la lengüeta móvil 260 puede ayudar a asegurar uno o más insertos, que incluyen sus juntas, cuando el soporte del sustrato 201 está en una posición cerrada. En algunas modalidades, la lengüeta móvil 260 se centra alrededor de la longitud l_o de la abertura de la cubierta 221 (por ejemplo, se centra a lo largo de la longitud l_o de la abertura de la cubierta 221).

La cubierta 236 y la base 234 se conectan de manera giratoria por un par de bisagras 216 que se extienden desde las segundas paredes laterales opuestas y contiguas 205 de la cubierta y la base 234. En algunas modalidades, el par de bisagras puede ser un par de bisagras vivas. En algunas modalidades, la cubierta y la base se conectan de manera giratoria mediante al menos una bisagra. En algunas modalidades, una o más bisagras pueden extenderse desde una segunda pared lateral de la cubierta a una segunda pared lateral de la base. En algunas modalidades, la cubierta y la base pueden conectarse de manera giratoria por una bisagra que tiene una longitud que abarca aproximadamente 50 % o más de la longitud del lado desde el que se extiende. En algunas modalidades, la cubierta y la base se conectan de manera giratoria mediante varias bisagras. En algunas modalidades, la cubierta y la base pueden conectarse mediante un conector (por ejemplo, una bisagra) o mediante más de dos conectores (por ejemplo, un par de bisagras). En algunas modalidades, el al menos un conector es un conector rompible (por ejemplo, una bisagra rompible) que permite la separación de la base de la cubierta antes del uso.

La Figura 2 muestra el soporte del sustrato 201 en una posición abierta, que tiene la cubierta 236 en una posición extendida y desplegada que se extiende lejos de la base 234. En algunas modalidades, el soporte de sustrato 201 está en una posición abierta cuando la cubierta 236 está a aproximadamente 180° con respecto a la base 234, como se muestra en la Figura 2. En algunas modalidades, el soporte de sustrato 201 está en una posición abierta cuando la cubierta 236 está en un ángulo que varía de aproximadamente 10° a aproximadamente 170° con respecto a la base 234.

El dispositivo de soporte puede incluir una o más cavidades, guías, o rieles guía a lo largo de un perímetro de la abertura de la cubierta que se definen por paredes que se extienden desde una superficie de la cubierta. En algunas modalidades, las paredes se dimensionan para acomodar cualquier cavidad, guía o riel guía adecuados que puedan soportar el sustrato en consecuencia (por ejemplo, que puedan proporcionar un ajuste preciso para el sustrato, retener el sustrato y/o evitar que se caiga a través de la abertura de cubierta).

Con referencia aún a la Figura 2, la cubierta 236 define una abertura 221 y una cavidad 223. La cavidad 223 se extiende generalmente ortogonal desde una pared de la cavidad 227. La pared de la cavidad 227 define una abertura de la cavidad 225. La abertura de la cavidad 225 tiene un área que es mayor que un área de la abertura 221 de la cubierta 236. En algunas modalidades, la abertura de la cavidad es mayor que la abertura 221 de la

- cubierta 236 en al menos aproximadamente 5 %. En algunas modalidades, la abertura de la cavidad es mayor que la abertura 221 de la cubierta 236 en al menos aproximadamente 10 %. En algunas modalidades, la abertura de la cavidad es mayor que la abertura 221 de la cubierta 236 en al menos aproximadamente 1 % a 20 % o más (por ejemplo, entre aproximadamente 1 % a 3 %, 3 % a 5 %, 5 % a 7 %, 7 % a 10 %, 10 % a 12 %, 12 % a 15 %, o 15 % a 20 %). La abertura de la cavidad 225 se configura para acoplarse con al menos una proyección del inserto. En algunas modalidades, la pared de la cavidad 227 se configura para acoplarse a una pared lateral (por ejemplo, primer, segundo, tercer o cuarto lados 384a-d, 484a-d, 584a-d de insertos) de la proyección del inserto, ayudando de esta manera a asegurar el inserto en su lugar.
- En algunas modalidades, la cubierta 236 se configura para recibir uno o más insertos (por ejemplo, el primer y segundo insertos 172, 173).
- En algunas modalidades, cualquier junta de la descripción se construye a partir de un polímero termoplástico, tal como un elastómero termoplástico. En algunas modalidades, cualquier junta de la descripción se adhiere de manera extraíble a la superficie inferior 232 de la cubierta 236. En algunas modalidades, cualquier junta de la descripción se comoldea con una porción del inserto, por ejemplo, el primer y segundo insertos 172, 173.
- En algunas modalidades, las juntas descritas en la presente descripción pueden soportar al menos aproximadamente 10 % de la deformación por compresión. En algunas modalidades, cualquier junta de la descripción puede soportar aproximadamente un 15 % o más de una deformación por compresión. En algunas modalidades, cualquiera de las juntas de la descripción puede soportar aproximadamente 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 15 %, 20 %, 40 %, 60 %, 70 % o más de la deformación por compresión. Como se usa en la presente descripción, la deformación por compresión se expresa como el porcentaje del grosor del espécimen original después de exponerse a una fuerza de compresión constante. En algunas modalidades, cualquier junta de la descripción puede soportar una fuerza de compresión que resulta en un cambio de la altura de la junta h_g de aproximadamente 0,5 milímetros (mm). En algunas modalidades, cualquier junta de la descripción puede soportar una fuerza de compresión que resulta en un cambio de la altura de la junta h_g de aproximadamente 0,1 mm, 0,2 mm, 0,3 mm, 0,4 mm, 0,5 mm, 0,6 mm, 0,7 mm, 0,8 mm, 0,9 mm, 1 mm o más.
- La lengüeta móvil 260 incluye una porción superior 268 que se extiende desde una pared sustancialmente vertical 270 que se extiende además desde la cubierta 236. La pared vertical 270 se acopla con el cuerpo principal de la lengüeta no móvil 262 (por ejemplo, su parte de acoplamiento) cuando el soporte del sustrato 201 está en una posición cerrada. La porción superior 268 se extiende hacia fuera lejos del cuerpo principal de la lengüeta móvil 260 para formar un mango de agarre para el usuario. En algunas modalidades, el mango de agarre puede facilitar tirar o empujar de la lengüeta móvil 260 por el usuario (por ejemplo, cuando se acopla y/o desacopla la lengüeta no móvil 262). La porción superior 268 se extiende hacia fuera lejos del cuerpo principal de la lengüeta móvil 260 en un ángulo α , con respecto a un plano horizontal que es paralelo a la superficie inferior 232 de la cubierta 236. En algunas modalidades, el ángulo α puede ser de aproximadamente 15 grados. En algunas modalidades, el ángulo α puede ser de al menos aproximadamente 5 grados a aproximadamente 90 grados o más (por ejemplo, entre aproximadamente 5 grados y 10 grados, 10 grados a 15 grados, 15 grados a 20 grados, 20 grados a 25 grados, 25 grados a 30 grados, 30 grados a 35 grados, 35 grados a 40 grados, 40 grados a 45 grados, 45 grados a 50 grados, 50 grados a 55 grados, 55 grados a 60 grados, 60 grados a 65 grados, 65 grados a 70 grados, 70 grados a 75 grados, 75 grados a 80 grados, 80 grados a 85 grados, 85 grados a 90).
- Una primera altura h_m incluye una porción superior 268 y una pared vertical 270 de la lengüeta móvil 260. Una segunda altura h_v incluye la pared vertical 270 de la lengüeta móvil 260. En algunas modalidades, una primera altura h_m de la lengüeta móvil 260 es mayor que la altura h de la pluralidad de nervaduras 218. En algunas modalidades, la primera altura h_m de la lengüeta móvil 260 puede ser aproximadamente 5 % mayor que la altura h de la pluralidad de nervaduras 218. En algunas modalidades, la primera altura h_m de la lengüeta móvil 260 puede ser al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (por ejemplo, entre aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 15 %, 15 % a 20 %) mayor que la altura h de la pluralidad de nervaduras 218.
- En algunas modalidades, una segunda altura h_v de la lengüeta móvil 260 puede ser aproximadamente igual a la altura h de la pluralidad de nervaduras 218. En algunas modalidades, la segunda altura h_v de la lengüeta móvil 260 puede ser aproximadamente 5 % mayor que la altura h de la pluralidad de nervaduras 218. En algunas modalidades, la segunda altura h_v de la lengüeta móvil 260 puede ser al menos aproximadamente 5 % a aproximadamente 20 % (por ejemplo, entre aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 15 %, 15 % a 20 %) mayor que la altura h de la pluralidad de nervaduras 218.
- En algunas modalidades, la cubierta 236 tiene una superficie inferior 232 desde la cual puede extenderse una pluralidad de nervaduras 218. En el ejemplo mostrado en la Figura 2, el soporte del sustrato 201 incluye una pluralidad de nervaduras 218 que se extienden perpendicularmente o sobresalen hacia fuera desde la superficie inferior 232. En algunas modalidades, un inserto no entra en contacto (es decir, no colinda con) la pluralidad de nervaduras 218. En algunas modalidades, la pluralidad de nervaduras 218 enmarcan un área de la superficie inferior 232 (por ejemplo, un área que está suficientemente dimensionada y configurada para recibir uno o más insertos).

La pluralidad de nervaduras 218 tiene un ancho w que se extiende a lo largo de una dirección que es paralela a las segundas paredes laterales 205. En algunas modalidades, la pluralidad de nervaduras 218 puede tener un ancho igual w , como se muestra en la Figura 2. En algunas modalidades, los anchos de la pluralidad de nervaduras 218 pueden variar. Uno de los rebordes 218 se extiende sustancialmente hacia arriba lejos de la superficie inferior 232 cerca de un primer extremo 211a del soporte del sustrato 201. Las nervaduras restantes 218 se extienden perpendiculares desde la superficie inferior 232 cerca de un segundo extremo 211b del soporte del sustrato 201. En algunas modalidades, el soporte del sustrato 201 puede incluir múltiples nervaduras (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más nervaduras). En algunas modalidades, el soporte del sustrato 201 puede incluir una nervadura. En algunas modalidades, el soporte del sustrato 201 puede no incluir ninguna nervadura. En algunas modalidades, el soporte del sustrato 201 puede incluir una o más nervaduras que se extienden perpendiculares desde la superficie inferior 232 de la cubierta.

La pluralidad de nervaduras 218 tiene una altura h que se extiende en una dirección sustancialmente hacia arriba desde la superficie inferior 232. En algunas modalidades, la pluralidad de nervaduras 218 puede tener una altura igual h , como se muestra en la Figura 2. En algunas modalidades, puede proporcionarse una altura h de manera que el borde superior de la pluralidad de nervaduras 218 entre en contacto con el sustrato 110 cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada. En algunas modalidades, la pluralidad de nervaduras 218 asegura el sustrato 110 al entrar en contacto con una superficie del sustrato 110 cuando el dispositivo de soporte está en una posición cerrada. En algunas modalidades, la primera superficie 228 del sustrato 110 se acopla con al menos una de la pluralidad de nervaduras 218 cuando el soporte del sustrato 101 está en la posición cerrada. En algunas modalidades, la primera superficie 228 del sustrato 110 incluye una región de muestra. En algunas modalidades, la región de muestra es un área del sustrato que se configura para recibir una o más muestras. En algunas modalidades, el sustrato 110 incluye una o más regiones de muestra.

Las Figuras 3A-3B son vistas en perspectiva de un inserto ilustrativo 372 que incluye la junta 380. En algunas modalidades, el inserto 372 y la junta 380 se dimensionan y conforman para acomodar cualquier región de muestra, muestra, sustrato o uno o más insertos vecinos adicionales adecuados. El inserto 372 es una estructura de soporte modular configurada para usarse en combinación con los dispositivos de soporte de la descripción y en combinación con cualquier otro inserto descrito en la presente descripción. Por ejemplo, uno o más insertos pueden usarse en combinación con un dispositivo de soporte de la descripción. El inserto 372 puede proporcionar a un usuario la capacidad de colocar una junta (por ejemplo, junto con el inserto 372) en cualquier porción deseada de la superficie de un sustrato y crear un pocillo de sustrato sellado cuando el dispositivo de soporte 100 está en una configuración cerrada o bloqueada. Una superficie superior 376 del inserto 372 define una abertura del inserto 374. La abertura del inserto 374 tiene forma cuadrada. La junta 380 se dispone alrededor del perímetro de las aberturas del inserto 374 por debajo de una superficie superior 376 del inserto 372. La junta 380 tiene cuatro paredes de junta 309 que tienen una altura h_g y se extienden verticalmente por debajo de una superficie superior 376 del inserto 372. Las paredes de la junta 309 se extienden lejos de una superficie inferior 382 y definen una abertura de la junta 383, que es una continuación de la abertura del inserto 374 (por ejemplo, el área de la abertura de la junta 383 es aproximadamente igual al área de la abertura del inserto 374). En algunas modalidades, las paredes de la junta 309 se estrechan lejos de la superficie inferior 382 para formar una abertura de la junta que tiene un área que es menor que el área de la abertura del inserto. La junta 380, que incluye las paredes de la junta 309, y el inserto 372 pueden unirse de manera fija entre sí (por ejemplo, mediante un proceso de sobremoldeo). La junta 380 se configura para entrar en contacto con un sustrato y formar un sello (por ejemplo, un sello hermético al vapor, un sello hermético a los líquidos y/o un sello hermético al aire) cuando el dispositivo de soporte 100 está en una configuración cerrada. En algunas modalidades, la junta 380 es una junta sobremoldeada.

El inserto 372 puede tener una forma cuadrada definida por un primer lado 384a, un segundo lado 384b, un tercer lado 384c y un cuarto lado 384d. En algunas modalidades, el inserto 372 puede tener una forma rectangular (por ejemplo, la longitud de cada primer y segundo lados 384a-b puede ser mayor que la longitud de cada tercer y cuarto lados 384c-d). En algunas modalidades, el inserto 372 puede tener una forma circular que define además las aberturas circulares del inserto y la junta. El inserto 372 incluye proyecciones 378 que se extienden hacia fuera desde el primer, segundo, tercer y cuarto lados 384a-d de la abertura del inserto 374. En algunas modalidades, las proyecciones 378 pueden extenderse hacia fuera desde dos lados de las aberturas del inserto 374. Las proyecciones 378 se extienden hacia fuera y cuando se usan, las proyecciones 378 que se desplazan sobre/a lo largo de la cavidad 123 pueden posicionarse en una dirección a lo ancho del dispositivo de soporte 100 (por ejemplo, en una dirección ortogonal con respecto al primer par de paredes laterales 103 o en una dirección paralela con respecto al segundo par de paredes laterales 105). Las proyecciones 378 pueden permitir a un usuario deslizar opcionalmente el inserto 372 a lo largo/sobre la cavidad 123 en una dirección paralela al primer par de paredes laterales 103 para ajustar la colocación del inserto 372 antes de bloquear el dispositivo de soporte. Alternativamente, la cavidad 123 puede recibir proyecciones 178, y un usuario puede optar por no deslizar el inserto 372 antes de su colocación.

Con referencia ahora a las Figuras 4A y 4B, se muestra un inserto ilustrativo 473 que incluye la junta 480. En algunas modalidades, el inserto 473 y la junta 480 se dimensionan y conforman para acomodar cualquier región de muestra, muestra, sustrato o uno o más insertos vecinos adicionales adecuados. En una modalidad ilustrativa, el inserto 473 incluye una abertura del inserto 475 y una junta 480. En varias modalidades ilustrativas, el inserto 473

puede incluir uno o más elementos como se describe en la presente descripción con referencia al inserto 372 descrito anteriormente y con referencia a las Figuras 3A y 3B. El inserto 473 puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos al inserto 372 discutido anteriormente, pero puede incluir una abertura del inserto 475 y una abertura de la junta 483 que tienen un área que es mayor que el área de la abertura del inserto 374 y la abertura de la junta 383. En algunas modalidades, la abertura del inserto 475 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que el área de abertura del inserto 374 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %). En algunas modalidades, la abertura de junta 483 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que el área de abertura de junta 383 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %).

Con referencia ahora a las Figuras 5A y 5B, se muestra un inserto deslizante ilustrativo 577 que incluye la junta deslizante 580. En algunas modalidades, el inserto deslizante 577 y la junta deslizante 580 se dimensionan y conforman para acomodar cualquier región de muestra, muestra, sustrato o uno o más insertos vecinos adicionales adecuados. En una modalidad ilustrativa, el inserto deslizante 577 incluye una abertura del inserto 579 y una junta deslizante 580. En varias modalidades ilustrativas, el inserto deslizante 577 puede incluir uno o más elementos como se describe en la presente descripción con referencia al inserto 372 y al inserto 473 descritos anteriormente y con referencia a las Figuras 3A, 3B, 4A y 4B. El inserto deslizante 577 puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos al inserto 372 y/o al inserto 473 discutido anteriormente pero puede incluir un bastidor 594, una cavidad 588 y una brida 586.

El inserto deslizante 577 tiene forma cuadrada e incluye un bastidor 594 que define una abertura 592. La abertura 592 proporciona acceso a un sustrato fuera del acceso proporcionado por la abertura de junta 583. El bastidor 594 define una abertura del inserto 579 en una superficie superior 576 y define una cavidad 588 en una superficie inferior 582. La cavidad 588 se configura para recibir una brida 586 que se extiende hacia fuera en todos los lados de la junta deslizante 580. Cuando se usa, la brida 586 se desplaza a lo largo de la cavidad 588 y proporciona flexibilidad a un usuario para controlar la posición de la junta deslizante 580. La brida 586 puede permitir a un usuario deslizar opcionalmente la junta deslizante 580 a lo largo de la cavidad 588 en una dirección paralela u ortogonal al primer par de paredes laterales 103 para ajustar la colocación del inserto deslizante 577 antes de bloquear el dispositivo de soporte. Alternativamente, la cavidad 588 puede recibir la brida 586, y un usuario puede elegir no deslizar la junta deslizante 580 antes de su colocación. La junta deslizante 580 define una abertura de junta 583 e incluye cuatro paredes de junta 309 que tienen una altura h_g y que se extienden verticalmente por debajo de una superficie superior 576 del inserto deslizante 577. Las paredes de la junta 509 se extienden lejos de una superficie inferior 582 y definen la abertura de la junta 583. El inserto 577 incluye proyecciones 578 que se extienden hacia fuera desde los tres lados del bastidor 594.

En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que el área de abertura del inserto 374 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %). En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que el área de abertura de junta 380 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %).

En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % más pequeña que el área de abertura del inserto 374 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %). En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % más pequeña que el área de abertura de junta 380 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %).

En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que el área de abertura del inserto 475 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %). En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % mayor que el área de abertura de junta 483 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %).

En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % más pequeña que el área de abertura del inserto 475 (por ejemplo, entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %). En algunas modalidades, la abertura de junta 583 tiene un área que es al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % más pequeña que el área de abertura de junta 483 (por ejemplo,

entre al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %).

Las Figuras 11A y 11B muestran un inserto ilustrativo 11102. En algunas modalidades, el inserto ilustrativo 372 y la junta 380 se dimensionan y conforman para acomodar cualquier región de muestra, muestra, sustrato o uno o más insertos vecinos adicionales adecuados. En una modalidad ilustrativa, el inserto 11102 incluye una abertura del inserto 579 y una junta deslizante 580. En varias modalidades ilustrativas, el inserto 11102 puede incluir uno o más elementos como se describe en la presente descripción con referencia al inserto 372, inserto 473, inserto deslizante 577 descrito anteriormente y con referencia a las Figuras 3A, 3B, 4A, 4B, 5A y 5B. El inserto 11102 puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos al inserto 372, inserto 473 y/o inserto deslizante 577 discutidos anteriormente pero puede incluir el primer, segundo, tercer y cuarto bordes sobresalientes 11104a, 11104b, 11104c y 11104d.

Una superficie superior 11076 del inserto 11102 define una abertura del inserto 11074. El inserto 11102 tiene una forma cuadrada que tiene un primer lado 11084a, un segundo lado 11084b, un tercer lado 11084c y un cuarto lado 11084d. Como se ve en la Figura 11A, en ciertas modalidades, el primer, segundo, tercer y cuarto lados 11084a-d incluyen bordes sobresalientes 11104a-d, respectivamente. En algunas modalidades, los bordes sobresalientes 11104a-d se configuran para acoplarse con la pared de la cavidad 11106, como se muestra en la Figura 11B, que es una sección transversal de la línea 11B-11B. La pared de la cavidad 11106 está en ángulo y se configura para acoplar el uno o más de los bordes sobresalientes 11104a-d. En algunas modalidades, los bordes sobresalientes 11104a-d están en ángulo que es suplementario a un ángulo de la pared de la cavidad 11106. Por lo tanto, en algunas modalidades, el inserto 11102 se configura para encajar en una cavidad de la base.

La Figura 6 es una vista en perspectiva del dispositivo de soporte 600 que incluye el soporte del sustrato 601 y el sustrato 610. El soporte de sustrato 601 se muestra como que tiene la cubierta 636 separada de la base 634. El par de bisagras 616 pueden ser bisagras rompibles. En algunas modalidades, el par de bisagras 616 se separan selectiva y manualmente para permitir que un usuario separe la cubierta 636 de la base 634. En algunas modalidades, el par de bisagras 616 puede incluir una porción rompible. En algunas modalidades, la porción rompible puede incluir una trama rompible. En algunas modalidades, el par de bisagras 616 es irreversiblemente rompible. Por ejemplo, una vez que se rompe, la cubierta 636 y la base 634 no pueden unirse a través del par de bisagras 616. En algunas modalidades, el par de bisagras 616 puede romperse reversiblemente.

Con referencia a las Figuras 12A y 12B, se muestran dos métodos ilustrativos para cargar y asegurar el sustrato y uno o más insertos en el dispositivo de soporte. En algunas modalidades, el uno o más insertos 672 pueden posicionarse en cualquier dirección y/o posición adecuada de manera que el área encerrada definida por cada uno de los insertos 672 (por ejemplo, la abertura del inserto 674) encierra una o más regiones de muestra 664 en la primera superficie 628 del sustrato 610 o una o más porciones del mismo. En algunas modalidades, el sustrato 610 puede incluir muestras (por ejemplo, muestras de material biológico) en una o más porciones de su superficie. En algunas modalidades, uno o más insertos 672 se posicionan de manera que sus una o más aberturas del inserto 674 se configuran para alinearse con las muestras o porciones de las muestras en la superficie del sustrato. En algunas modalidades, las muestras (por ejemplo, muestras de material biológico) pueden identificarse mediante el uso de los insertos 672. Por ejemplo, en algunas modalidades, los insertos pueden etiquetarse (por ejemplo, con un número, letra y/o color), y el usuario puede emparejar uno o más insertos etiquetados con una o más muestras específicas como una forma de etiquetar o identificar la muestra(s).

Con referencia a las Figuras 6, 12A y 12B, en algunas modalidades, la base 634 se configura para recibir el sustrato 610. En algunas modalidades, como se muestra en la etapa 12108, un usuario coloca el sustrato 610 en la base 634. Si el soporte del sustrato 601 está en una posición cerrada (por ejemplo, la cubierta 636 se acopla con la base 634), el usuario separa la cubierta 636 de la base 634 antes de colocar el sustrato 610 en la base 634. Una vez separado, el usuario puede insertar el sustrato 610 en la base 634 siguiendo la dirección de la flecha 614. A continuación, como se describe en la etapa 12118 (ver la Figura 12B), el usuario puede colocar insertos 672 en la primera superficie 628 del sustrato insertado 610, por ejemplo, en la dirección de la flecha 612. Opcionalmente, el usuario puede ajustar la posición y/o dirección de los insertos 672 al recoger los insertos 672 y cambiar sus posiciones en la primera superficie 628 y/o girar los insertos 672 según se desee antes de acoplar la cubierta 636 con la base 634, como se describe en la etapa 12120 (ver Figura 12B). Una vez que los insertos 672 se colocan en una posición y/u orientación deseadas, el usuario puede colocar la cubierta 636 sobre la base 634 de manera que los insertos 672 se reciben por la abertura 621 de la cubierta 636, como se describe en la etapa 12122 (ver Figura 12B). En algunas modalidades, colocar la cubierta 636 sobre la base 634 puede ayudar a mantener el sustrato 610 y los insertos 672 en su lugar. A continuación, como se describe en la etapa 12116 (ver la Figura 12B), el usuario puede acoplar (por ejemplo, cerrar a presión) la cubierta 636 con la base 634 mediante las lengüetas de bloqueo 607 y 658 para colocar el soporte del sustrato 601 en una posición cerrada. Cuando el soporte de sustrato 601 está en una posición cerrada, el acoplamiento de la cubierta 636 con la base 634 puede ayudar a asegurar el sustrato 610 y los insertos 672, incluida la junta 680, en su lugar.

En algunas modalidades, un usuario puede insertar los insertos 672 en la abertura 621 de la cubierta 636 antes de colocar los insertos 672 en la primera superficie 628 del sustrato insertado 610, como se describe en la etapa 12110

(ver Figura 12A). A continuación, en algunas modalidades, el usuario puede ajustar opcionalmente la posición y/u orientación de los insertos 672 mediante la proyección deslizante 678 a lo largo de la cavidad 623 mientras acopla las paredes de la cavidad 627 antes de acoplar la cubierta 636 con la base 634, como se describe en la etapa 12112 (ver Figura 12A). Una vez que la posición y/u orientación de los insertos 672 se ajusta opcionalmente, la cubierta 636 (que tiene los insertos 672 se insertan en la abertura de la cubierta) se coloca en la base 634; por lo tanto, los insertos 672 entran en contacto con la primera superficie 628 del sustrato insertado 610 (por ejemplo, el sustrato 610 que ya está insertado en la base 634) cuando la cubierta 636 se descansa sobre la base 634, como se describe en la etapa 12114 (ver Figura 12A). Las etapas restantes son similares a las etapas descritas anteriormente. Por ejemplo, el usuario puede entonces proceder a acoplar (por ejemplo, cerrar a presión) la cubierta 636 con la base 634 mediante las lengüetas de bloqueo 607 y 658 para colocar el soporte de sustrato 601 en una posición cerrada (ver la etapa 12116).

En algunos ejemplos, la segunda superficie (por ejemplo, una superficie inferior) del sustrato 610 puede descansar sobre la base 634 del soporte del sustrato 601. Por ejemplo, la base 634 puede incluir un reborde 622 configurado para retener el sustrato 610 dentro de la base 634. Por ejemplo, el sustrato 610 puede descansar sobre el reborde 622 y mantenerse en su lugar. En algunas modalidades, el reborde 622 se extiende alrededor del perímetro de la base 634. En algunas modalidades, el sustrato puede asegurarse a la base del soporte del sustrato. En un ejemplo, el sustrato 610 puede colocarse en la base 634 en la dirección de la flecha 614. La segunda superficie del sustrato 610 puede colocarse de manera que entre en contacto con el reborde 622 y la primera superficie 628 del sustrato 610 entre en contacto con la pluralidad de nervaduras 618 y la junta 624 cuando el dispositivo de soporte 600 está en una posición cerrada. En algunas modalidades, el sustrato 610 puede cargarse en la base 634 sin usar una herramienta. La base 634 puede incluir una abertura 620 suficientemente dimensionada para exponer una o más porciones del sustrato 610. En algunas modalidades, la abertura 620 se dimensiona de manera que la mayoría de la segunda superficie del sustrato 610 se expone y no se cubre. En algunas modalidades, la abertura 620 puede permitir que la segunda superficie del sustrato 610 entre en contacto con una superficie de un dispositivo de calentamiento (por ejemplo, una placa 3110, como se describe en PCT/US2019/065100). En algunas modalidades, la primera superficie 628 del sustrato 610 incluye una región de muestra 664. En algunas modalidades, la base 634 incluye la abertura 620 que expone al menos una porción de la segunda superficie del sustrato 610 cuando el sustrato 610 se coloca en la base 634.

En algunas modalidades, la base 634 no define una abertura (por ejemplo, véase la abertura de la base 220 en la Figura 2) y, en cambio, incluye una parte inferior de la superficie plana y sólida. En algunas modalidades, la base 634 incluye una superficie inferior interior que se moldea integralmente con las paredes de la base 634. En algunas modalidades, la superficie inferior interior es plana o parcialmente plana. En algunas modalidades, la superficie inferior interior es curva o parcialmente curva. En algunas modalidades, la superficie inferior interior es lisa. En algunas modalidades, la superficie inferior interior es desigual. En algunas modalidades, la superficie inferior interior irregular incluye estructuras (por ejemplo, crestas o proyecciones) que se extienden perpendicularmente desde la superficie inferior interior para ayudar a asegurar un sustrato cargado en su lugar (por ejemplo, para limitar el movimiento y/o la posición del sustrato cargado). En algunas modalidades, la superficie inferior interior desigual se recubre con un material (por ejemplo, caucho) para ayudar a asegurar un sustrato cargado en su lugar (por ejemplo, para limitar el movimiento y/o la posición del sustrato cargado). En algunas modalidades, las estructuras (por ejemplo, crestas o proyecciones) y/o recubrimientos proporcionan una fricción aumentada entre la superficie inferior interior y una superficie (o porción de la misma) de un sustrato cargado.

En algunas modalidades, la base define una abertura, y el dispositivo de soporte incluye además una cubierta desmontable que tiene forma y tamaño para ajustarse y cubrir la abertura de la base (por ejemplo, de una manera ajustada). Por ejemplo, en algunas modalidades, la cubierta desmontable puede ajustarse en la abertura base mediante uno o más conectores (por ejemplo, conectores de encaje a presión o ajuste a presión). En algunas modalidades, la cubierta desmontable puede insertarse en la abertura base para proporcionar una superficie plana y sólida para soportar un sustrato cargado. Alternativamente, en algunas modalidades, la cubierta desmontable puede retirarse (en presencia o ausencia de un sustrato cargado) para ver el sustrato cargado (por ejemplo, véase una muestra biológica en la superficie del sustrato cargado a simple vista y/o con un dispositivo de microscopía óptica) más claramente.

En algunas modalidades, las lengüetas móviles 606 y 660 pueden tener una estructura en forma de C. En algunas modalidades, las lengüetas móviles 606 y 660 se construyen a partir de un material flexible que les permite flexionarse lejos del cuerpo del soporte del sustrato para acoplar las lengüetas no móviles 608 y 662, respectivamente. En algunas modalidades, las lengüetas no móviles 608 y 662 no pueden flexionarse. En algunas modalidades, las lengüetas no móviles 608 y 662 son rígidas y no se flexionan al acoplar las lengüetas móviles 606, 660.

En algunas modalidades, una primera y segunda paredes laterales 603, 605 del dispositivo de soporte pueden dimensionarse para acomodar cualquier tamaño adecuado de sustrato, insertos, lengüetas (lengüetas de bloqueo, móviles y/o no móviles), o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, una primera pared lateral 603 puede medir aproximadamente 7,62 cm (3 pulgadas). En algunas modalidades, una segunda pared lateral 605 puede medir aproximadamente 2,54 cm (1 pulgada). En algunas modalidades, el sustrato 610 puede tener cualquier

dimensión adecuada. En algunas modalidades, el sustrato 610 puede medir aproximadamente 75 milímetros (mm) por 25 mm. En algunas modalidades, el sustrato 610 puede medir aproximadamente 75 milímetros (mm) por 50 mm. En algunas modalidades, el sustrato 610 puede medir aproximadamente 48 milímetros (mm) por 28 mm. En algunas modalidades, el sustrato 610 puede medir aproximadamente 46 milímetros (mm) por 27 mm. En algunas modalidades, el sustrato 610 es un portaobjetos de vidrio.

Con referencia ahora a las Figuras 7A, 7B, 7C y 7D, se muestran vistas inferiores de una superficie inferior 715 de un dispositivo de soporte ilustrativo 700 en una posición cerrada. En una modalidad ilustrativa, el dispositivo de soporte 700 incluye un inserto 772 que incluye una junta 780 y una abertura de junta 783. El inserto 772 puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos al inserto 372 discutido anteriormente, con referencia a las Figuras 3A y 3B. Las Figuras 7A, 7B, 7C y 7D muestran varias posiciones ilustrativas del inserto 772 y la junta 780 cuando se cargan sobre el dispositivo de soporte 700. Por ejemplo, las Figuras 7A, 7B y 7C muestran el inserto 772 posicionado sobre y alineado con una segunda región de muestra 764b. La Figura 7A muestra el inserto 772 que tiene la junta 780 posicionada sobre un borde 796 de la segunda región de muestra 764b. La Figura 7B muestra el inserto 772 que tiene la junta 780 posicionada sobre una porción inferior ligeramente descentrada de la segunda región de muestra 764b. La Figura 7C muestra el inserto 772 que tiene la junta 780 posicionada sobre una porción lateral ligeramente descentrada de la segunda región de muestra 764b. La Figura 7D muestra el inserto 772 que tiene la junta 780 posicionada sobre una porción lateral ligeramente descentrada de la primera región de muestra 764a. Al girar el inserto 772 en el sentido de las manecillas del reloj o en el sentido contrario a las manecillas del reloj antes de insertarlo en el dispositivo de soporte 700, puede controlarse la posición de la abertura de la junta 783.

En algunas modalidades, la junta 780 puede posicionarse en cualquier dirección y/o posición adecuada sobre la superficie del sustrato 710 de manera que su abertura de junta 783 pueda proporcionar acceso a cualquier porción de la superficie del sustrato 710. En algunas modalidades, el área de abertura de junta 783 se solapa con al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %) de un área de una región de muestra. En algunas modalidades, la abertura de junta 783 se posiciona aproximadamente 4 milímetros (mm) a aproximadamente 12 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente 4 mm a 5 mm, 5 mm a 6 mm, 6 mm a 7 mm, 7 mm a 8 mm, 8 mm a 9 mm, 9 mm a 10 mm, 10 mm a 11 mm, 11 mm a 12 mm o más) lejos de un borde de la primera pared lateral 703. En algunas modalidades, la abertura de junta 783 se posiciona aproximadamente de 6 mm a aproximadamente 40 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente de 6 mm a 10 mm, de 10 mm a 15 mm, de 15 mm a 20 mm, de 20 mm a 25 mm, de 25 mm a 30 mm, de 30 mm a 35 mm, de 35 mm a 40 mm o más) lejos de un borde de la primera pared lateral 705.

En algunas modalidades, la junta 780 y la abertura de junta 783 pueden tener cualquier forma o dimensiones adecuadas para acomodar cualquier número adecuado de muestras, cualquier área adecuada de una región de muestra sobre la superficie del sustrato, cualquier porción de la superficie del sustrato 710, o cualquiera de sus combinaciones. La abertura de la junta 783 es de forma cuadrada y tiene una longitud lateral s_1 , el sustrato 710 es de forma rectangular y tiene una longitud lateral x , y el dispositivo de soporte 700 es de forma rectangular y tiene una longitud lateral x' . En algunas modalidades, la longitud lateral s_1 es de aproximadamente 8 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 6 mm a 7 mm, 7 mm a 8 mm, 8 mm a 9 mm o 9 mm a 10 mm de largo). En algunas modalidades, la abertura de junta 783 tiene un área de aproximadamente 64 mm² (por ejemplo, aproximadamente 35 mm² a 50 mm², aproximadamente 50 mm² a 60 mm², aproximadamente 60 mm² a 70 mm², aproximadamente 70 mm² a 80 mm², aproximadamente 80 mm² a 90 mm², o aproximadamente 90 mm² a 100 mm²). En algunas modalidades, la longitud lateral x es de aproximadamente 76 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 70 mm a 71 mm, 71 mm a 72 mm, 72 mm a 73 mm, 73 mm a 74 mm, 74 mm a 75 mm, 75 mm a 76 mm, 76 mm a 77 mm, 77 mm a 78 mm, 78 mm a 79 mm a 79 mm a 80 mm de largo). En algunas modalidades, la longitud lateral x es de aproximadamente 80 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 75 mm a 76 mm, 76 mm a 77 mm, 77 mm a 78 mm, 78 mm a 79 mm, 79 mm a 80 mm, 80 mm a 81 mm, 81 mm a 82 mm, 82 mm a 83 mm, 83 mm a 84 mm a 84 mm a 85 mm de largo). En algunas modalidades, la longitud lateral s_1 es aproximadamente 10 % de la longitud lateral x (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 11 %, 11 % a 12 %, 12 % a 13 %, 13 % a 14 %, o 14 % a 15 %). En algunas modalidades, la longitud lateral s_1 es aproximadamente 10 % de la longitud lateral x' (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 11 %, 11 % a 12 %, 12 % a 13 %, 13 % a 14 %, o 14 % a 15 %).

Con referencia ahora a las Figuras 8A, 8B, 8C y 8D, se muestran vistas inferiores de una superficie inferior 815 de un dispositivo de soporte ilustrativo 800 en una posición cerrada. En una modalidad ilustrativa, el dispositivo de soporte 800 incluye un inserto 873 que incluye una junta 780 y una abertura de junta 883. El inserto 873 puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos a los insertos 473 discutidos anteriormente, con referencia a las Figuras 4A y 4B. Las Figuras 8A, 8B, 8C y 8D muestran varias posiciones ilustrativas del inserto 873 y la junta 880 cuando se cargan sobre el dispositivo de soporte 800. Por ejemplo, las Figuras 8A, 8B y 8C muestran el inserto 873 posicionado sobre y alineado con una segunda región de muestra 864b. La Figura 8A muestra el inserto 873 que tiene la junta 880 posicionada sobre un borde 896 de la segunda región de muestra 864b. La Figura 8B muestra el inserto 873 que tiene la junta 880 posicionada sobre una porción inferior ligeramente descentrada de la segunda región de muestra 864b. La Figura 8C muestra el inserto 873 que tiene la junta 880

posicionada sobre una porción lateral ligeramente descentrada de la segunda región de muestra 864b. La Figura 8D muestra el inserto 873 que tiene la junta 880 posicionada sobre una porción lateral ligeramente descentrada de la primera región de muestra 864a. Al girar el inserto 873 en el sentido de las manecillas del reloj o en el sentido contrario a las manecillas del reloj antes de insertarlo en el dispositivo de soporte 700, puede controlarse la posición de la abertura de la junta 883.

En algunas modalidades, la junta 880 puede posicionarse en cualquier dirección y/o posición adecuada sobre la superficie del sustrato 810 de manera que su abertura de junta 883 pueda proporcionar acceso a cualquier porción de la superficie del sustrato 810. En algunas modalidades, el área de abertura de junta 883 se solapa con al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %) de un área de una región de muestra. En algunas modalidades, la abertura de junta 883 se posiciona aproximadamente de 3 mm a aproximadamente 12 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente de 3 mm a 4 mm, de 4 mm a 5 mm, de 5 mm a 6 mm, de 6 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm, de 8 mm a 9 mm, de 9 mm a 10 mm, de 10 mm a 11 mm, de 11 mm a 12 mm o más) lejos de un borde de la primera pared lateral 803. En algunas modalidades, la abertura de junta 883 se posiciona aproximadamente de 7 mm a aproximadamente 40 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente de 7 mm a 10 mm, de 10 mm a 15 mm, de 15 mm a 20 mm, de 20 mm a 25 mm, de 25 mm a 30 mm, de 30 mm a 35 mm, de 35 mm a 40 mm o más) lejos de un borde de la primera pared lateral 805.

En algunas modalidades, la junta 880 y la abertura de junta 883 pueden tener cualquier forma o dimensiones adecuadas para acomodar cualquier número adecuado de muestras, cualquier área adecuada de una región de muestra sobre la superficie del sustrato, cualquier porción de la superficie del sustrato 810, o cualquiera de sus combinaciones. La abertura de la junta 883 es de forma cuadrada y tiene una longitud lateral s_2 , el sustrato 810 es de forma rectangular y tiene una longitud lateral x , y el dispositivo de soporte 800 es de forma rectangular y tiene una longitud lateral x' . En algunas modalidades, la longitud lateral s_2 es de aproximadamente 14 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 11 mm a 12 mm, 12 mm a 13 mm, 13 mm a 14 mm, 14 mm a 15 mm, 15 mm a 16 mm, 16 mm a 17 mm o 17 mm a 18 mm de largo). En algunas modalidades, la abertura de junta 883 tiene un área de aproximadamente 196 mm² (por ejemplo, aproximadamente 190 mm² a 200 mm², aproximadamente 200 mm² a 225 mm², aproximadamente 225 mm² a 250 mm², aproximadamente 250 mm² a 275 mm², aproximadamente 275 mm² a 300 mm², o aproximadamente 300 mm² a 325 mm²). En algunas modalidades, la longitud lateral x es de aproximadamente 76 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 70 mm a 71 mm, 71 mm a 72 mm, 72 mm a 73 mm, 73 mm a 74 mm, 74 mm a 75 mm, 75 mm a 76 mm, 76 mm a 77 mm, 77 mm a 78 mm, 78 mm a 79 mm a 79 mm a 80 mm de largo). En algunas modalidades, la longitud lateral x' es de aproximadamente 80 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 75 mm a 76 mm, 76 mm a 77 mm, 77 mm a 78 mm, 78 mm a 79 mm, 79 mm a 80 mm, 80 mm a 81 mm, 81 mm a 82 mm, 82 mm a 83 mm, 83 mm a 84 mm a 84 mm a 85 mm de largo). En algunas modalidades, la longitud lateral s_2 es aproximadamente 18 % de la longitud lateral x (por ejemplo, al menos aproximadamente 16 % a 17 %, 17 % a 18 %, 18 % a 19 %, 19 % a 20 %, 20 % a 21 %, o 21 % a 22 %). En algunas modalidades, la longitud lateral s_2 es aproximadamente 16 % de la longitud lateral x' (por ejemplo, al menos aproximadamente 14 % a 15 %, 15 % a 16 %, 16 % a 17 %, 17 % a 18 %, 18 % a 19 %, o 19 % a 20 %).

Con referencia ahora a las Figuras 9A, 9B, 9C y 9D, se muestran vistas inferiores de una superficie inferior 915 de un dispositivo de soporte ilustrativo 900 en una posición cerrada. En una modalidad ilustrativa, el dispositivo de soporte 900 incluye un inserto deslizable 977 que incluye una junta 980 y una abertura de junta 983. El inserto deslizable 977 puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos a los insertos 577 discutidos anteriormente, con referencia a las Figuras 5A y 5B. Las Figuras 9A, 9B, 9C y 9D muestran varias posiciones de ejemplo del inserto deslizable 977 y la junta 980 cuando se cargan sobre el dispositivo de soporte 900. Por ejemplo, el inserto deslizable 977 se muestra posicionado sobre la primera y segunda regiones de muestra 964a, 964b y entre la primera y segunda regiones de muestra 964a, 964b. La Figura 9A muestra el inserto deslizable 977 que tiene la junta 980 posicionada sobre un área entre la primera y segunda regiones de muestra 964a, 964b. Se muestra que una porción de un borde de la junta 980 se solapa con un borde 996 de la primera región de muestra 964a. La brida 986 está en contacto con la cavidad 988 y se muestra en una primera configuración (por ejemplo, se desliza al lado derecho 998 del inserto deslizable 977). La Figura 9B muestra el inserto deslizable 977 que tiene la junta 980 posicionada sobre una porción de la segunda región de muestra 964b. La brida 986 está en contacto con la cavidad 988 y se muestra en una segunda configuración (por ejemplo, se desliza al lado izquierdo 999 del inserto deslizable 977). El inserto deslizable 977 no requiere girarse para cambiar de una primera configuración (por ejemplo, deslizarse al lado derecho 998 del inserto deslizable 977) a una segunda configuración (por ejemplo, deslizarse al lado izquierdo 999 del inserto deslizable 977) ya que la brida 986 puede deslizarse a lo largo de la cavidad 988 para ajustar una posición de la junta 980. La Figura 9C muestra el inserto deslizable 977 que tiene la junta 980 posicionada sobre una porción de la segunda región de muestra 964b. La brida 986 está en contacto con la cavidad 988 y se muestra en una segunda configuración (por ejemplo, se desliza al lado derecho 998 del inserto deslizable 977). La Figura muestra el inserto deslizable 977 que tiene la junta 980 posicionada sobre una porción de la primera región de muestra 964a. La brida 986 está en contacto con la cavidad 988 y se muestra en una segunda configuración (por ejemplo, se desliza al lado derecho 998 del inserto deslizable 977). La posición del inserto deslizable 977 puede ajustarse al retirar el inserto deslizable 977 del dispositivo de soporte 900 y volver a insertarlo en una ubicación preferida (por ejemplo, sobre una primera o segunda región de muestra 964a, 964b).

En algunas modalidades, la junta 980 puede posicionarse en cualquier dirección y/o posición adecuada sobre la superficie del sustrato 910 de manera que su abertura de junta 983 pueda proporcionar acceso a cualquier porción de la superficie del sustrato 910. En algunas modalidades, el área de abertura de junta 983 se solapa con al menos aproximadamente 10 % a aproximadamente 100 % (por ejemplo, al menos aproximadamente 10 % a 20 %, 20 % a 30 %, 30 % a 40 %, 40 % a 50 %, 50 % a 60 %, 60 % a 70 %, 70 % a 80 %, 80 % a 90 %, 90 % a 100 %) de un área de una región de muestra. En algunas modalidades, la abertura de junta 983 se posiciona aproximadamente de 4 mm a aproximadamente 12 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente de 4 mm a 5 mm, de 5 mm a 6 mm, de 6 mm a 7 mm, de 7 mm a 8 mm, de 8 mm a 9 mm, de 9 mm a 10 mm, de 10 mm a 11 mm, de 11 mm a 12 mm o más) lejos de un borde de la primera pared lateral 903. En algunas modalidades, la abertura de junta 983 se posiciona aproximadamente de 7 mm a aproximadamente 40 mm (por ejemplo, al menos aproximadamente de 7 mm a 10 mm, de 10 mm a 15 mm, de 15 mm a 20 mm, de 20 mm a 25 mm, de 25 mm a 30 mm, de 30 mm a 35 mm, de 35 mm a 40 mm o más) lejos de un borde de la primera pared lateral 905.

En algunas modalidades, la junta 980 puede posicionarse en cualquier dirección y/o posición adecuada sobre la superficie del sustrato 710 de manera que su abertura de junta 983 pueda proporcionar acceso a cualquier porción de la superficie del sustrato 910. La abertura de la junta 983 es de forma cuadrada y tiene una longitud lateral s_3 , el sustrato 910 es de forma rectangular y tiene una longitud lateral x , y el dispositivo de soporte 900 es de forma rectangular y tiene una longitud lateral x' . En algunas modalidades, la longitud lateral s_3 es de aproximadamente 8 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 6 mm a 7 mm, 7 mm a 8 mm, 8 mm a 9 mm o 9 mm a 10 mm de largo). En algunas modalidades, la abertura de junta 983 tiene un área de aproximadamente 64 mm² (por ejemplo, aproximadamente 35 mm² a 50 mm², aproximadamente 50 mm² a 60 mm², aproximadamente 60 mm² a 70 mm², aproximadamente 70 mm² a 80 mm², aproximadamente 80 mm² a 90 mm², o aproximadamente 90 mm² a 100 mm²). En algunas modalidades, la longitud lateral x es de aproximadamente 76 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 70 mm a 71 mm, 71 mm a 72 mm, 72 mm a 73 mm, 73 mm a 74 mm, 74 mm a 75 mm, 75 mm a 76 mm, 76 mm a 77 mm, 77 mm a 78 mm, 78 mm a 79 mm a 79 mm a 80 mm de largo). En algunas modalidades, la longitud lateral x es de aproximadamente 80 mm de largo (por ejemplo, al menos aproximadamente 75 mm a 76 mm, 76 mm a 77 mm, 77 mm a 78 mm, 78 mm a 79 mm, 79 mm a 80 mm, 80 mm a 81 mm, 81 mm a 82 mm, 82 mm a 83 mm, 83 mm a 84 mm a 84 mm a 85 mm de largo). En algunas modalidades, la longitud lateral s_3 es aproximadamente 10 % de la longitud lateral x (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 11 %, 11 % a 12 %, 12 % a 13 %, 13 % a 14 %, o 14 % a 15 %). En algunas modalidades, la longitud lateral s_3 es aproximadamente 10 % de la longitud lateral x' (por ejemplo, al menos aproximadamente 5 % a 10 %, 10 % a 11 %, 11 % a 12 %, 12 % a 13 %, 13 % a 14 %, o 14 % a 15 %).

En un aspecto, la presente descripción incluye un método para usar los dispositivos de soporte o soportes de sustrato descritos en la presente descripción. Los métodos de ejemplo para usar los dispositivos de soporte y los soportes de sustrato se muestran en las Figuras 12A y 12B. En algunas modalidades, el método incluye montar un sustrato sobre una base de un soporte de sustrato de un dispositivo de soporte. En algunas modalidades, los métodos incluyen posicionar uno o más insertos extraíbles del soporte del sustrato sobre una superficie del sustrato. Por ejemplo, un usuario puede colocar una muestra sobre una primera superficie del sustrato y puede entrar en contacto con una segunda superficie del sustrato sobre la base del soporte del sustrato. Uno o más insertos extraíbles pueden posicionarse en la primera superficie del sustrato (por ejemplo, alrededor de la muestra) para proporcionar un sello hermético a los líquidos y/o hermético al vapor alrededor de una región de muestra que contiene una muestra. En algunas modalidades, los métodos incluyen insertar al menos una porción de cada inserto extraíble en una abertura definida por la cubierta del soporte del sustrato. En algunas modalidades, el método incluye colocar una cubierta del soporte del sustrato sobre el uno o más insertos extraíbles y sobre la base que recibe el sustrato antes de acoplar la cubierta con la base. En algunas modalidades, los métodos incluyen acoplar la cubierta con la base para asegurar el sustrato y el uno o más insertos extraíbles.

En algunas modalidades, los métodos incluyen ajustar o deslizar la proyección dentro de la abertura cuando la base no se acopla con la cubierta. Por ejemplo, un usuario puede ajustar o deslizar la proyección dentro de la abertura para reposicionar la junta y crear un sello (por ejemplo, un sello hermético a los líquidos y/o hermético al vapor) en una ubicación diferente en el sustrato (por ejemplo, una región de muestra diferente).

En algunas modalidades, los métodos incluyen usar un inserto deslizable (por ejemplo, el inserto deslizable 577 mostrado en las Figuras 5A y 5B) y acoplar una brida del inserto deslizable con una segunda cavidad del inserto deslizable. En algunas modalidades, los métodos incluyen ajustar o deslizar una brida del inserto deslizable dentro de la segunda cavidad del inserto deslizable. Por ejemplo, el usuario puede reposicionar adicionalmente la junta deslizando o ajustando la brida del inserto deslizable dentro de la segunda cavidad sin tener que deslizar o ajustar todo el inserto (por ejemplo, ajustando o deslizando la proyección del inserto dentro de la abertura de la cubierta). En algunas modalidades, el inserto deslizable puede proporcionar la ventaja de reajustar la junta del inserto deslizable en intervalos más pequeños que los proporcionados al ajustar o deslizar todo el inserto. En algunas modalidades, los métodos incluyen acoplar al menos una porción de cada inserto extraíble con una primera cavidad y las paredes de la cavidad de la cubierta. En algunas modalidades, los métodos incluyen ajustar o deslizar la proyección del inserto dentro de la abertura de la cubierta cuando la base no se acopla con la cubierta.

Un dispositivo de soporte puede ser sustancialmente similar en construcción y función en varios aspectos a los dispositivos de soporte 100, 600, 700, 800 y 900 discutidos anteriormente, pero puede incluir uno o más elementos alternativos de los soportes de sustrato 101, 201 y 601 y/o puede incluir uno o más insertos alternativos en lugar de los insertos 172, 173, 372, 473, 577, 672, 772, 873, 977 y 11102. Por ejemplo, en algunas modalidades, los elementos alternativos incluyen una lengüeta móvil alternativa en lugar de lengüetas móviles 106, 160, 206, 260, 606 y 660 y/o una lengüeta no móvil alternativa en lugar de lengüetas no móviles 108, 162, 206, 262, 608 y 662.

En algunas modalidades, el soporte de sustrato puede tener uno o más elementos que permiten que el soporte de sustrato se coloque en un estado desbloqueado donde la cubierta descansa sobre la base de manera que las porciones acoplables y encajables de la cubierta y la base se separan por una distancia de separación. Por ejemplo, una o más lengüetas móviles de la cubierta pueden disponerse (por ejemplo, dejarse reposar) en una o más lengüetas no móviles correspondientes de la base cuando el soporte del sustrato está en el estado desbloqueado. Tal configuración de estado desbloqueado puede permitir a un usuario manipular la posición de un inserto dentro de la abertura de cubierta mientras que la cubierta se posiciona sobre la base sin entrar en contacto con el sustrato. Por lo tanto, el estado desbloqueado permite ventajosamente a un usuario verificar visualmente que el inserto se ha posicionado en la ubicación deseada sobre el sustrato, mientras que también minimiza el riesgo de causar un posible daño a una muestra biológica en el sustrato.

En algunas modalidades, el inserto puede tener uno o más elementos que permiten que el inserto se acople con la abertura de cubierta. Por ejemplo, el inserto puede incluir una o más lengüetas del inserto que pueden acoplarse al menos a una de las paredes laterales internas de la abertura de la cubierta. En algunas modalidades, el inserto puede tener uno o más elementos que permiten que porciones del inserto (por ejemplo, la junta del inserto) se deslicen dentro de la abertura del inserto. Por ejemplo, el inserto puede incluir una lengüeta de sujeción configurada para acoplarse con la junta para ayudar a asegurar la junta durante su traslación (por ejemplo, deslizamiento). Tales configuraciones deslizables del inserto pueden permitir a un usuario manipular la posición del inserto dentro de la abertura de cubierta y manipular además la posición de la junta dentro del inserto, lo que proporciona al usuario la capacidad de posicionar la junta sobre cualquier ubicación deseada del sustrato. En algunas modalidades, el inserto puede moverse dentro de la abertura de cubierta en una dirección a lo largo de un primer eje, y la junta dentro del inserto puede moverse en una dirección a lo largo de un segundo eje que es generalmente ortogonal al primer eje, lo que da al usuario la capacidad de posicionar la junta sobre una ubicación deseada del sustrato a lo largo de dos ejes diferentes.

Las Figuras 14-19E ilustran un ejemplo de dispositivos de soporte 14000 y 15000 que incluyen ejemplos de soportes de sustrato 14001, 17001, 18001 y 19001 e insertos extraíbles 14108, 16108 y 19108. En general, cualquiera de los dispositivos de soporte puede comprender un soporte de sustrato descrito en la presente descripción. Con referencia particularmente a la Figura 14, se muestra el dispositivo de soporte 14000 que incluye un soporte de sustrato 14001 y un sustrato 14114. En algunas modalidades, el soporte de sustrato 14001 incluye una base 14110 y una cubierta 14112. En algunas modalidades, la base 14110 se configura para recibir un sustrato 14114. En algunas modalidades, la cubierta 14112 se configura para acoplarse de manera que entre en contacto con la base 14110 y define además una abertura 14116. La cubierta 14112 puede acoplarse de manera acoplable con la base 14110 porque la cubierta 14112 y la base 14110 se conforman y dimensionan como partes de acoplamiento que se configuran para acoplarse entre sí. En algunas modalidades, el soporte de sustrato 14001 incluye un inserto extraíble 14108 que se muestra insertado dentro de la abertura 14116 en la Figura 14. En algunas modalidades, la abertura 14116 está formada por un par de primeras paredes laterales internas 14120a y un par de segundas paredes laterales internas 14120b. En algunas modalidades, el inserto extraíble 14108 se configura para moverse (por ejemplo, trasladarse) dentro de la abertura 14116 a lo largo de un eje longitudinal (es decir, el eje y) definido por la segunda pared lateral interna 14120b cuando la base 14110 no se acopla con la cubierta 14112. En algunas modalidades, una superficie de la cubierta 14112 incluye una o más marcas o elementos (por ejemplo, para proporcionar orientación para la traslación del inserto extraíble con respecto a un sustrato o una muestra sobre el sustrato) (no se muestra). Por ejemplo, la superficie de la cubierta 14112 puede marcarse con una rejilla de líneas (por ejemplo, para proporcionar una referencia para una distancia que el inserto extraíble se ha trasladado y/o para una posición del inserto extraíble). En algunas modalidades, tales marcas o elementos pueden fabricarse mediante el uso de técnicas que incluyen, pero no se limitan a, impresión, grabado y/o moldeado en la superficie de la cubierta 14112 o cualquier otra parte adecuada del soporte del sustrato (por ejemplo, la base 14110).

En algunas modalidades, el soporte de sustrato 14001 incluye un primer inserto extraíble y un segundo inserto extraíble (ver, por ejemplo, las Figuras 1A-1B). En algunas modalidades, el primer inserto extraíble define una primera abertura del inserto que tiene un área que es mayor que un área de una segunda abertura del inserto definida por el segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, la primera abertura del inserto tiene un área que es aproximadamente igual a un área de la segunda abertura del inserto. En algunas modalidades, el soporte del sustrato incluye tres o más insertos extraíbles.

En algunas modalidades, el inserto extraíble 14108 incluye un inserto de junta 14190 que se configura para acoplarse (por ejemplo, acoplarse de manera deslizante) con la proyección 14124. En algunas modalidades, el inserto de junta 14190 se acopla reversiblemente con la proyección 14124. El inserto de junta 14190 incluye una junta 14118. En algunas modalidades, la junta 14118 se sobremoldea con el inserto extraíble 14108 o un

componente de este (por ejemplo, con el inserto de junta 14190) de manera que la junta 14118 se acopla con el inserto extraíble 14108 o un componente de este (por ejemplo, con el inserto de junta 14190). En algunas modalidades, la junta 14118 se une de manera fija (por ejemplo, por medios o accesorios mecánicos) con el inserto de junta 14190. En algunas modalidades, la junta 14118 se une reversiblemente (por ejemplo, se acopla de manera deslizable) con el inserto de junta 14190. En algunas modalidades, el inserto extraíble 14108 y la junta 14118 se dimensionan y conforman para acomodar cualquier muestra adecuada, porción de un sustrato, región de muestra sobre un sustrato, uno o más insertos vecinos, o sus combinaciones.

La Figura 15 es una vista en sección transversal de un dispositivo de soporte ilustrativo 15000 (que es similar al dispositivo de soporte ilustrativo 14000 pero muestra el posicionamiento alternativo de un inserto extraíble). En algunas modalidades, el inserto extraíble 15108 se configura para recibirse dentro de la abertura de la cubierta 15112. En algunas modalidades, el inserto extraíble 15108 incluye una proyección 15124 que se acopla de manera liberable a un inserto de junta 15190. En algunas modalidades, el inserto extraíble 15108 incluye además al menos una primera lengüeta del inserto 15126a y una segunda lengüeta del inserto 15126b que se extiende desde lados opuestos del inserto extraíble. En algunas modalidades, cada lengüeta del inserto 15126a y 15126b se extiende la superficie 15122 del inserto extraíble 15108 a lo largo de una misma dirección plana. En algunas modalidades, cada lengüeta de inserto 15126a y 15126b se configura para acoplarse con al menos una de las paredes laterales internas 15120 que forman la abertura de la cubierta 15112 de manera que la superficie 15122 del inserto extraíble 15108 quede sustancialmente al ras o paralela con la cara 15128 de la cubierta 15112. Como se muestra en la Figura 15, las paredes laterales internas 15120 (por ejemplo, la primera pared lateral interna 15120a y la segunda pared lateral interna 15120b) de la cubierta 15112 pueden inclinarse, y la primera y segunda lengüetas de inserto 15126a y 15126b pueden incluir una superficie inclinada 15130. En algunas modalidades, las superficies inclinadas 15130 se configuran para acoplarse con las paredes laterales internas inclinadas 15120 de la cubierta 15112. En algunas modalidades, la superficie inclinada 15130 se define por un ángulo que es complementario a un ángulo de la pared lateral interna inclinada 15120 de la cubierta 15112, que facilita el acoplamiento de ambas superficies. Como se usa en la presente descripción, "un ángulo que es complementario a otro ángulo" y el término "ángulos complementarios" se refieren a uno o más ángulos que tienen una suma de aproximadamente 90 grados. En algunas modalidades, las superficies en ángulo de las paredes laterales internas 15120 de la cubierta 15112 y la superficie inclinada 15130 de las primera y segunda lengüetas de inserto 15126a y 15126b permiten que el inserto extraíble 15108 se encaje a presión dentro de la abertura de la cubierta 15112.

Como se muestra en la Figura 15, las paredes laterales internas 15120 de la cubierta 15112 pueden inclinarse en un ángulo 15132 definido con relación a un eje lateral (es decir, el eje x) definido por una superficie inferior 15134 del inserto extraíble 15108. En algunas modalidades, el ángulo 15132 varía de aproximadamente 1 grado a aproximadamente 80 grados (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 grado a 5 grados, 5 grados a 10 grados, 10 grados a 15 grados, 15 grados a 20 grados, 20 grados a 25 grados, 25 grados a 30 grados, 30 grados a 35 grados, 35 grados a 40 grados, 40 grados a 45 grados, 45 grados a 50 grados, 50 grados a 55 grados, 55 grados a 60 grados, 60 grados a 65 grados, 65 grados a 70 grados, 70 grados a 71 grados, 71 grados a 72 grados, 72 grados a 73 grados, 73 grados a 74 grados, 74 grados a 75 grados, 75 grados a 76 grados, 76 grados a 77 grados, 77 grados a 78 grados, 78 grados a 79 grados, 79 grados a 80 grados, 80 grados a 81 grados, 81 grados a 82 grados, 82 grados a 83 grados, 83 grados a 84 grados, 84 grados a 85 grados, 85 grados a 86 grados, 86 grados a 87 grados, 87 grados a 88 grados, o 88 grados a 89 grados). En algunas modalidades, el ángulo 15132 tiene un intervalo de aproximadamente 70 grados a aproximadamente 75 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15132 tiene un intervalo de aproximadamente 75 grados a aproximadamente 80 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15132 tiene un intervalo de aproximadamente 80 grados a aproximadamente 85 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15132 tiene un intervalo de aproximadamente 85 grados a aproximadamente 89 grados.

Además, la superficie inclinada 15130 de la primera y segunda lengüetas de inserto 15126a y 15126b puede inclinarse en un ángulo 15136 definido con relación al eje lateral (es decir, el eje x) y un eje longitudinal (es decir, el eje y). En algunas modalidades, el ángulo 15136 es complementario al ángulo 15132. En algunas modalidades, el ángulo 15136 tiene un intervalo de aproximadamente 1 grado a aproximadamente 45 grados (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 grado a 5 grados, 5 grados a 10 grados, 10 grados a 15 grados, 15 grados a 20 grados, 20 grados a 25 grados, 25 grados a 30 grados, 30 grados a 35 grados, 35 grados a 40 grados, 40 grados a 45 grados). En algunas modalidades, el ángulo 15136 tiene un intervalo de aproximadamente 1 grado a aproximadamente 5 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15136 tiene un intervalo de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 10 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15136 tiene un intervalo de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 15 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15136 tiene un intervalo de aproximadamente 5 grados a aproximadamente 20 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15136 tiene un intervalo de aproximadamente 15 grados a aproximadamente 20 grados. En algunas modalidades, el ángulo 15132 es complementario al ángulo 15136. En algunas modalidades, la suma de los ángulos 15132 y 15136 es de aproximadamente 90 grados.

Las Figuras 16A-16C muestran la perspectiva superior, la perspectiva inferior y las vistas expandidas de un inserto extraíble ilustrativo 16108, respectivamente. En algunas modalidades, el inserto extraíble 16108 incluye un inserto de junta 16190 y una proyección 16124.

En algunas modalidades, el inserto de junta 16190, que incluye la junta 16118, se configura para acoplarse (por ejemplo, acoplarse de manera deslizable) con la proyección 16124. Cuando el inserto de junta 16190 se acopla con la proyección 16124, el inserto de junta 16190 puede ser el componente más interior del inserto extraíble 16108. En algunas modalidades, la junta 16118 incluye una o más paredes de junta 16140 que se unen de manera fija al inserto de junta 16190 y definen además un perímetro de la junta 16118. En algunas modalidades, la junta 16118 incluye cuatro paredes de junta 16140. En algunas modalidades, el inserto de junta 16190 incluye una brida 16142 que es sustancialmente plana y se proyecta hacia fuera o de una manera aproximadamente perpendicular con relación al perímetro definido por las paredes de la junta 16140.

En algunas modalidades, la proyección 16124 tiene forma de U y tiene un par de brazos opuestos 16138. En algunas modalidades, la proyección 16124 incluye múltiples componentes. En algunas modalidades, la proyección 16124 incluye un bastidor 16194. En algunas modalidades, la proyección 16124 es un componente separado del bastidor 16194. En algunas modalidades, la proyección 16124 se acopla (por ejemplo, se acopla de manera fija o reversible) al bastidor 16194. La proyección 16124 puede ser sustancialmente plana y sobresale hacia fuera o de una manera aproximadamente perpendicular con relación a un perímetro definido por el bastidor 16194. En algunas modalidades, el bastidor 16194 incluye la primera, segunda y tercera lengüetas de inserto 16126a, 16126b, 16126c que permiten que el inserto extraíble 16108 se acople (por ejemplo, se encaje a presión) con la abertura de la cubierta, como se discutió anteriormente (consulte la Figura 15). En algunas modalidades, la proyección 16124 incluye un par de lengüetas de sujeción 16146 que se extienden hacia dentro desde los brazos 16138, hacia la abertura 16198, como se muestra en la Figura 16B. Además, una superficie inferior 16134 de la proyección 16124 y las paredes laterales internas 16196 del bastidor 16194 juntas pueden definir una cavidad 16144. La cavidad 16144 puede tener forma de U y puede configurarse para guiar las bridas 16142 del inserto de junta 16190 durante el ensamble del inserto de junta 16190 y, opcionalmente, durante la traslación en uso (por ejemplo, deslizamiento) dentro de la proyección 16124 para obtener el posicionamiento deseado sobre el sustrato.

En algunas modalidades, el inserto de junta 16190 se configura para trasladarse dentro de la cavidad 16144 de la proyección 16124. La brida 16142 del inserto de junta 16190 puede configurarse para recibirse por la cavidad 16144 de la proyección 16124, como se muestra en la Figura 16B. La brida 16142 puede ser ajustable o deslizable dentro de la cavidad 16144. En algunas modalidades, el par de lengüetas de sujeción 16146 se configuran para acoplarse con la brida 16142 cuando un usuario inserta y desliza la brida 16142 dentro y dentro de la cavidad 16144. Por lo tanto, el par de lengüetas de sujeción 16146 puede asegurar ventajosamente el inserto extraíble 16108 cuando un usuario ajusta la posición de la junta 16118 dentro de la proyección 16124.

En funcionamiento, un usuario puede ensamblar el inserto extraíble 16108 alineando el inserto de junta 16190 con los brazos 16138 de la proyección y posteriormente insertando y empujando el inserto de junta 16190 en la proyección 16124 en la dirección de la flecha 16148, como se muestra en la Figura 16C, de manera que la brida 16142 puede deslizarse libremente de manera lineal dentro de la cavidad 16144 de una manera sustancialmente sin fricción y se inserta completamente. En algunas modalidades, el inserto de junta 16190 y la proyección 16124 se componen de un material reductor de la fricción, tal como, por ejemplo, politetrafluoroetileno (PTFE) u otro material reductor de la fricción similar. En algunas modalidades, las superficies de contacto de la brida 16142 y la cavidad 16144 comprenden o se componen de un material reductor de la fricción, tal como, por ejemplo, politetrafluoroetileno (PTFE) u otro material reductor de la fricción similar. En algunas modalidades, las superficies de contacto de la brida 16142 y la cavidad 16144 comprenden o se componen de un material termoplástico de alta temperatura. Los materiales termoplásticos de alta temperatura ilustrativos incluyen, por ejemplo, PPSU (polifenilsulfona) y elastómeros de silicona.

Una vez que el inserto de junta 16190 se acopla de manera liberable con la proyección 16124, el usuario puede ajustar la posición del inserto de junta 16190 dentro de la proyección 16124 trasladando el inserto de junta 16190 dentro de la proyección 16124 a lo largo del eje lateral (es decir, el eje x) definido por la superficie inferior 16134 del inserto extraíble 16108, como se ilustra en la Figura 16B. Por lo tanto, en algunas modalidades, la dirección del movimiento de los componentes internos del inserto extraíble es generalmente ortogonal a la dirección del movimiento del inserto extraíble 16108 en la abertura de la cubierta del soporte del sustrato.

Las Figuras 17A y 17B muestran un soporte de sustrato ilustrativo 17001 en un estado desbloqueado donde la cubierta 17112 del soporte de sustrato 17001 puede descansar sobre la base 17110, sin el acoplamiento de un mecanismo de bloqueo, de manera que un espacio 17178 está presente entre las superficies de acoplamiento de la cubierta 17112 y la base 17110 para permitir a un usuario visualizar la posición de los componentes de cubierta del soporte de sustrato sobre el sustrato antes de que el usuario bloquee la cubierta 17112 sobre la base 17110. Por ejemplo, en algunas modalidades, las superficies de acoplamiento de la cubierta 17112 y la base 17110 están separadas por el espacio 17178 en el estado desbloqueado. El espacio 17178 puede dimensionarse de manera que la junta 17118 no entre en contacto con una superficie de un sustrato cuando el sustrato se carga en el soporte del sustrato 17001 en un estado desbloqueado. En algunas modalidades, el espacio 17178 se configura dimensionalmente para facilitar el ajuste móvil del inserto extraíble dentro de la abertura de la cubierta 17112 en el estado desbloqueado. En algunas modalidades, el espacio 17178 puede ser de aproximadamente 0,25 mm o más.

La base 17110 puede incluir opcionalmente dos guías 17160 que sobresalen de una pared lateral 17152. En algunas modalidades, cada guía 17160 se acopla a la pared lateral 17152 y tiene una forma de prisma sustancialmente rectangular que tiene caras laterales 17164. En algunas modalidades, las caras laterales 17164 de las guías 17160 se configuran para entrar en contacto con una superficie lateral 17162 de las lengüetas móviles 17154. En algunas modalidades, en el estado desbloqueado, al menos una porción de las caras laterales 17164 de las guías 17160 (por ejemplo, al menos aproximadamente 50 % del área superficial de cada cara lateral 17164) entra en contacto con la superficie lateral 17162 de las lengüetas móviles 17154. En algunas modalidades, en el estado bloqueado (consulte la Figura 18A), la totalidad del área superficial de las caras laterales 17164 de las guías 17160 puede entrar en contacto con la superficie lateral 17162 de las lengüetas móviles 17154. En algunas modalidades, en el estado bloqueado, la mayor parte del área superficial de las caras laterales 17164 de las guías 17160 (por ejemplo, aproximadamente 90 % o más del área superficial de cada cara lateral 17164) puede entrar en contacto con la superficie lateral 17162 de las lengüetas móviles 17154. En algunas modalidades, el acoplamiento de la cubierta 17112 y la base 17110 se guía por las guías 17160, proporcionando de esta manera a un usuario una manera eficiente de alinear visual y táctilmente ambos componentes para colocar el soporte del sustrato en un estado desbloqueado o un estado bloqueado.

En algunas modalidades, la base 17110 incluye lengüetas no móviles 17150 que se extienden desde dos paredes laterales opuestas 17152. En algunas modalidades, la base 17110 incluye tres lengüetas no móviles 17150 que se extienden desde dos paredes laterales opuestas 17152. En algunas modalidades, la cubierta 17112 incluye lengüetas móviles 17154 que se configuran para acoplarse con las lengüetas no móviles 17150 de la base 17110. En algunas modalidades, las lengüetas móviles 17154 incluyen una primera superficie de contacto 17156 que se configura para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente 17150 de la base 17110. En algunas modalidades, la primera superficie de contacto 17156 se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente 17150 de manera que la cubierta 17112 y la base 17110 se acoplan en un estado desbloqueado. En algunas modalidades, la primera superficie de contacto 17156 de la lengüeta móvil 17454 se configura para posicionarse y descansar sobre una superficie 17158 de la lengüeta no móvil correspondiente 17150 en el estado desbloqueado, como se muestra en la Figura 17B.

Como se muestra en la Figura 17B, las primeras superficies de contacto 17156 de las lengüetas móviles 17454 pueden incluir opcionalmente una superficie en ángulo, y las superficies 17158 de las lengüetas no móviles 17150 también pueden estar en ángulo opcionalmente. En algunas modalidades, las primeras superficies de contacto 17156 se inclinan en un ángulo 17202 definido con relación a un eje lateral (es decir, el eje x) que se define por una segunda superficie de contacto 17170 de la lengüeta móvil 17454 y con relación a un eje longitudinal (es decir, el eje y) que es ortogonal al eje lateral. En algunas modalidades, el ángulo 17202 varía de aproximadamente 1 grado a aproximadamente 80 grados (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 grado a 5 grados, 5 grados a 10 grados, 10 grados a 15 grados, 15 grados a 20 grados, 20 grados a 25 grados, 25 grados a 30 grados, 30 grados a 35 grados, 35 grados a 40 grados, 40 grados a 45 grados, 45 grados a 50 grados, 50 grados a 55 grados, 55 grados a 60 grados, 60 grados a 65 grados, 65 grados a 70 grados, 70 grados a 75 grados, o 75 grados a 80 grados).

En algunas modalidades, las superficies 17158 se inclinan en un ángulo 17200 definido con relación al eje longitudinal (es decir, el eje y) que es ortogonal al eje lateral (es decir, el eje x). En algunas modalidades, el ángulo 17200 varía de aproximadamente 1 grado a aproximadamente 80 grados (por ejemplo, al menos aproximadamente 1 grado a 5 grados, 5 grados a 10 grados, 10 grados a 15 grados, 15 grados a 20 grados, 20 grados a 25 grados, 25 grados a 30 grados, 30 grados a 35 grados, 35 grados a 40 grados, 40 grados a 45 grados, 45 grados a 50 grados, 50 grados a 55 grados, 55 grados a 60 grados, 60 grados a 65 grados, 65 grados a 70 grados, 70 grados a 75 grados, o 75 grados a 80 grados).

En algunas modalidades, las primeras superficies de contacto 17156 se configuran para acoplarse a las superficies 17158 y permitir que la cubierta 17112 permanezca alineada sobre la base 17110 (por ejemplo, de manera que los bordes periféricos de la cubierta 17112 estén al ras y/o sustancialmente alineados con los bordes periféricos de la base 17110) en el estado desbloqueado. En algunas modalidades, tener superficies en ángulo facilita el acoplamiento de las primeras superficies de contacto 17156 y las superficies 17158. Además, las superficies en ángulo pueden permitir que la cubierta 17112 se ajuste fácilmente (por ejemplo, se encaje a presión) sobre la base 17110 en el estado bloqueado de manera liberable ya que las primeras superficies de contacto se deslizan entre sí cuando se aplica una fuerza normal a la superficie de cubierta. En algunas modalidades, las lengüetas móviles 17154 incluyen una muesca 17166 que se define, al menos en parte, por las primeras superficies de contacto 17156. En algunas modalidades, la muesca 17166 tiene una forma de U sustancialmente rectangular que tiene un ancho que es aproximadamente igual o mayor que un ancho de la lengüeta no móvil 17150. En algunas modalidades, la lengüeta no móvil 17150 puede dimensionarse para ajustarse herméticamente dentro de la muesca 17166.

Las Figuras 18A y 18B muestran un soporte de sustrato ilustrativo 18001 en un estado bloqueado de manera liberable donde la cubierta 18112 del soporte de sustrato 18001 puede descansar sobre la base 18110, y un mecanismo de bloqueo se acopla de manera que no haya espacio presente entre las superficies de acoplamiento de la cubierta 18112 y la base 18110. Como se muestra, las superficies de acoplamiento de la cubierta 18112 y la base 18110 pueden estar en contacto directo en el estado bloqueado de manera liberable. Además, los bordes periféricos

de la cubierta 18112 pueden alinearse sustancialmente con los bordes periféricos de la base 18110 en el estado bloqueado de manera liberable en las Figuras 18A-B. En algunas modalidades, la junta 18118 puede configurarse para formar un sello hermético al vapor y/o un sello hermético al fluido entre la junta 18118 y el sustrato 18114 cuando el sustrato 18114 se asegura por el soporte del sustrato 18001, y la cubierta 18112 y la base 18110 están en el estado bloqueado de manera liberable.

En algunas modalidades, las lengüetas móviles 18154 incluyen una segunda superficie de contacto 18170 que se configura para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente 18150 de la base 18110 de manera que la cubierta 18112 y la base 18110 se acoplan en un estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, cada lengüeta móvil 18154 se configura para flexionarse para acoplarse con la lengüeta no móvil 18150 cuando la cubierta 18112 y la base 18110 están en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, cuando está en el estado bloqueado de manera liberable, la segunda superficie de contacto 18170 se acopla con una superficie 18186 de la lengüeta no móvil 18150, como se muestra en la Figura 18B. En algunas modalidades, la segunda superficie de contacto 18170 y la superficie 18186 son superficies planas.

En un aspecto, la presente descripción incluye un método para usar los dispositivos de soporte o soportes de sustrato descritos en la presente descripción. Las Figuras 19A-19E ilustran etapas ilustrativas para el ensamble del dispositivo de soporte 19000. En algunas modalidades, los métodos incluyen montar un sustrato 19114 sobre una base 19110 de un soporte de sustrato 19001 insertando el sustrato 19114 en una abertura de base 19172 en la dirección de la flecha 19174, como se muestra en la Figura 19A. En algunas modalidades, los métodos incluyen insertar el inserto extraíble 19108 en la abertura 19116 de la cubierta 19112. Por ejemplo, un usuario puede insertar el inserto extraíble 19108 en la abertura 19116 a través de un lado inferior de la cubierta 19112 en la dirección de la flecha 19176, como se muestra en la Figura 19B. En algunas modalidades, insertar el inserto extraíble 19108 en la abertura 19116 incluye acoplar al menos una de las lengüetas de inserto 19126 con al menos una de las paredes laterales internas 19120 de la abertura 19116 la cubierta 19112. En algunas modalidades, insertar el inserto extraíble 19108 en la abertura 19116 incluye ajustar a presión el inserto extraíble 19108 en la abertura 19116 de la cubierta 19112.

En algunas modalidades, los métodos incluyen colocar la cubierta 19112 sobre la base 19110 en la dirección de las flechas 19204 y alinear la cubierta 19112 y la base 19110 (por ejemplo, de manera que los bordes periféricos de la cubierta 19112 estén al ras y/o sustancialmente alineados con los bordes periféricos de la base 19110) al entrar en contacto con una superficie lateral 19162 de la lengüeta móvil 19154 con una cara lateral 19164 de cada guía 19160, como se muestra en la Figura 19C. En algunas modalidades, los métodos incluyen además acoplar la primera superficie de contacto 19156 de la lengüeta móvil 19154 con una superficie 19158 de la lengüeta no móvil 19150 de manera que la cubierta 19112 y la base 19110 se acoplan en el estado desbloqueado, como se muestra en la Figura 19D. En algunas modalidades, un espacio 19178 que separa la cubierta 19112 de la base 19110 en el estado desbloqueado puede permitir a un usuario ajustar una posición del inserto extraíble 19108 dentro de la abertura 19116 de la cubierta 19112 y ajustar una posición del inserto de junta 19190, que incluye la junta, dentro de la proyección 19124 sin entrar en contacto con una superficie del sustrato con una superficie de la junta. En algunas modalidades, el inserto extraíble 19108 se acopla de manera deslizable con la cubierta 19112 de manera que el inserto extraíble 19108 puede trasladarse a lo largo de las paredes laterales 19120 (como indica la flecha 19180). De manera similar, en algunas modalidades, la junta se acopla de manera deslizable con la proyección 19124 de manera que la junta puede trasladarse a lo largo de la cavidad (consulte la Figura 16B) de la proyección 19124 (como indican las marcas 19182).

En algunas modalidades, los acoplamientos deslizantes del inserto y la junta desmontables pueden permitir ventajosamente que un usuario ajuste las posiciones del inserto y/o la junta desmontables sin entrar en contacto con el sustrato, lo que puede evitar dañar potencialmente una muestra biológica que puede disponerse sobre la superficie del sustrato. En algunas modalidades, los métodos incluyen alinear el inserto extraíble con al menos una porción de una muestra biológica dispuesta sobre la superficie del sustrato. Por ejemplo, en algunas modalidades, alinear el inserto extraíble con al menos una porción de una muestra biológica incluye alinear los bordes internos de la junta con la periferia de una muestra biológica y/o con la periferia de un área de interés en el sustrato (por ejemplo, una región de muestra). En algunas modalidades, alinear el inserto extraíble con al menos una porción de una muestra biológica incluye posicionar el inserto extraíble de manera que las paredes de la junta rodeen la muestra biológica o una porción de esta, por ejemplo, cuando el soporte del sustrato está en un estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, la región de muestra puede marcarse con marcas codificadas que proporcionan un marcador visual para identificar la ubicación de la muestra en el sustrato (por ejemplo, véase marcas codificadas 19182 de la Figura 19B).

En algunas modalidades, los métodos incluyen aplicar una fuerza en la dirección de las flechas 19184 para ajustar a presión la cubierta 19112 sobre la base 19110 y colocar el soporte de sustrato 19001 en un estado bloqueado de manera liberable, como se muestra en la Figura 19E. En algunas modalidades, el soporte de sustrato se coloca en un estado bloqueado de manera liberable acoplando la segunda superficie de contacto 19170 de la lengüeta móvil con una superficie 19186 de la lengüeta no móvil 19150 (consulte la Figura 19C) de manera que la cubierta 19112 y la base 19110 se acoplan en el estado bloqueado de manera liberable. En algunas modalidades, para desacoplar la segunda superficie de contacto 19170 de la superficie 19186 y cambiar el soporte del sustrato de un estado

bloqueado de manera liberable a un estado desbloqueado, un usuario puede flexionar y levantar la lengüeta móvil 19154 lejos de una pared lateral 19152 de la base 19110 (como indica la flecha 19188) mientras ejerce simultáneamente una fuerza sobre la lengüeta no móvil 19150, en una dirección opuesta, por ejemplo, hacia la pared lateral 19152 (como indica la flecha 19190).

En la presente descripción, se describe, en ciertas modalidades, un kit que incluye cualquiera de los dispositivos de sustrato de la descripción, que incluyen además un soporte del sustrato y uno o más insertos, y un sustrato. En algunas modalidades, el kit incluye cualquiera de los soportes de sustrato descritos en la presente descripción, cualquiera de los insertos descritos en la presente descripción y un sustrato. En algunas modalidades, el kit incluye cualquiera de los soportes de sustrato descritos en la presente descripción y uno o más insertos descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el kit incluye un primer inserto extraíble y un segundo inserto extraíble (ver, por ejemplo, las Figuras 1A-1B, Figuras 16A-16C). En algunas modalidades, el primer inserto extraíble define una primera abertura del inserto que tiene un área que es mayor que un área de una segunda abertura del inserto definida por el segundo inserto extraíble. En algunas modalidades, la primera abertura del inserto tiene un área que es aproximadamente igual a un área de la segunda abertura del inserto. Por lo tanto, en algunas modalidades, los kits de la descripción permiten a un usuario sellar una o más muestras dispuestas sobre un sustrato y que tienen tamaños variables. En algunas modalidades, el kit incluye tres o más insertos extraíbles.

En algunas modalidades, los métodos incluyen usar los dispositivos de soporte o los soportes de sustrato descritos en la presente descripción para realizar un ensayo biológico en una muestra. En algunas modalidades, la muestra es una muestra de tejido. En algunas modalidades, la muestra es una sección de tejido. En algunas modalidades, la sección de tejido se monta sobre un sustrato, por ejemplo, un portaobjetos. En algunas modalidades, la muestra es un tejido congelado fresco o un tejido incrustado en parafina fijado en formol (FFPE). En algunas modalidades, los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción se usan para soportar sustratos que pueden incluir una muestra biológica (por ejemplo, un tejido congelado o un tejido fijo incrustado en formalina y parafina (FFPE)). En algunas modalidades, los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción pueden ayudar a un usuario durante varias etapas de un ensayo. Por ejemplo, en algunas modalidades, varias etapas de un ensayo pueden incluir la tinción de un tejido biológico (por ejemplo, tinción con hematoxilina y/o eosina, tinción con anticuerpos, etc.), la obtención de imágenes de una muestra (por ejemplo, imágenes de microscopía tales como imágenes de microscopía de alta resolución), la desreticulación de una muestra, la destinción de una muestra, la etapa de lavado de un ensayo, la digestión de una muestra o cualquiera de sus combinaciones. En algunas modalidades, los dispositivos de soporte o soportes de sustrato descritos en la presente descripción pueden usarse para ensayos de hibridación in situ. En algunas modalidades, los dispositivos de soporte o soportes de sustrato descritos en la presente descripción pueden usarse para una extracción de un analito (por ejemplo, un ácido nucleico o una proteína). Por ejemplo, los insertos de los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción pueden ajustarse y/o deslizarse para acomodar una o más muestras biológicas durante estas diversas etapas de un ensayo.

En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente descripción incluyen incubar una muestra dispuesta en una región de muestra de cualquiera de los sustratos descritos en la presente descripción con una o más soluciones de reactivo de ensayo. En algunas modalidades, el método incluye montar el sustrato en cualquiera de los dispositivos de soporte descritos en la presente descripción. En algunas modalidades, el método incluye además posicionar el sustrato y el dispositivo de soporte en un aparato de calentamiento (por ejemplo, una placa de calor de laboratorio). En algunas modalidades, el método incluye además activar el aparato de calentamiento para transferir calor a la muestra (por ejemplo, a través de la segunda superficie del sustrato que se expone a través de la abertura del soporte del sustrato).

En algunas modalidades, los métodos pueden incluir usar cualquiera de los insertos descritos en la presente descripción con un dispositivo de soporte. Por ejemplo, los métodos pueden incluir insertar uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o cuatro) insertos en una base del dispositivo de soporte cargado con un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio) de manera que la junta entre en contacto con una superficie del sustrato y cree un sello (por ejemplo, un sello hermético al vapor, un sello hermético a los líquidos y/o un sello hermético al aire). Además, los métodos pueden incluir bloquear la posición de un inserto insertado (por ejemplo, insertado en una base de un dispositivo de soporte) colocando una cubierta sobre el inserto insertado para cerrar el dispositivo de soporte y acoplando la una o más lengüetas de bloqueo para bloquear el dispositivo de soporte (por ejemplo, asegurar la cubierta a la base). En algunas modalidades, los métodos pueden incluir ajustar la posición de una abertura del inserto, abertura de junta o puerto deslizando una proyección de un inserto en un riel guía de una cavidad y bloqueando la posición del inserto cerrando y bloqueando el dispositivo de soporte (por ejemplo, cambiando de una posición abierta a una posición cerrada y bloqueada del dispositivo de soporte). En algunas modalidades, los métodos pueden incluir ajustar la posición de una abertura del inserto, abertura de junta, o puerto deslizando una brida de un inserto deslizable sobre una cavidad de un bastidor del inserto deslizable y bloquear la posición del inserto deslizable cerrando y bloqueando el dispositivo de soporte (por ejemplo, cambiando de una posición abierta a una posición cerrada y bloqueada del dispositivo de soporte).

La Figura 10 muestra un flujo de trabajo ilustrativo para procesar tejidos congelados frescos y un flujo de trabajo ilustrativo para procesar tejidos FFPE mediante el uso de un dispositivo de soporte descrito en la presente descripción. En algunas modalidades, el proceso de tejido frescos congelados y el proceso de tejido FFPE incluyen

etapas histológicas, de inmunotinción y/o de inmunohistoquímica. Por ejemplo, en algunas modalidades, el proceso de tejido fresco congelado y el proceso de tejido FFPE comienzan con la preparación de una muestra (por ejemplo, una muestra biológica) al seccionar la muestra y fijar la muestra (por ejemplo, si la muestra es un tejido congelado) en un sustrato (por ejemplo, un portaobjetos de vidrio), como se muestra en la Figura . 10. En modalidades particulares, los procesos comienzan proporcionando un sustrato con una muestra de tejido seccionada y fija montada en el mismo. Alternativamente, en algunas modalidades, la muestra se corta en secciones, se monta sobre un sustrato y se retira la parafina de la muestra (por ejemplo, si la muestra ya está fijada e incrustada en parafina), como se muestra en el Proceso de tejidos FFPE. En modalidades particulares, el proceso de tejido fresco congelado y el proceso de tejido FFPE comienzan proporcionando un sustrato con una sección de tejido FFPE montada en el mismo. A continuación, en algunas modalidades, la muestra (dispuesta sobre el sustrato) puede teñirse con hematoxilina y eosina (H&E) o desreticularse y/o inmunotefirse mediante el uso de los dispositivos de soporte de la descripción. Por ejemplo, el sustrato que incluye la muestra puede insertarse en el soporte del sustrato, y un sello formado por la junta del inserto puede crear un pocillo que encierra la muestra. En algunas modalidades, el pocillo puede contener un volumen de líquido (por ejemplo, uno o más reactivos) usado en el procesamiento de la muestra (por ejemplo, tinción con H&E, inmunotinción, etc.). En algunas modalidades, el sustrato que incluye la muestra se retira del dispositivo de soporte y se toman imágenes. A continuación, el sustrato que incluye la muestra puede colocarse nuevamente en el soporte del sustrato para la siguiente fase de procesamiento. En los flujos de trabajo de ejemplo para procesar tejido congelado fresco, la siguiente fase del procesamiento puede incluir destinción, desmontado, tinción con eosina o cualquiera de sus combinaciones mediante el uso del dispositivo de soporte. En flujos de trabajo ilustrativos para procesar tejidos FFPE, la siguiente fase del procesamiento puede incluir destinción, desreticulación, desmontado del sustrato o cualquiera de sus combinaciones mediante el uso del dispositivo de soporte. Los flujos de trabajo de ejemplo para procesar tejido FFPE también pueden incluir ligadura de ARN-templado (RTL).

En flujos de trabajo ilustrativos para tejido congelado fresco y/o tejido FFPE, los analitos de la muestra pueden someterse al etiquetado y/o captura de analitos a través de una sonda de captura (por ejemplo, elemento con código de barras espacial).

Típicamente, para los métodos basados en matrices espaciales, un sustrato funciona como un soporte para la unión directa o indirecta de sondas de captura a los elementos de la matriz. Un "elemento" es una entidad que actúa como soporte o depósito para varias entidades moleculares usadas en el análisis espacial. En algunas modalidades, algunos o todos los elementos de una matriz se funcionalizan para la captura de analitos. Los sustratos ilustrativos se describen en la sección (II)(c) del documento WO 2020/176788 y/o la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2020/0277663. Las características de ejemplo y los atributos geométricos de una matriz pueden encontrarse en las Secciones (II)(d)(i), (II)(d)(iii) y (II)(d)(iv) de la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2020/176788 y/o 2020/0277663.

Generalmente, pueden capturarse analitos y/o agentes intermedios (o porciones de estos) cuando se pone en contacto una muestra biológica con un sustrato que incluye sondas de captura (por ejemplo, un sustrato con sondas de captura incrustadas, manchadas, impresas, fabricadas sobre el sustrato, o un sustrato con elementos (por ejemplo, perlas, pocillos) que comprenden sondas de captura). Como se usa en la presente descripción, "contacto", "contactado" y/o "que entra en contacto", una muestra biológica con un sustrato se refiere a cualquier contacto (por ejemplo, directo o indirecto) de manera que las sondas de captura pueden interactuar (por ejemplo, unirse covalente o no covalentemente (por ejemplo, hibridar)) con analitos de la muestra biológica. La captura puede lograrse activamente (por ejemplo, mediante el uso de electroforesis) o pasivamente (por ejemplo, mediante el uso de difusión). La captura de analitos se describe además en la sección (II)(e) del documento WO 2020/176788 y/o la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2020/0277663.

En algunos casos, el análisis espacial puede realizarse uniendo y/o introduciendo una molécula (por ejemplo, un péptido, un lípido o una molécula de ácido nucleico) que tiene una sonda de captura (por ejemplo, un código de barras espacial) a una muestra biológica (por ejemplo, a una célula en una muestra biológica). En algunas modalidades, una pluralidad de moléculas (por ejemplo, una pluralidad de moléculas de ácido nucleico) que tienen una pluralidad de sondas de captura (por ejemplo, una pluralidad de códigos de barras espaciales) se introducen en una muestra biológica (por ejemplo, en una pluralidad de células en una muestra biológica) para su uso en el análisis espacial. En algunas modalidades, después de unir y/o introducir una molécula que tiene una sonda de captura a una muestra biológica (por ejemplo, un elemento codificado espacialmente), la muestra biológica puede separarse físicamente (por ejemplo, disociarse) en células únicas o grupos de células para su análisis. Algunos de estos métodos de análisis espacial se describen en la sección (III) del documento WO 2020/176788 y/o la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos núm. 2020/0277663.

Los métodos de RTL se han descrito anteriormente. Véase, por ejemplo, Credle y otros, Nucleic Acids Res. 21 de agosto de 2017;45(14):e128. Típicamente, RTL incluye la hibridación de dos oligonucleótidos con secuencias adyacentes en un analito (por ejemplo, una molécula de ARN, tal como una molécula de ARNm). En algunos casos, los oligonucleótidos son moléculas de ADN. En algunos casos, uno de los oligonucleótidos incluye al menos dos bases de ácido ribonucleico en el extremo 3' y/o el otro oligonucleótido incluye un nucleótido fosforilado en el extremo 5'. En algunos casos, uno de los dos oligonucleótidos incluye un dominio de captura (por ejemplo, una

secuencia poli(A), una secuencia no homopolimérica). Después de la hibridación con el analito, una ligasa (por ejemplo, la ligasa SplintR) liga los dos oligonucleótidos juntos, creando un producto de ligadura. En algunos casos, los dos oligonucleótidos se hibridan con secuencias que no son adyacentes entre sí. Por ejemplo, la hibridación de los dos oligonucleótidos crea un espacio entre los oligonucleótidos hibridados. En algunos casos, una polimerasa (por ejemplo, una ADN polimerasa) puede extender uno de los oligonucleótidos antes de la ligadura.

Después de la ligadura, el producto de la ligadura se libera del analito. En algunas modalidades, la liberación de la sonda conectada (por ejemplo, un producto de ligadura) incluye poner en contacto la muestra biológica con un medio reactivo que comprende un agente de permeabilización y un agente para liberar la sonda conectada (por ejemplo, un producto de ligadura), permeabilizando de esta manera la muestra biológica y liberando la sonda conectada (por ejemplo, un producto de ligadura) del analito. En algunas modalidades, el agente para liberar la sonda conectada (por ejemplo, un producto de ligadura) comprende una nucleasa. En algunas modalidades, la nucleasa es una endonucleasa. En algunas modalidades, la nucleasa es una exonucleasa. En algunas modalidades, la nucleasa incluye una RNasa. En algunas modalidades, la RNasa se selecciona de RNasa A, RNasa C, RNasa H o RNasa I. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye además un agente de permeabilización. En algunas modalidades, la liberación incluye además permeabilizar simultáneamente la muestra biológica y liberar el dominio de código de barras del agente de captura del analito. En algunas modalidades, el agente de permeabilización incluye además una proteasa. En algunas modalidades, la proteasa se selecciona de tripsina, pepsina, elastasa o Proteinasa K. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye además un detergente. En algunas modalidades, el detergente se selecciona de dodecilsulfato de sodio (SDS), sarkosilo, saponina, Triton X-100™ o Tween-20™. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye menos de 5 % p/v de un detergente seleccionado de dodecilsulfato de sodio (SDS) y sarkosilo. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye al menos 5 % p/v % de un detergente seleccionado de SDS y sarkosilo. En algunas modalidades, el medio reactivo no incluye SDS o sarkosilo. En algunas modalidades, el medio reactivo comprende uno o más de dodecilsulfato de sodio (SDS), proteinasa K, pepsina, N-lauroilsarcosina, ARNasa y una sal de sodio de esta. El producto de ligadura liberado puede entonces capturarse mediante sondas de captura (por ejemplo, en lugar de la captura directa de un analito) en una matriz, opcionalmente amplificada, y secuenciada, determinando por lo tanto la ubicación y opcionalmente la abundancia del analito en la muestra biológica.

Durante el análisis de la información espacial, mediante el uso, por ejemplo, de sondas de captura, se obtiene información de secuencia para una sonda de captura (por ejemplo, un código de barras espacial) asociado con un analito, y la información de secuencia puede usarse para proporcionar información sobre la distribución espacial del analito en la muestra biológica. Pueden usarse varios métodos para obtener la información espacial. En algunas modalidades, las sondas de captura específicas y los analitos que capturan se asocian con ubicaciones específicas en una matriz de elementos en un sustrato. Por ejemplo, las sondas de captura específicas pueden asociarse con ubicaciones específicas de la matriz antes de la fabricación de la matriz, y las secuencias de las sondas de captura pueden almacenarse (por ejemplo, en una base de datos) junto con información específica de ubicación de la matriz, de manera que cada sonda de captura se mapee de manera única a una ubicación de la matriz particular.

Alternativamente, las sondas de captura específicas pueden depositarse en ubicaciones predeterminadas en una matriz de elementos durante la fabricación de manera que en cada ubicación, solo está presente un tipo de sonda de captura de manera que las sondas de captura se asocian de manera única con un único elemento de la matriz. Cuando sea necesario, las matrices pueden decodificarse de modo que las sondas de captura se asocien de manera única con las ubicaciones de las los elementos de la matriz, y este mapeo puede almacenarse como se describió anteriormente.

Cuando se obtiene información de secuencia para sondas de captura y/o analitos durante el análisis de la información espacial, las ubicaciones de las sondas de captura y/o analitos pueden determinarse con referencia a la información almacenada que asocia de manera única cada sonda de captura con una ubicación de elemento de matriz. De esta manera, las sondas de captura específicas y los analitos capturados se asocian con ubicaciones específicas en la matriz de elementos. Cada ubicación de elemento de matriz representa una posición con relación a un punto de referencia de coordenadas (por ejemplo, una ubicación de matriz, un marcador fiducial) para la matriz. En consecuencia, cada ubicación del elemento tiene una "dirección" o ubicación en el espacio de coordenadas de la matriz.

En algunas modalidades, tanto los procesos de "Tejidos congelados frescos" como de "Tejidos FFPE" incluyen una etapa opcional de teñir la muestra con eosina después de destañir y desmontar ("Proceso de tejidos congelados frescos") o después de la adición de sondas de captura (CP) ("Proceso de tejidos FFPE") mediante el uso del dispositivo de soporte de la descripción. A continuación, en algunas modalidades, la muestra se permeabiliza mediante la adición de uno o más reactivos adecuados (por ejemplo, una ARNasa, proK y/o sarkosilo) antes de someter la muestra a transcripción inversa, síntesis de ADNc de la segunda cadena y preparación de la preparación de la biblioteca de ADNc.

Procesos de intercalado

En algunas modalidades, la etapa de permeabilización ocurre durante un proceso de intercalado. En algunas modalidades, el proceso de intercalado incluye intercalar un primer sustrato (por ejemplo, cualquiera de los sustratos descritos en la presente descripción) con un segundo sustrato que tiene una matriz con sondas de captura.

5 (i) Resumen de alto nivel del proceso de intercalado

La Figura 13 es un diagrama esquemático que representa un ejemplo de proceso de intercalado 13000 entre un primer sustrato que comprende una muestra biológica (por ejemplo, una sección de tejido 13124 en un portaobjetos 13125) y un segundo sustrato que comprende una matriz con código de barras espaciales, por ejemplo, un portaobjetos 13126 que se rellena con sondas de captura con código de barras espaciales 13128. Durante el proceso de intercalado de ejemplo, el primer sustrato se alinea con el segundo sustrato, de manera que al menos una porción de la muestra biológica se alinea con al menos una porción de la matriz (por ejemplo, se alinea en una configuración intercalada). Como se muestra, el portaobjetos 13126 está en una posición superior al portaobjetos 13125. En algunas modalidades, el portaobjetos 13125 puede posicionarse superior al portaobjetos 13126. En algunas modalidades, el primer y segundo sustratos se alinean para mantener un espacio o distancia de separación 13129 entre los dos sustratos. Cuando el primer y segundo sustratos se alinean, se liberan uno o más analitos de la muestra biológica y migran activa o pasivamente a la matriz para la captura. En algunas modalidades, la migración ocurre mientras las porciones alineadas de la muestra biológica y la matriz se ponen en contacto con un medio reactivo 13127. El uno o más analitos liberados pueden migrar activa o pasivamente a través del espacio 13129 a través del medio reactivo 13127 hacia las sondas de captura 13128 y capturarse por las sondas de captura 13128.

(ii) Dispositivo de intercalado/dispositivo de alineación de la matriz

En algunas modalidades, se usa un dispositivo de alineación de matrices en los procesos de intercalado. En algunas modalidades, el primer y segundo sustratos se colocan en el dispositivo de alineación de matrices configurado para alinear el primer y segundo sustratos (por ejemplo, una muestra biológica y una matriz). En algunas modalidades, el dispositivo de alineación de la matriz incluye un primer y un segundo miembro que reciben un primer y un segundo sustrato, respectivamente. El dispositivo puede incluir un mecanismo de alineación que se conecta a al menos uno de los miembros y alinea el primer y segundo miembros. Por lo tanto, el dispositivo de alineación de la matriz puede alinear ventajosamente el primer sustrato y el segundo sustrato y cualquier muestra, capturar sondas (por ejemplo, sondas con código de barras) y/o reactivos de permeabilización que pueden estar en la superficie del primer y segundo sustratos. Los dispositivos ilustrativos y los dispositivos de alineación de matrices ilustrativas se describen en la publicación de solicitud de patente PCT núm. WO 2020/123320. Otros ejemplos de dispositivos de alineación de matrices se describen en la publicación de solicitud de patente PCT núm. WO 2021/252747 presentada el 10 de junio de 2021, y PCT/US2021/050931 presentada el 17 de septiembre de 2021.

Aunque esta descripción contiene muchos detalles de implementación específicos, estos no deben interpretarse como limitaciones en el alcance de ninguna tecnología o de lo que puede reivindicarse, sino más bien como descripciones de características que pueden ser específicas de modalidades particulares. Ciertas características que se describen en esta descripción en el contexto de modalidades separadas también pueden implementarse en combinación en una única modalidad en parte o en su totalidad. Por el contrario, varias características que se describen en el contexto de una única modalidad también pueden implementarse en múltiples modalidades por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Además, aunque las características pueden describirse en la presente descripción como que actúan en ciertas combinaciones y/o inicialmente reivindicadas como tales, uno o más elementos de una combinación reivindicada pueden en algunos casos eliminarse de la combinación, y la combinación reivindicada puede dirigirse a una subcombinación o variación de una subcombinación.

De manera similar, aunque las operaciones se representan en los dibujos en un orden particular, esto no debe entenderse como que requiere que tales operaciones se realicen en el orden particular mostrado o en orden secuencial, o que todas las operaciones ilustradas se realicen, para lograr resultados convenientes. En ciertas circunstancias, la multitarea y el procesamiento paralelo pueden ser ventajosos. Se han descrito modalidades particulares del tema. Otras modalidades están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

Kits

En algunas modalidades, también se proporcionan en la presente descripción kits que incluyen uno o más soportes de sustrato descritos en la presente descripción e instrucciones para realizar cualquiera de los métodos descritos en la presente descripción. En algunos casos, el kit incluye uno o más reactivos de ensayo. En algunas modalidades, los reactivos del ensayo incluyen uno o más de un medio reactivo descrito en otra parte de la presente descripción. Por ejemplo, en algunas modalidades, el reactivo de ensayo comprende un agente de permeabilización. En algunas modalidades, el agente de permeabilización incluye además una proteasa. En algunas modalidades, la proteasa se selecciona de tripsina, pepsina, elastasa o Proteinasa K. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye además un detergente. En algunas modalidades, el detergente se selecciona de dodecilsulfato de sodio (SDS), sarkosilo, saponina, Triton X-100TM o Tween-20TM. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye menos de 5 % p/v de un detergente seleccionado de dodecilsulfato de sodio (SDS) y sarkosilo. En algunas modalidades, el medio reactivo incluye al menos 5 % p/v % de un detergente seleccionado de SDS y sarkosilo. En algunas modalidades, el medio

reactivo no incluye SDS o sarkosilo. En algunas modalidades, el medio reactivo comprende uno o más de dodecilsulfato de sodio (SDS), proteinasa K, pepsina, N-lauroilsarcosina, ARNasa y una sal de sodio de esta.

En algunos casos, el kit incluye una placa. En algunas modalidades, la placa tiene una primera superficie y una segunda superficie. En algunas modalidades, la primera superficie incluye una o más plataformas configuradas para recibir el soporte del sustrato. En algunas modalidades, la plataforma es una porción elevada y nivelada de la primera superficie de la placa. En algunas modalidades, la segunda superficie se configura para recibirse por un dispositivo de calentamiento (por ejemplo, un termociclador). En algunas modalidades, la placa se forma generalmente de material conductor térmico para facilitar la transferencia de calor entre el dispositivo de calentamiento y el soporte del sustrato. En algunas modalidades, la placa puede componerse de un metal tal como, pero sin limitarse a, aluminio y/o acero inoxidable. En algunas modalidades, el kit incluye uno o más separadores magnéticos. En algunas modalidades, el uno o más separadores magnéticos pueden usarse para la separación de partículas paramagnéticas y ferromagnéticas de una suspensión o una muestra biológica.

Sistemas

En algunas modalidades, también se proporcionan en la presente descripción sistemas que incluyen uno o más soportes de sustrato descritos en la presente descripción y un sustrato que comprende una muestra biológica. En algunas modalidades, el sistema incluye además uno o más reactivos de ensayo. En algunas modalidades, el uno o más reactivos de ensayo es cualquiera de los reactivos de ensayo descritos en otra parte de la presente descripción. En algunas modalidades, el sistema incluye además un dispositivo de calentamiento. En algunas modalidades, el dispositivo de calentamiento es un termociclador o un ciclador térmico. En algunas modalidades, el dispositivo de calentamiento es un dispositivo usado para controlar la temperatura de una muestra biológica (por ejemplo, una muestra biológica sobre un sustrato) en etapas discretas y preprogramadas. En algunas modalidades, el dispositivo de calentamiento aumenta y disminuye la temperatura de una muestra biológica. En algunas modalidades, el dispositivo de calentamiento se usa para amplificar segmentos de ácidos nucleicos (por ejemplo, ADN y/o ARN) mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). En algunas modalidades, el dispositivo de calentamiento controla la temperatura de una muestra biológica sobre un sustrato que se carga en cualquiera de los soportes de sustrato descritos en la presente descripción.

Otras modalidades

Debe entenderse que, aunque la invención se ha descrito junto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende:

5 montar un sustrato que comprende una muestra biológica sobre una base de un soporte de sustrato, el soporte de sustrato que comprende:

la base configurada para recibir un sustrato, la base que comprende lengüetas no móviles que se extienden desde al menos dos de sus paredes laterales; y
 10 una cubierta configurada para acoplarse de manera que entre en contacto con la base, la cubierta que define una abertura configurada para recibir un inserto extraíble, la cubierta que comprende lengüetas móviles configuradas para acoplarse con las lengüetas no móviles de la base, en donde cada lengüeta móvil comprende una primera y segunda superficies de contacto configuradas para acoplarse con una lengüeta no móvil correspondiente de la base, la primera superficie de contacto configurada para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado desbloqueado, y en donde la segunda superficie de contacto se configura para acoplarse con la lengüeta no móvil correspondiente de manera que la cubierta y la base se acoplan en un estado bloqueado de manera liberable,
 20 insertar el inserto extraíble en la abertura de la cubierta;
 acoplar la primera superficie de contacto de la lengüeta móvil con una superficie de la lengüeta no móvil mientras se coloca la cubierta sobre la base de manera que la cubierta y la base se acoplan en el estado desbloqueado; y
 25 ajustar una posición del inserto extraíble.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además acoplar la segunda superficie de contacto de la lengüeta móvil con una superficie de la lengüeta no móvil de manera que la cubierta y la base se acoplan en el estado bloqueado de manera liberable.

3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde ajustar la posición del inserto extraíble comprende alinear el inserto extraíble con al menos una porción de la muestra biológica.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende además acoplar la segunda superficie de contacto de la lengüeta móvil con una superficie de la lengüeta no móvil de manera que la cubierta y la base se acoplan en el estado bloqueado de manera liberable, opcionalmente en donde cada lengüeta móvil se configura para flexionarse para acoplarse con la lengüeta no móvil cuando la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable.

5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que comprende además poner en contacto la muestra biológica con un reactivo.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la primera superficie de contacto de la lengüeta móvil se configura para posicionarse sobre una superficie de la lengüeta no móvil correspondiente.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde los bordes periféricos de la cubierta se alinean sustancialmente con los bordes periféricos de la base en el estado desbloqueado o en el estado bloqueado de manera liberable.

8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde las superficies de acoplamiento de la cubierta y la base se separan por un espacio en el estado desbloqueado, opcionalmente en donde:

- i) el espacio se configura dimensionalmente para facilitar el ajuste móvil del inserto extraíble dentro de la abertura de la cubierta en el estado desbloqueado, o;
- ii) en donde las superficies de acoplamiento de la cubierta y la base están en contacto directo en el estado bloqueado de manera liberable.

9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la lengüeta móvil comprende una muesca definida, al menos en parte, por la primera superficie de contacto, opcionalmente en donde la primera superficie de contacto de la lengüeta no móvil comprende una superficie en ángulo.

10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en donde la base comprende un par de guías que se extienden desde la pared lateral de la base, opcionalmente en donde cada guía se configura para entrar en contacto con una superficie lateral de lengüeta móvil.

11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el inserto extraíble comprende una junta y una proyección acoplada a la junta, preferentemente en donde la junta se configura para formar un sello hermético al vapor entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable, preferentemente en donde la junta se configura para formar un sello hermético al fluido entre la junta y el sustrato cuando el sustrato se asegura por el soporte del sustrato, y la cubierta y la base están en el estado bloqueado de manera liberable.
 12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde el soporte del sustrato comprende un primer inserto extraíble y un segundo inserto extraíble, opcionalmente en donde el primer inserto extraíble define una primera abertura del inserto que tiene un área que es mayor que un área de una segunda abertura del inserto definida por el segundo inserto extraíble, opcionalmente en donde la primera abertura del inserto tiene un área que es aproximadamente igual a un área de la segunda abertura del inserto.
 13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el soporte del sustrato comprende tres o más insertos extraíbles, opcionalmente en donde el sustrato es un portaobjetos de vidrio.
 14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la junta se configura para alinearse con al menos una porción de la muestra biológica.
- El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en donde la cubierta comprende una o más nervaduras que se extienden desde una superficie de la cubierta, opcionalmente en donde la abertura del inserto es más pequeña que la abertura de la cubierta.

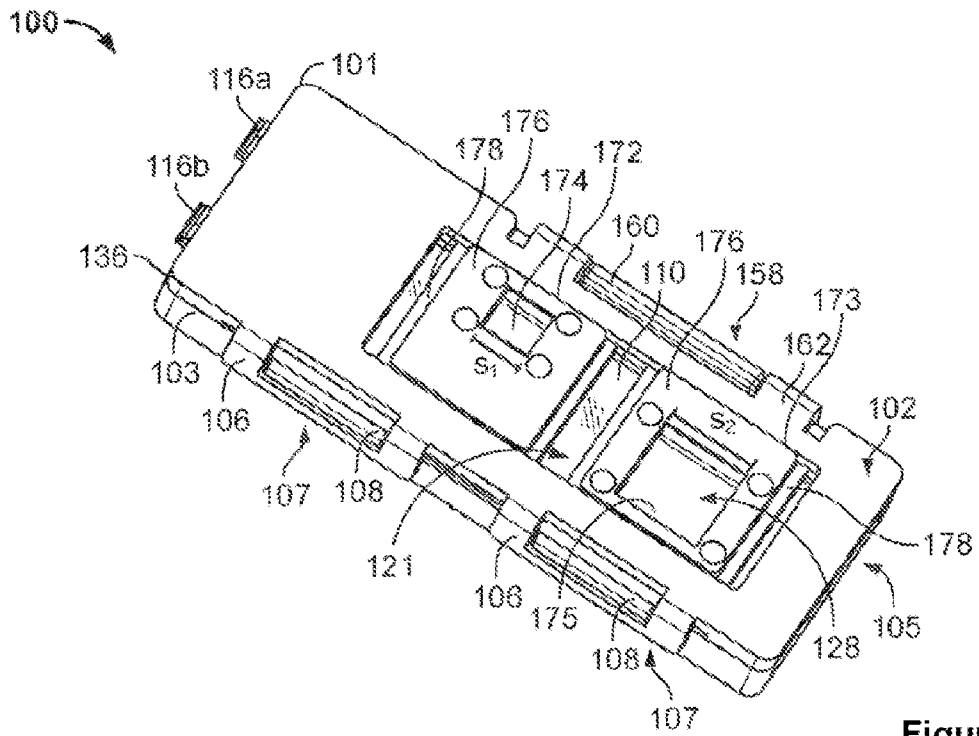


Figura 1A

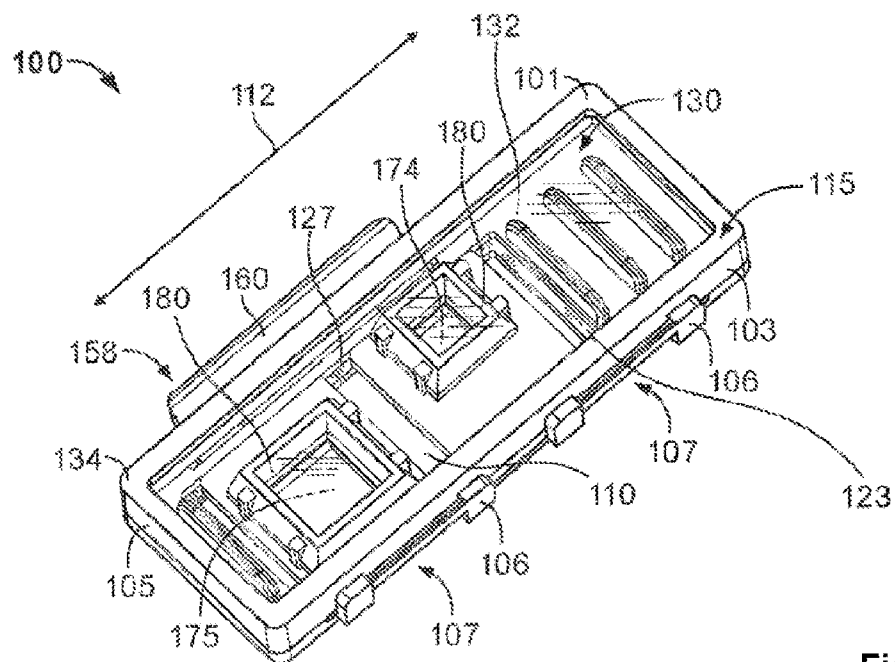


Figura 1B

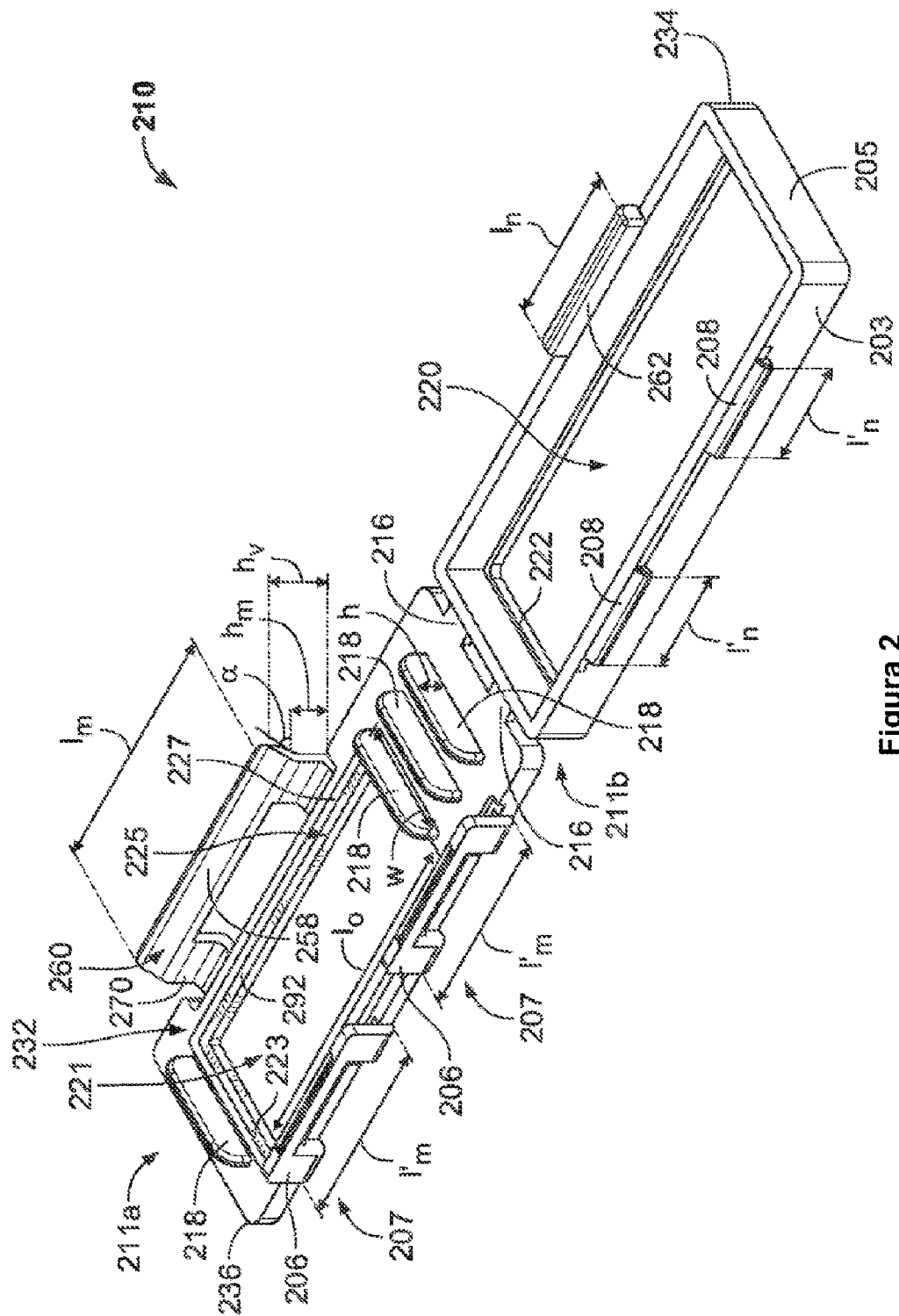


Figure 2

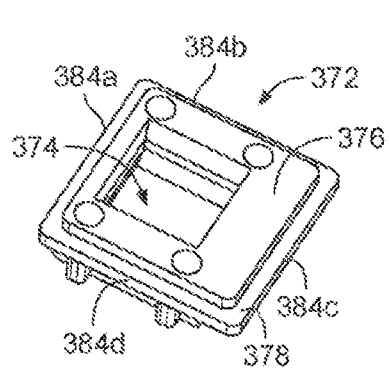


Figura 3A

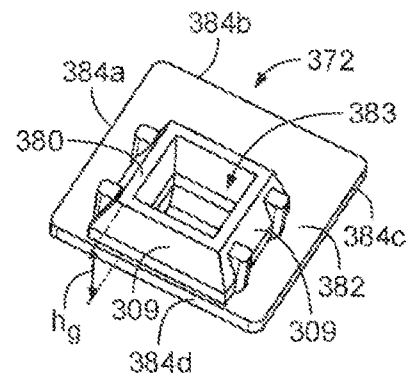


Figura 3B

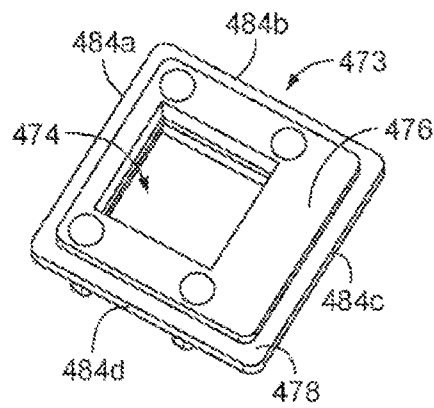


Figura 4A

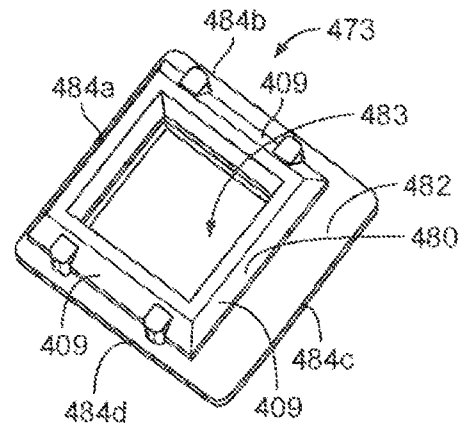


Figura 4B

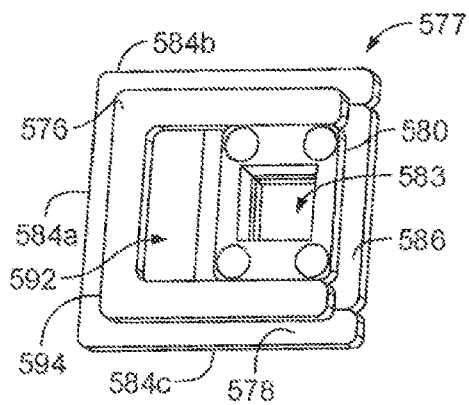


Figura 5A

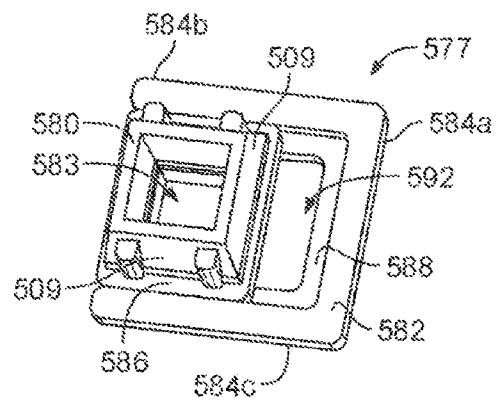


Figura 5B

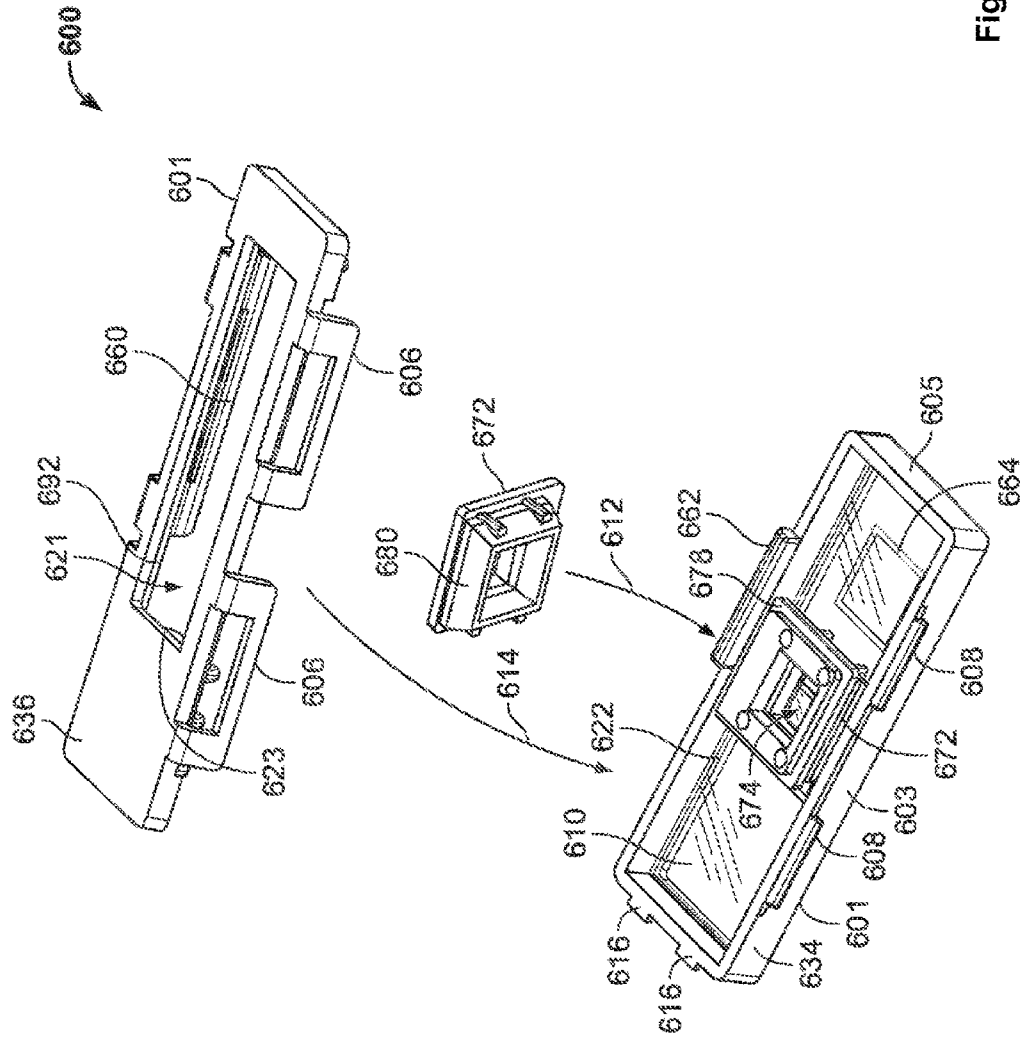
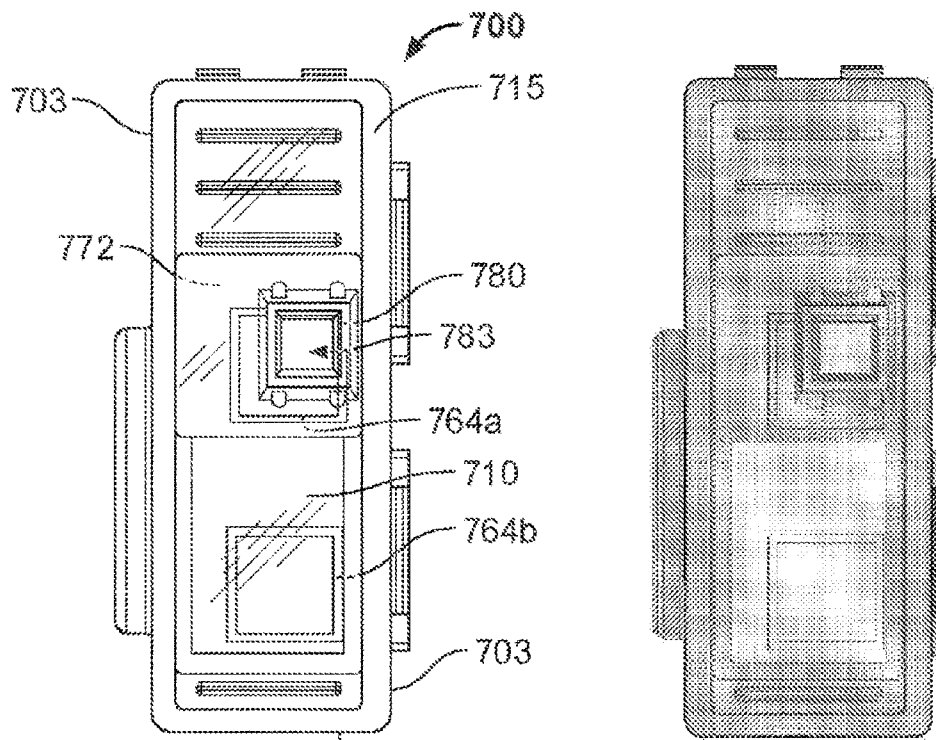
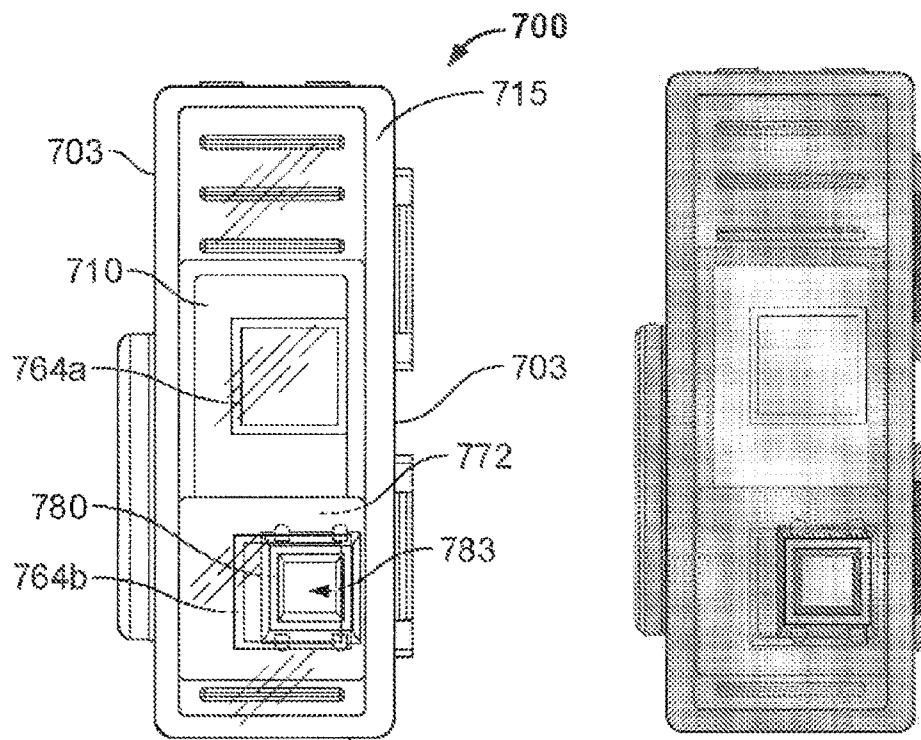
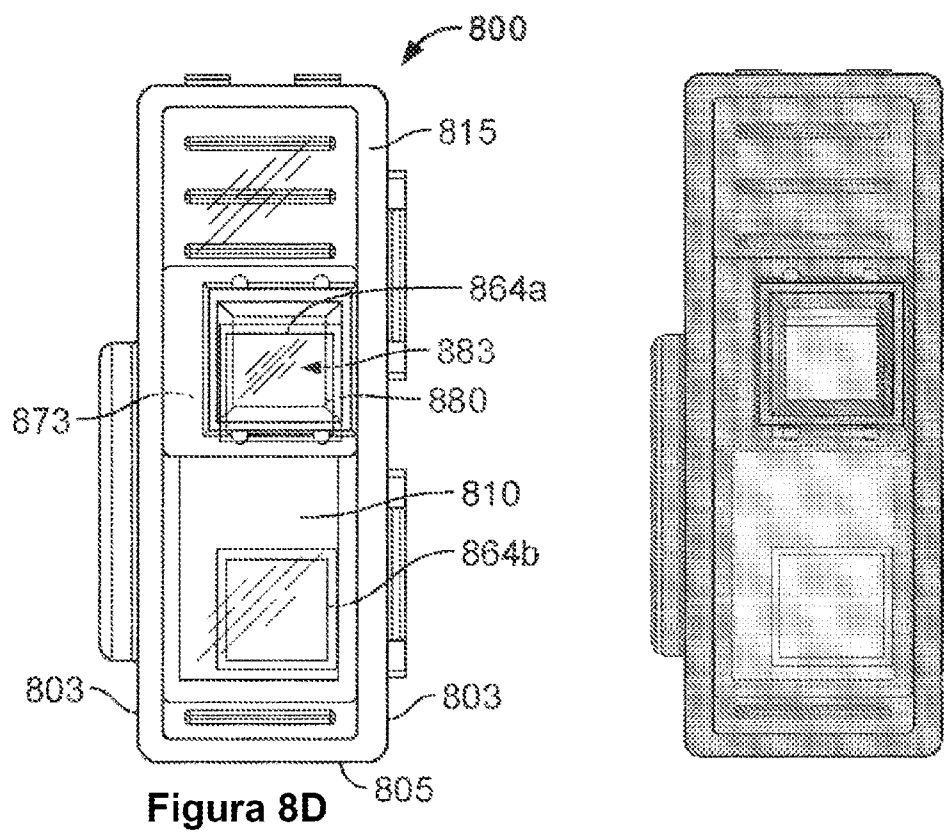
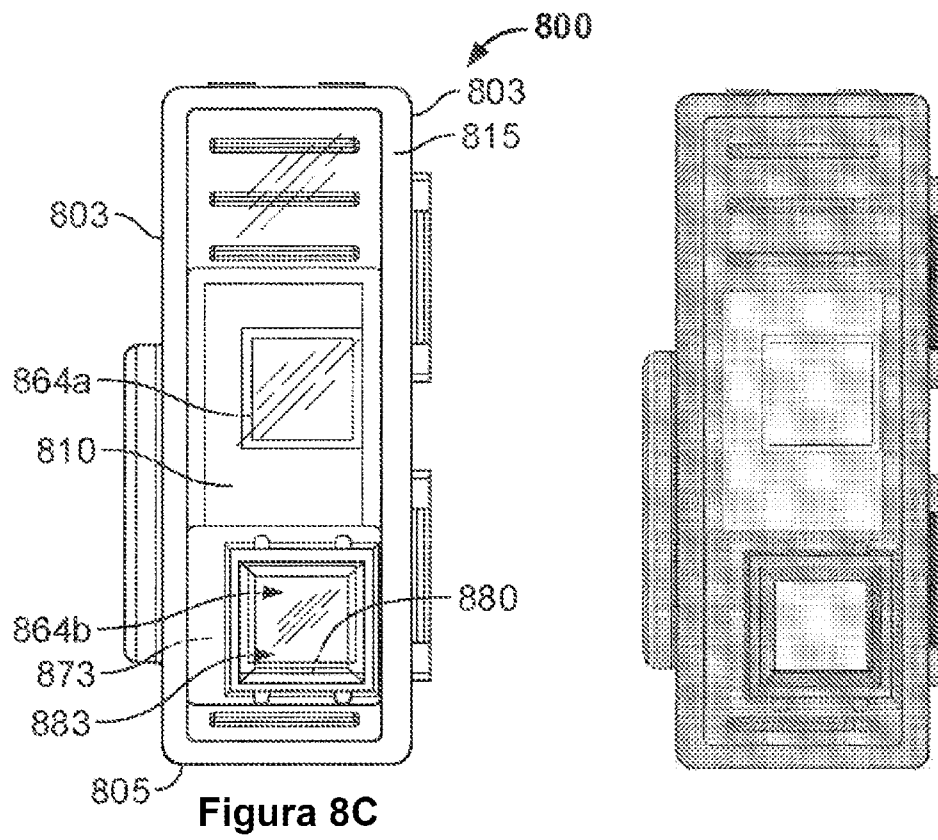


Figura 6





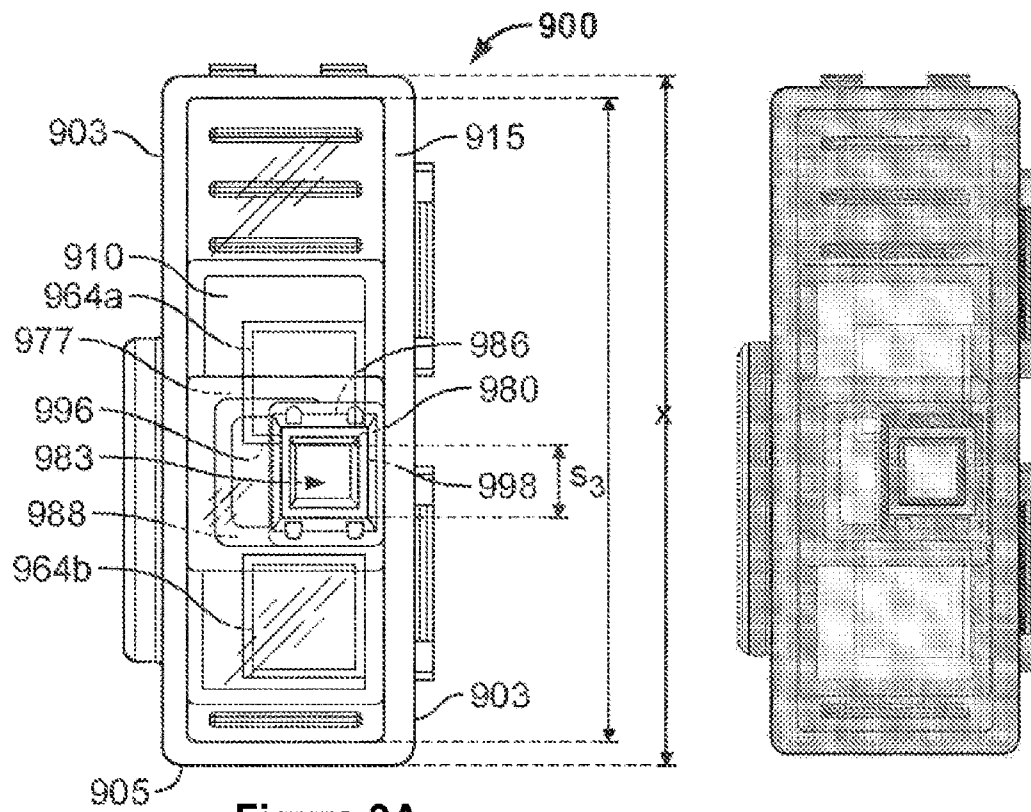


Figura 9A

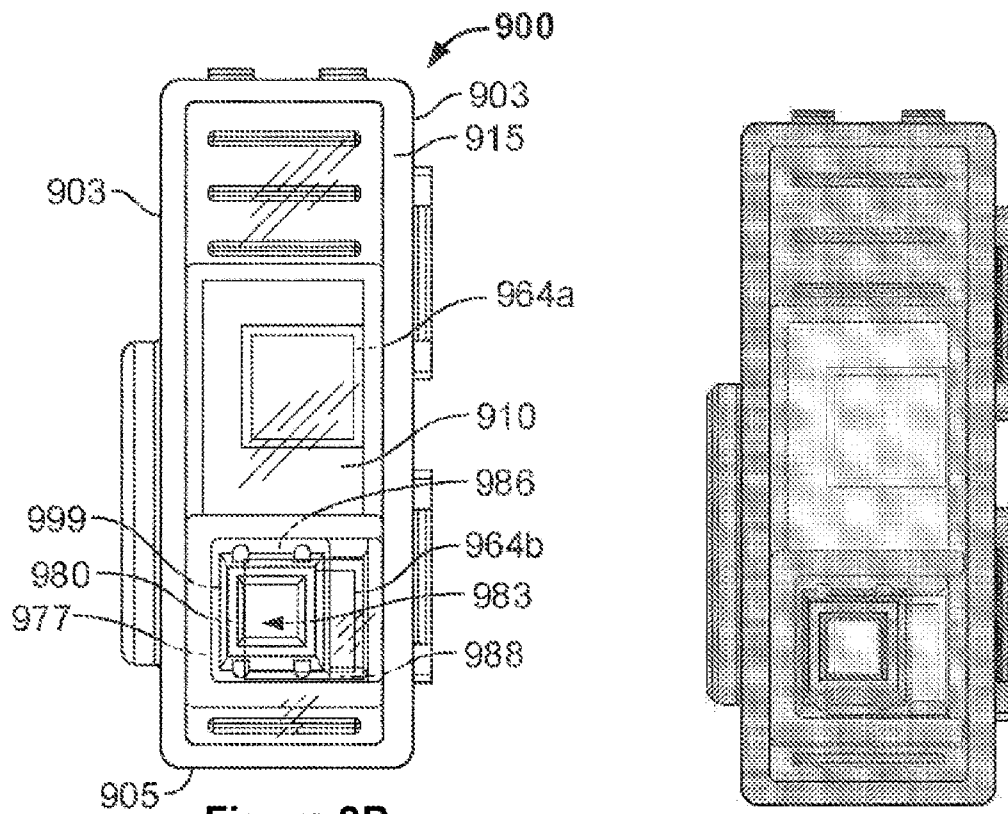


Figura 9B

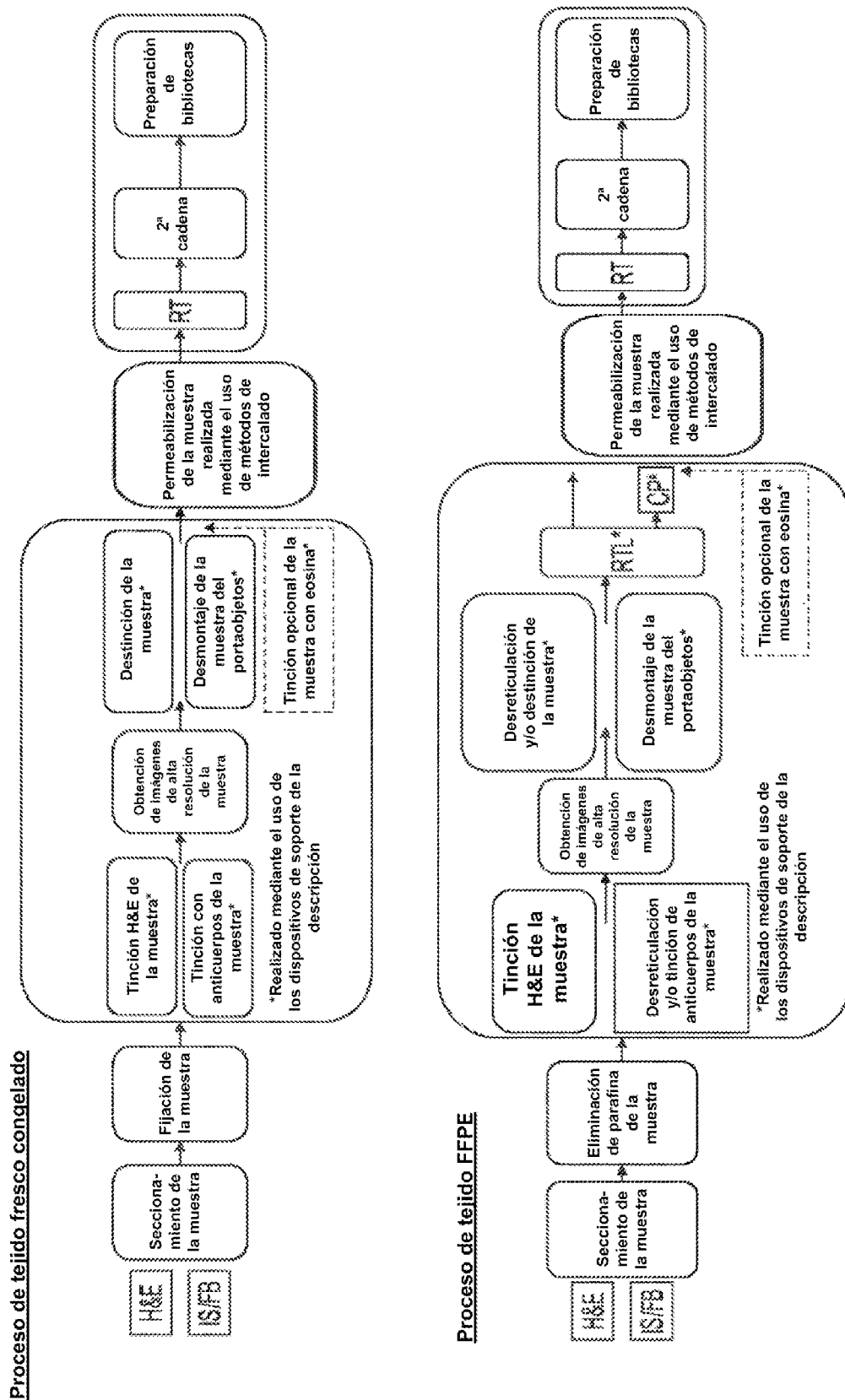


Figura 10

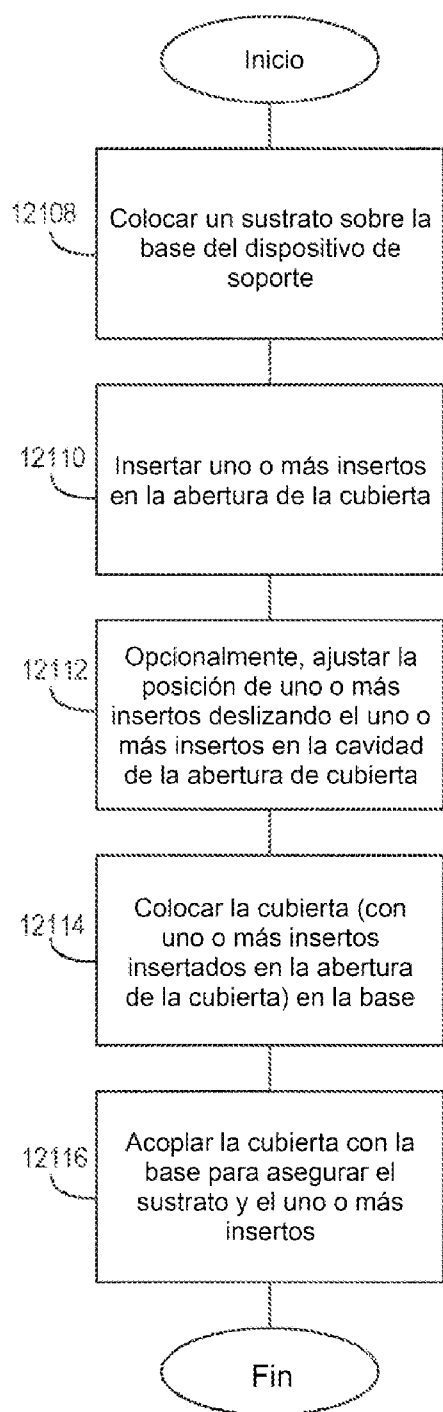


Figura 12A

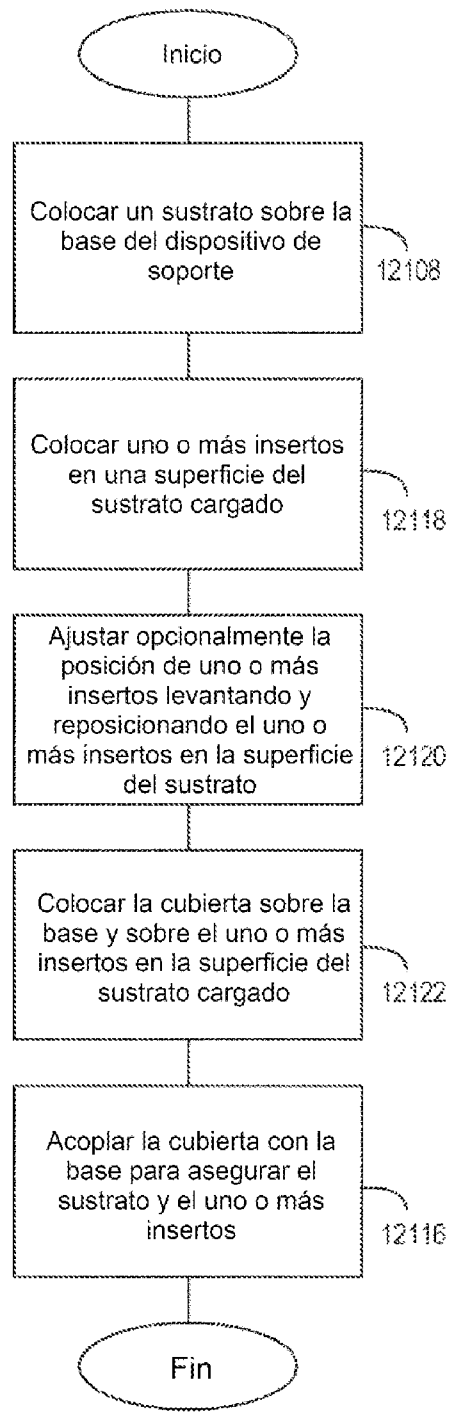


Figura 12B

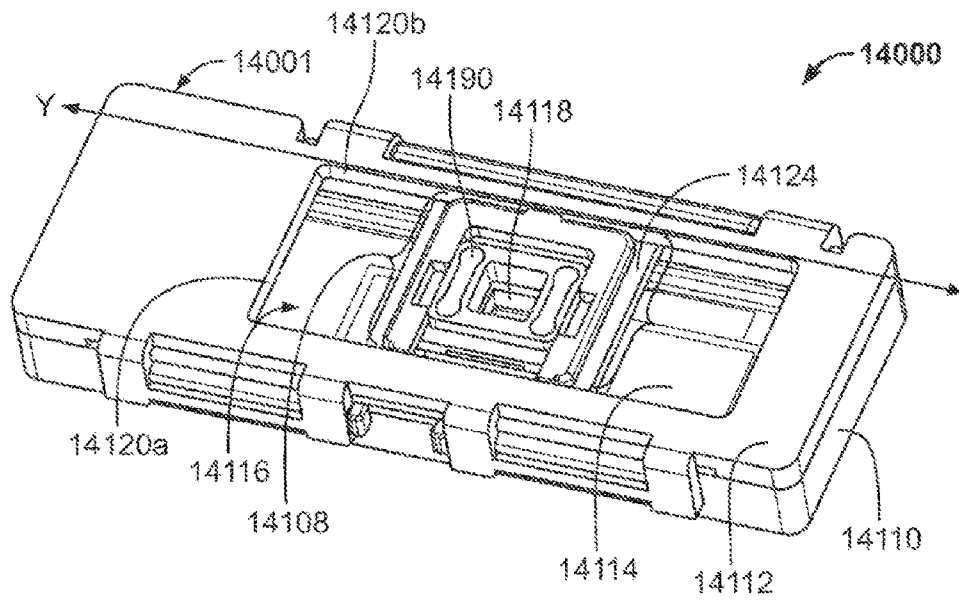


Figura 14

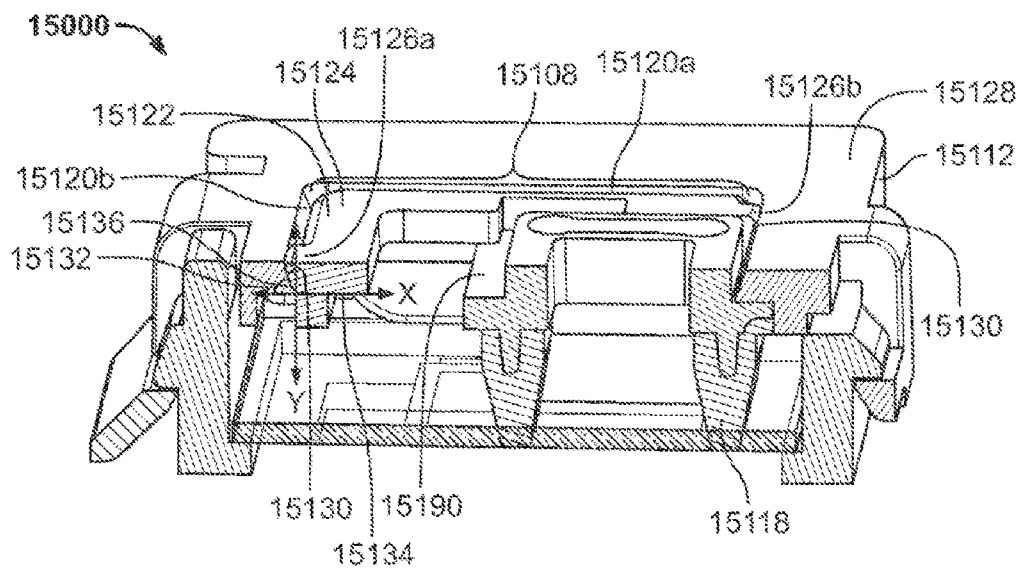


Figura 15

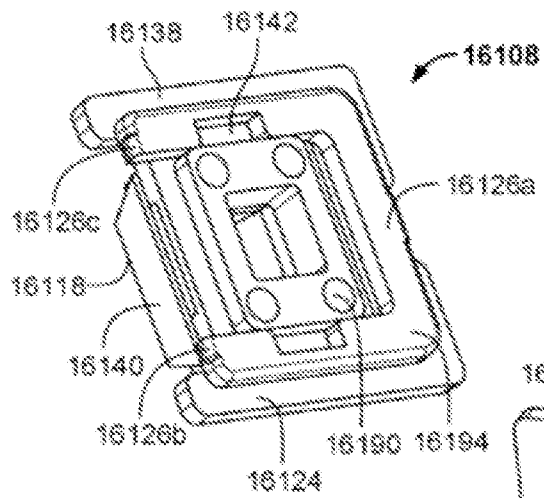


Figura 16A

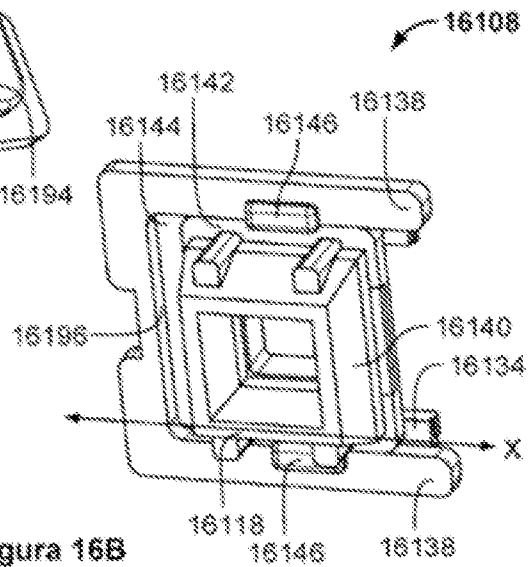


Figura 16B

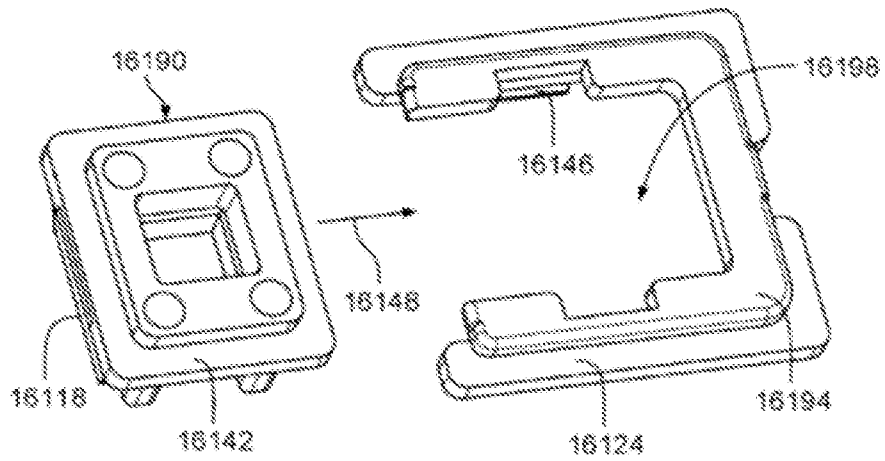


Figura 16C

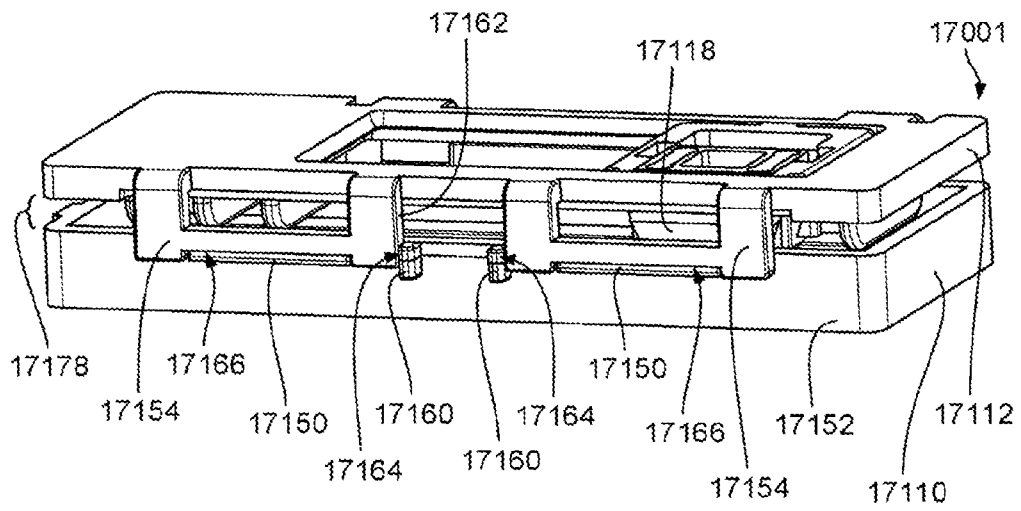


Figura 17A

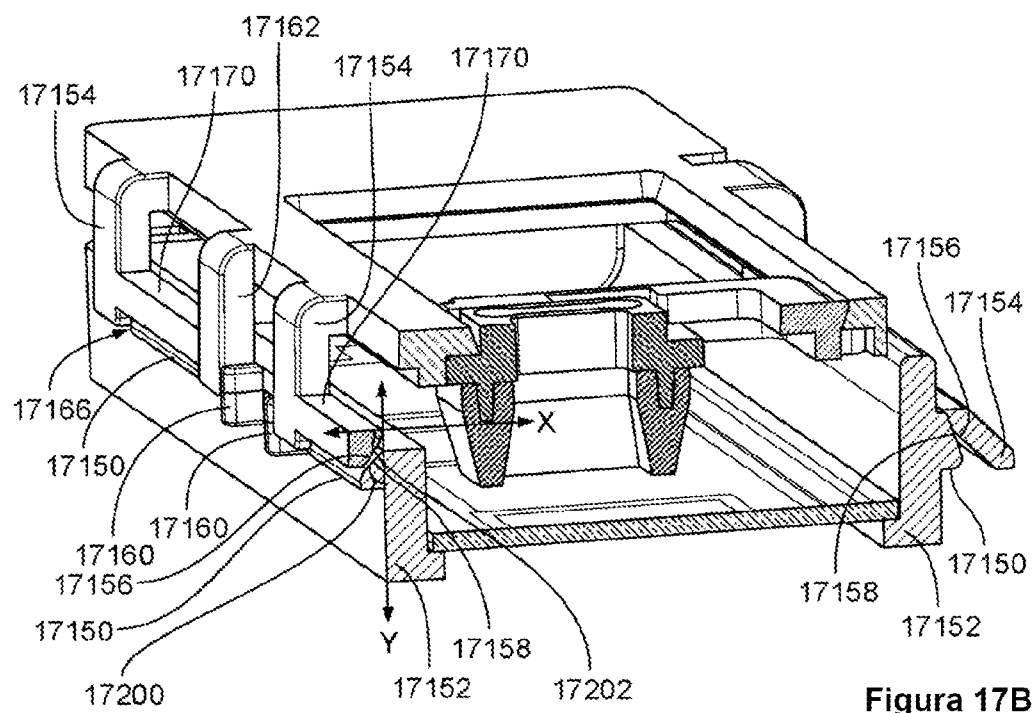


Figura 17B

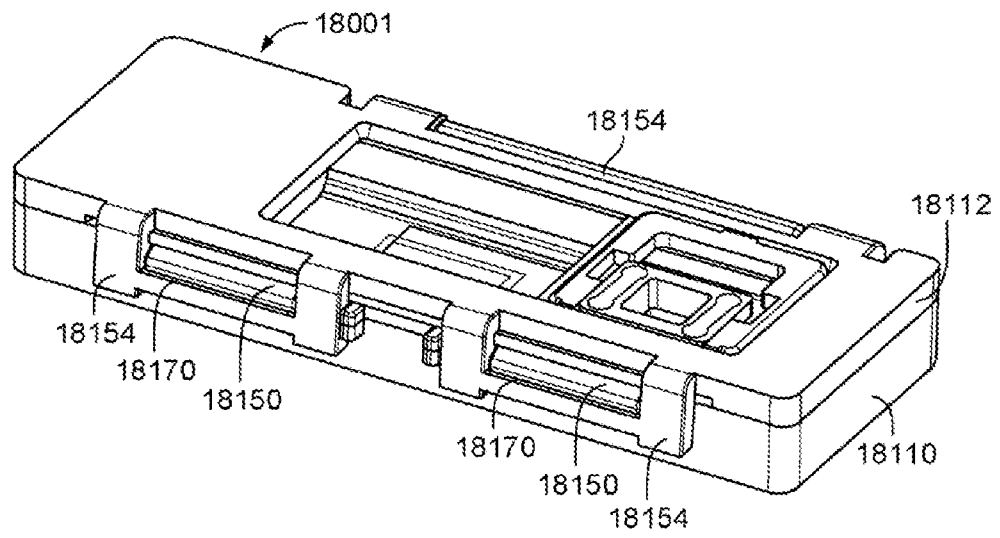


Figura 18A

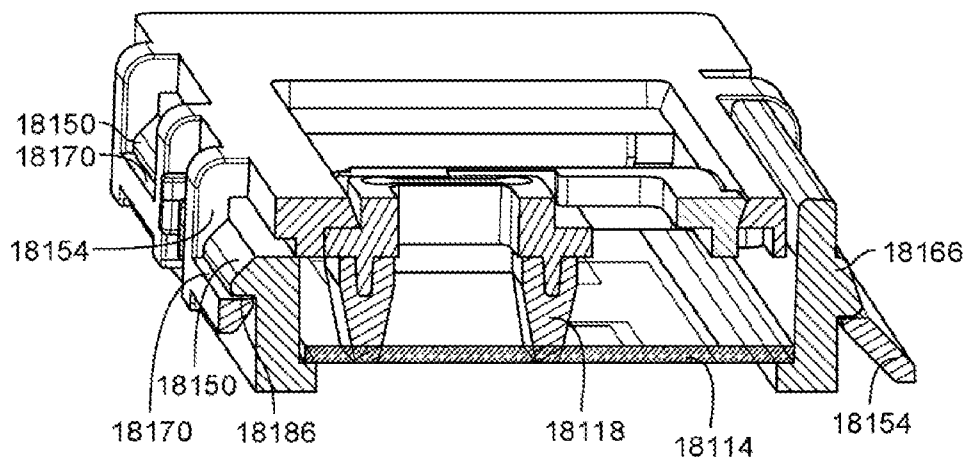
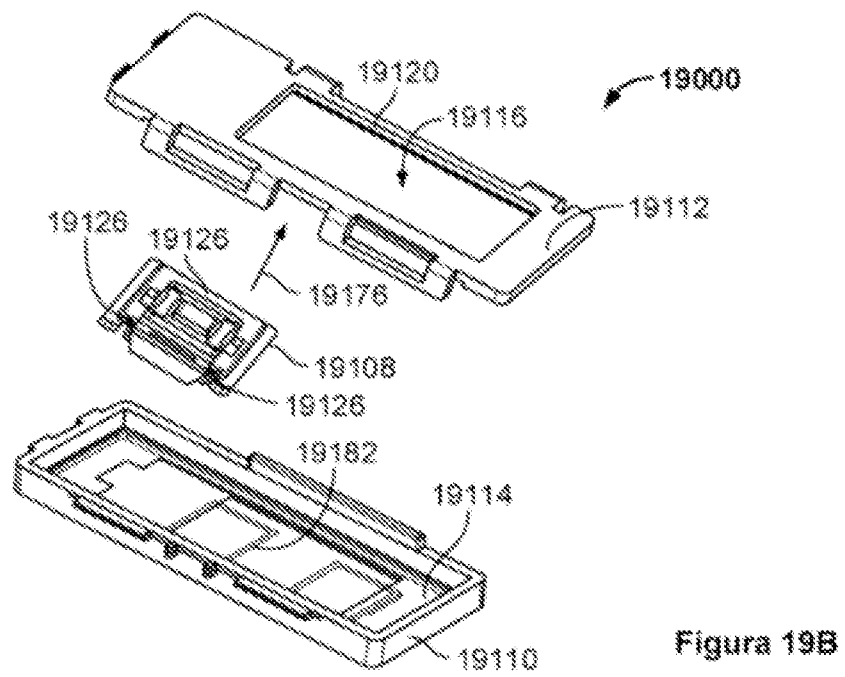
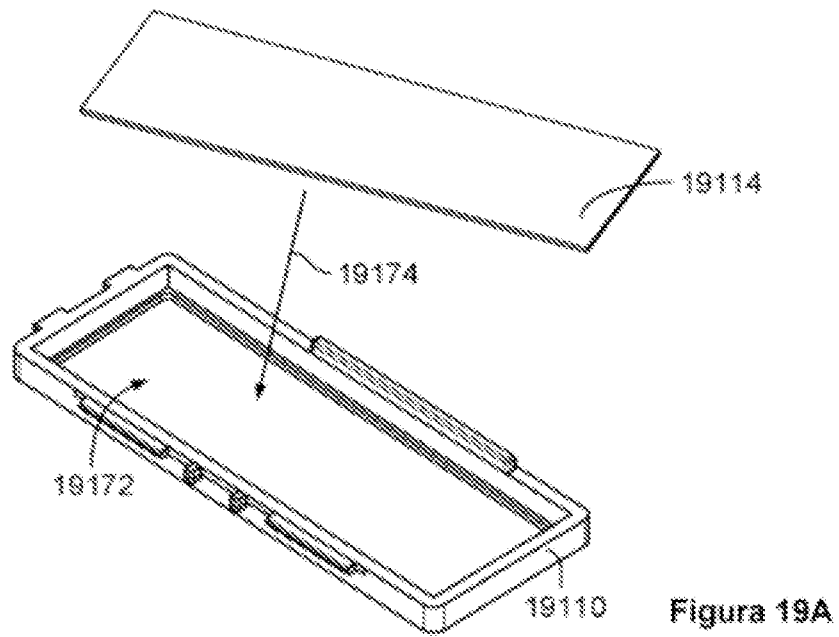


Figura 18B



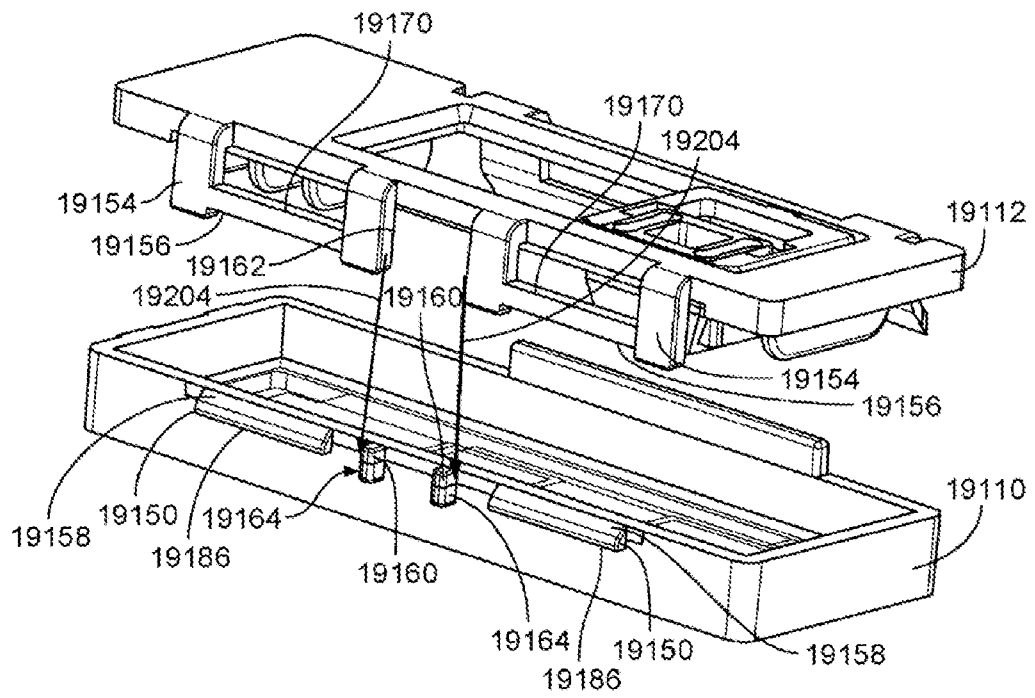


Figura 19C

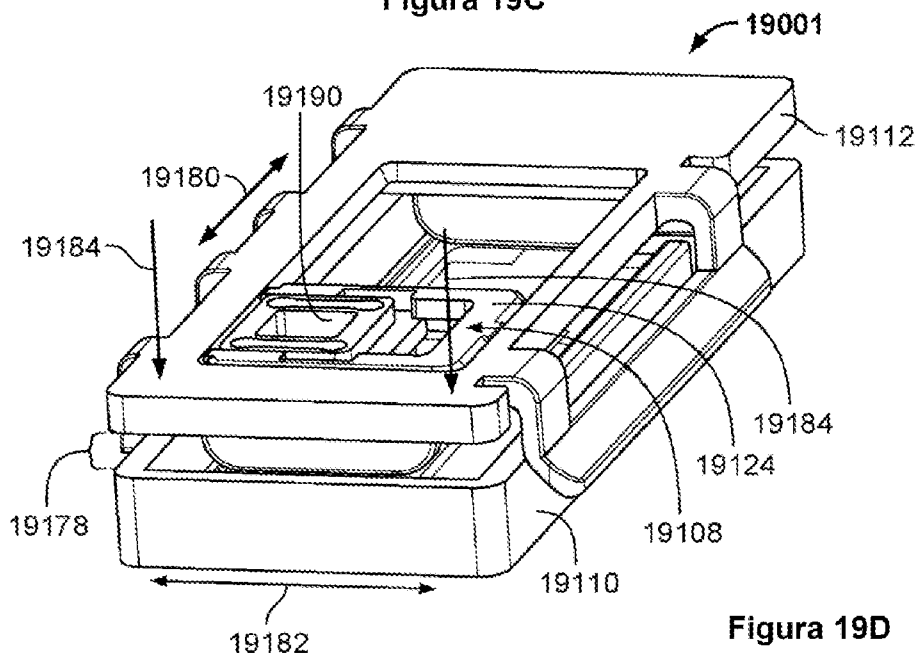


Figura 19D

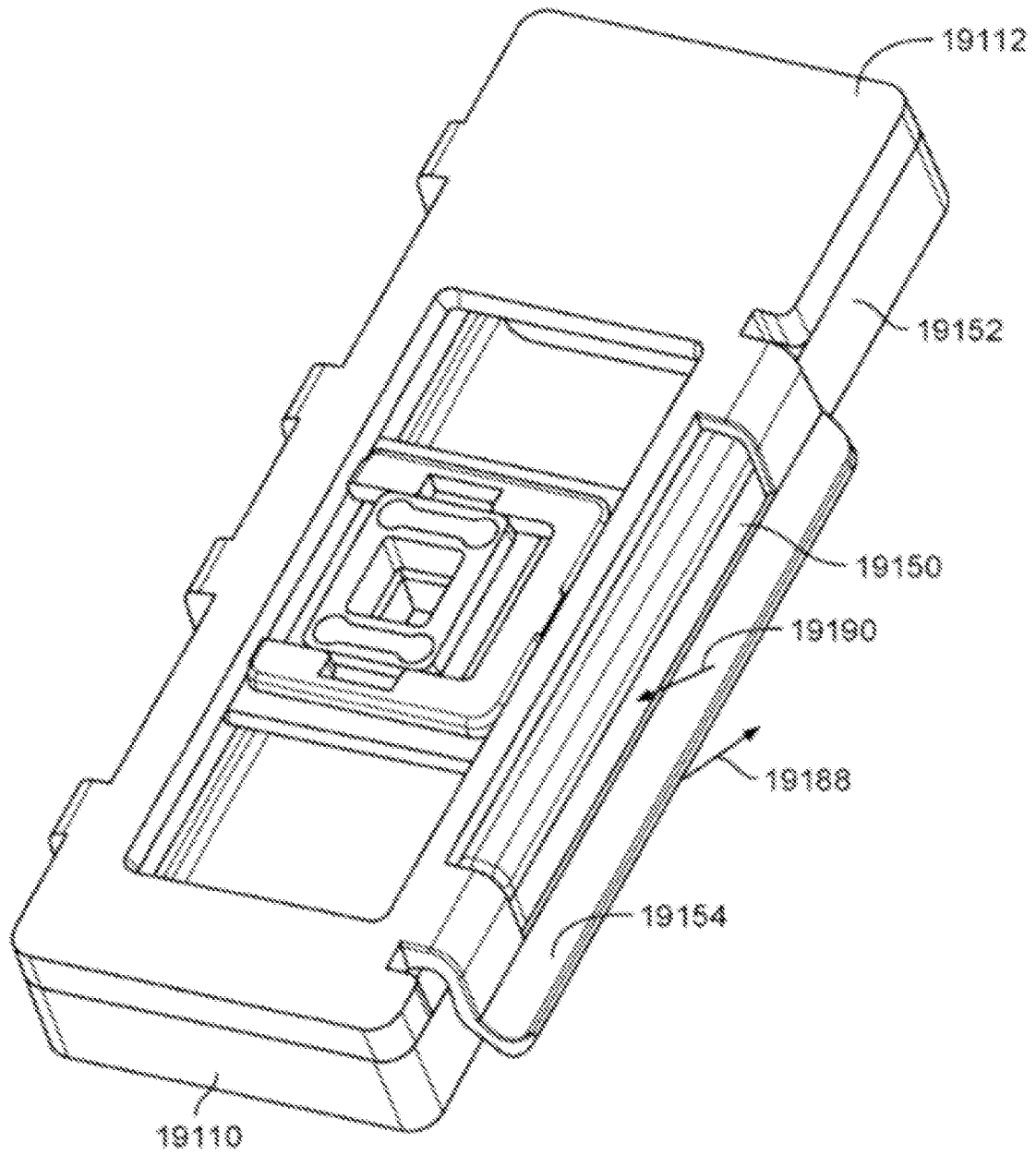


Figura 19E