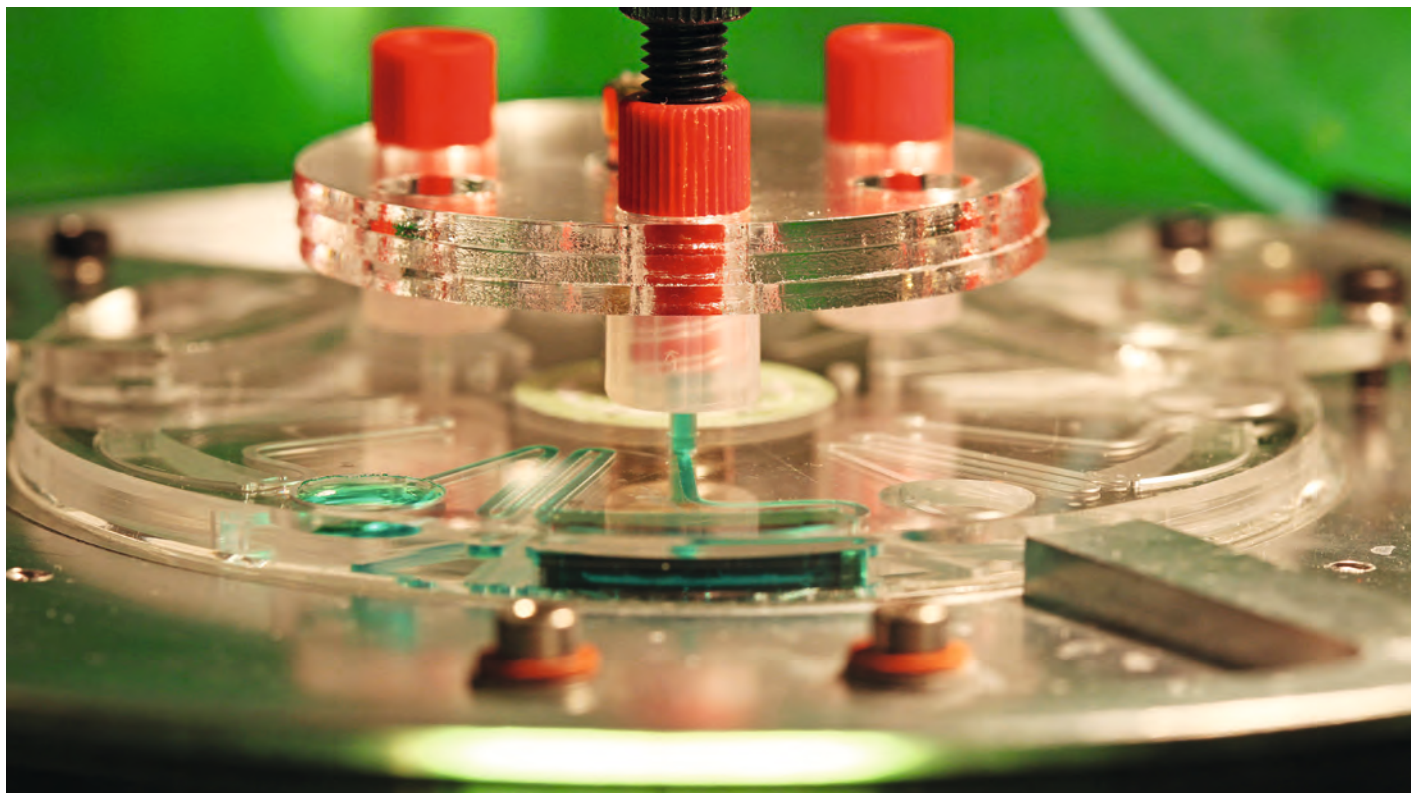




Sideview: En lab-on-a-CD monteret på den roterende motor med mikrofluidkanaler og mikrovipper inkluderet

Mikrosensorer skal hjælpe skadestuer med prioritering af patienter

Hurtige, billige og pålidelige sensorsystemer, der kan detektere meget lave koncentrationer af biomolekyler, er en udfordring for samfundet. Sådanne sensorer vil have en kæmpe påvirkning af bl.a. diagnosticering, miljømonitorering og sikkerhed i f.eks. lufthavne.

Af Anna Line Brøgger og Kasper Bayer Frøhling, DTU Nanotech, Institut for Mikro- og Nanoteknologi

Det seneste par år har de danske hospitaler været centrum for en ophedet diskussion omkring effektivisering og optimal patientpleje. Specielt på skadestuerne er der travlt, og lægerne må triagere (prioritere) patienterne således, at de patienter der er mest akutte, kommer til først. Problemerne opstår, hvis triageringen er forkert, så akutte patienter kommer bagerst i køen.

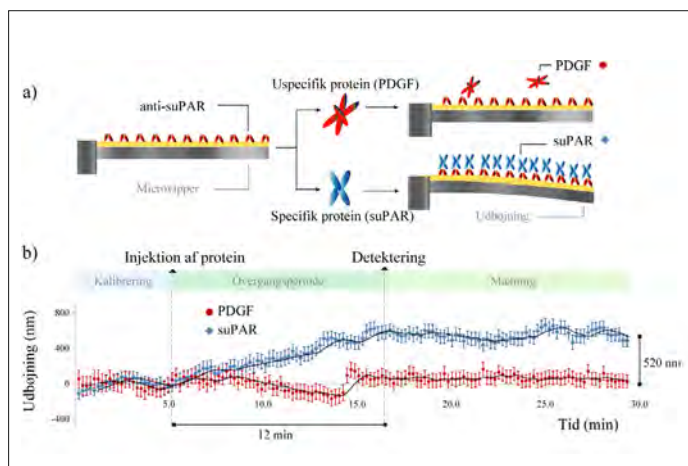
Et nyt mikrosystem, der detekterer små koncentrationer af biomarkøren suPAR (se faktaboks), kan assistere hospitalspersonalet med korrekt triagering af patienterne og dermed hjælpe med hurtigere behandlingstid for de akutte patienter.

Mikrovipper som sensorer

De såkaldte cantilevere er mikrovipper, der bøjer ved fiksering af biomolekyler på overfladen [1]. I tilfældet med skadestuen er mikrovipperne belagt med antistoffer, der er specifikke for suPAR, og bøjer derfor kun, hvis der er suPAR i væskeprøven. Mikrovipper er utroligt sensitive, hvilket er et strengt krav, da koncentrationerne af suPAR i blodet ligger omkring 100-1000 picomolær. En af de største udfordringer er at have et antistof, der er specifikt nok til kun at detektere suPAR og ikke andre lignende biomolekyler samtidig.

Genopstandelse af 90'ernes Discman

For at aflæse bøjningen af mikrovipperne på en billig men



Figur 1. a) Konceptet bag detektering med mikrovipper. Mikrovipperne er belagt med antistoffer specifikke til suPAR, og når suPAR kommer i kontakt med anti-suPAR, begynder mikrovipperne at bøje. b) Mikrovipperne kalibreres i 5 minutter inden de bliver udsat for suPAR. suPAR reagerer med anti-suPAR og reaktionen er mættet efter ca. 12 minutter. Herefter aflæses udbøjningen ift. en kontrol med et uspecifikt protein [2]

stabil måde, er komponenter fra 90'ernes Discman brugt. Den indeholder nemlig både en laser, som kan fokuseres på mikrovipperne, og en detektor til at opfange signalet fra laseren. De fleste har haft en Discman, og ved hvor irriterende det var, at musikken stoppede, fordi der opstod fejl i læsningen af disc'en, når man bevægede sig rundt. Derfor udviklede man

■ suPAR-proteinet

Soluble urokinase Plasminogen Activator Receptor (suPAR) er et protein, som findes i blodet i meget små koncentrationer (100-1000 picomolær). Når immunsystemet reagerer på inflammation i kroppen, øges koncentrationen af suPAR betragteligt, idet uPAR bliver kløvet af cellemembranen. Mængden af suPAR til stede i blodet har en direkte korrelation til alvoren af den pågældende sygdom. suPAR er derfor ikke en biomarkør for en specifik sygdom, men viser den generelle tilstand af patienten – og endda meget præcist. Derfor er dette protein særlig interessant at udvikle kvantitative detekteringsmetoder til, da hospitaler og sygehuse kan bruge resultatet til triagering af patienter [7].



Her ses en skematisering af en lab-on-a-CD med adskillige kamre i serie, der hver kan indeholde en sensor.

flere forskellige anti-shock-mekanismer. En af disse er "focus error"-signalet, der registrerer, om laseren er i

fokus. Hvis ikke, flyttes positionen af laseren, således at den kommer i fokus igen vha. et feedback loop. Det er dette signal, som bruges til at registrere bøjningen af mikrovipperne, dog foruden feedback loopet [2,3]. Dvs. at når mikrovipperne bøjer, kommer laseren en lille smule ud af fokus, hvilket bliver

i::scan revolutionerer overvågning af vandkvaliteten

con::cube er en fleksibel windowsbaseret terminal for alle s::can sonder.

Den nye i::scan turbiditets-sonde kombinerer høj performance med lave omkostninger til en yderst konkurrencedygtig pris.

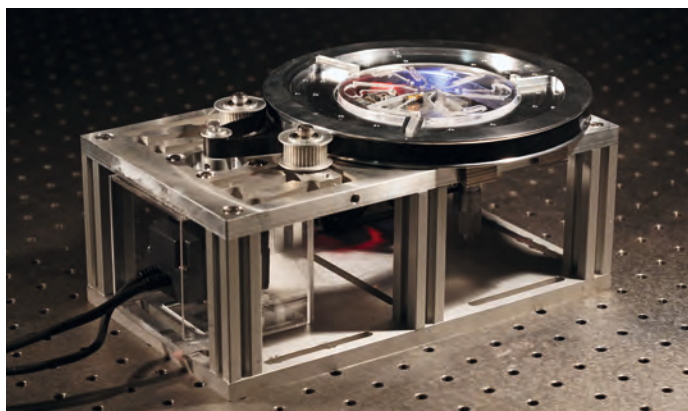
Aquasense · Tlf. 42425080
info@aquasense.dk · www.aquasense.dk

Aquasense
We make better sense

■ Lab-on-a-chip-systemer

Lab-on-a-chip (LOC)-systemer er stærkt miniaturiserede laboratorier, som er i stand til at foretage komplekse kemiske processor i mikrokanaler og -reaktorer. Disse systemer er typisk lavet i plast og er på størrelse med et kreditkort. En stor fordel ved LOC-systemer er den meget lille væskemængde, der skal til for at udføre reaktionerne, hvilket også typisk resulterer i hurtigere reaktionstider. LOC-systemer bliver udviklet specifikt til bestemte opgaver og er ofte beregnet til engangsbrug. Endnu findes der kun enkelte kommercielle produkter på markedet, men af disse kan nævnes graviditetstesten og blodsuktermåleren. Begge er produkter, der har haft stor indflydelse på store grupper af vores samfund.

registreret af detektoren (uden at flytte på laseren). Måling af en mikrovippe, der bøjer ved kontakt med suPAR, er vist i figur 1 [4]. Det ses, at mikrovipperne ikke bøjer, når et andet protein (her Platelet-Derived Growth Factor (PDGF)) kommer i kon-



Hele sensorsystemet (ca. 15 cm x 30 cm x 20 cm). Bæltet fra motoren til den store roterende skive sikrer, at rystelserne bliver så små som muligt.

takt med antistofferne, da disse kun binder til suPAR. Denne måde at aflæse bøjningen af mikrovipperne er både billig og præcis, og systemet er allerede udviklet til meget små (nanometer) fokusfejl. Derudover er den statistiske usikkerhed reduceret væsentligt ved at integrere mange (op imod hundredevis) mikroantilevere på samme platform – en såkaldt lab-on-a-chip (LOC)-platform (se faktaboks).

Væskehåndtering på CD'er

En cirkulær LOC-platform, en lab-on-a-CD, bruges til at håndtere væsken – i dette tilfælde patienternes blod. En af fordelene ved at bruge en cirkulær platform er, at man kan rotere den og på den måde skanne alle de integrerede mikrovipper hurtigt efter hinanden. Dermed kan man få resultater med lille statistisk usikkerhed, hvilket selvfølgelig er meget vigtigt på en skadestue. På CD'en integrerer man mikrokanaler til at flytte væsken rundt, og vha. smarte geometriske design af kanalerne kombineret med forskellige rotationshastigheder er det muligt at åbne ventiler [5], sedimentere blodet eller f.eks. mikse det med andre væsker.

Integrering af andre sensorer

Det er ikke kun mikrovipper, der er egnede til denne LOC-platform. En af de sensorer, der er velegnet, er 4D optisk mikroskopi. Denne teknologi bygger på at tage mange mikroskopbilleder ved forskellige fokuslængder over tid, for på den måde at danne sig et "3D-billede" af væskeprøven og hvordan den bevæger sig.

Fra disse billeder kan man så bestemme, hvilke typer af celler der er til stede, bl.a. ud fra deres morfologi samt mængden af cellerne. Ved at integrere og fusionere flere sensorer på samme platform åbner det op for nye muligheder. F.eks. vil man blive i stand til at teste for flere forskellige biomarkører på samme tid i den samme prøve, hvilket er mere bekvemt for patienterne, der derved skal have tappet mindre blod og får hurtigere svar med større statistisk sikkerhed.

■ MUSE-projektet

Projektet er ledet af professor Anja Boisen fra DTU Nanotech og er støttet med 17,4 mio. kr. fra Det Strategiske Forskningsråd. MUSE-projektet involverer forskellige industrielle partnere (bl.a. Grundfos Holding A/S og ViroGates A/S), hvilket sikrer at teknologien, der udvikles i projektet, rent faktisk også kan bruges i industrien. Projektet har en unik kombination af viden om DVD-optik for detektering af mikrovipper (Academia Sinica, Taiwan), om data-fusion (DTU Compute), om udvikling af platforme til biodetektering og 4D optisk mikroskopi (Unisensor A/S) og om mekanisk detektering (DTU Nanotech), hvilket giver mulighed for et stort udbytte og videnskabelig effekt. Mere info kan findes på www.dsf-muse.org.

Andre anvendelsesmuligheder

Sensorsystemet kan ikke kun bruges i hospitalsbranchen. Det er tidligere blevet brugt til at detektere små koncentrationer af sprængstof [6], hvilket er relevant i bl.a. lufthavne, togstationer og andre høj-risiko lokaliteter eller ved f.eks. minerydning. I MUSE-projektet vil systemet også blive brugt til miljømonitorering af spildevand, hvor det bl.a. er hormonlignende stoffer, der giver problemer for miljøet. Denne anvendelse er, om muligt, en endnu større udfordring, da disse hormoner er meget mindre i størrelsen end proteiner og optræder i lavere koncentrationer.

E-mail

Anna Line Brøgger: alibr@nanotech.dtu.dk

Referencer:

1. Boisen, A., Dohn, S., Keller, S. S., Schmid, S., & Tenje, M. (2011). Cantilever-like micromechanical sensors. *Reports on Progress in Physics*, 74(3), 036101. doi:10.1088/0034-4885/74/3/036101
2. Hwu, E.-T., Huang, K.-Y., Hung, S.-K., & Hwang, I.-S. (2006). Measurement of Cantilever Displacement Using a Compact Disk/Digital Versatile Disk Pickup Head. *Japanese Journal of Applied Physics*, 45(3B), 2368–2371. doi:10.1143/JJAP.45.2368
3. Bosco, F. G., Hwu, E.-T., Chen, C.-H., Keller, S., Bache, M., Jakobsen, M. H., Hwang, I.-S., Boisen, A. (2011). High throughput label-free platform for statistical bio-molecular sensing. *Lab on a chip*, 11(14), 2411–6. doi:10.1039/c1lc20116f
4. Bache, M., Bosco, F. G., Brøgger, A. L., Frøhling, K. B., Alstrøm, T. S., Hwu, E.-T., Chen, C.-H., Eugen-Olsen, J., Hwang, I.-S., Boisen, A. (2013). Nanomechanical recognition of prognostic biomarker suPAR with DVD-ROM optical technology. *Accepted in Nanotechnology*.
5. Brøgger, A. L., Kwasny, D., Bosco, F. G., Silahatoglu, A., Tümer, Z., Boisen, A., & Svendsen, W. E. (2012). Centrifugally driven microfluidic disc for detection of chromosomal translocations. *Lab on a chip*, 12(22), 4628–34. doi:10.1039/c2lc40554g
6. Bosco, F. G., Bache, M., Hwu, E.-T., Chen, C. H., Andersen, S. S., Nielsen, K. A., Keller, S.S., Jeppesen, J.O., Hwang, I.-S., Boisen, A. (2012). Statistical analysis of DNT detection using chemically functionalized microcantilever arrays. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 171–172, 1054–1059. doi:10.1016/j.snb.2012.06.033
7. Thunø, M., Macho, B., & Eugen-Olsen, J. (2009). suPAR: the molecular crystal ball. *Disease markers*, 27(3), 157–72. doi: 10.3233/DMA-2009-0657