



Α.Π. : 58526
Αθήνα, 13/12/21

ΚΟΣΜΗΤΟΡΑΣ

Προς τα Μέλη ΔΕΠ της
Σχολής Μηχ/γων
Μηχ/κών

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ

Σας προσκαλούμε στην παρουσίαση της Διδακτορικής Διατριβής του Υ.Δ. κ. **Κανακάρη Γεώργιου**, Διπλωματούχου Μηχανολόγου Μηχανικού, την οποία εκπόνησε στον Τομέα Μηχανολογικών Κατασκευών και Αυτομάτου Ελέγχου. Η παρουσίαση θα πραγματοποιηθεί την Δευτέρα 20 Δεκεμβρίου 2021, ώρα 10.00 π.μ. διαδικτυακά (<https://centralntua.webex.com/meet/leo>). Ο ελληνικός τίτλος της Διδακτορικής Διατριβής είναι ο εξής:

«Επι του ευέλικτου Σχεδιασμού Συστημάτων Παρακλίνιων Ανοσολογικών Δοκιμών»

Και ο Αγγλικός ως εξής
«On the modular Design of Point –of- Care Immunoassays »

Ο Κοσμητορας της Σχολής



N. Μαρμαράς
Καθηγητής Ε.Μ.Π



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

**ΤΟΜΕΑΣ ΜΗΧΑΝΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΑΤΑΣΚΕΥΩΝ ΚΑΙ ΑΥΤΟΜΑΤΟΥ
ΕΛΕΓΧΟΥ**

**ΕΠΙ ΤΟΥ ΕΥΕΛΙΚΤΟΥ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΥ ΓΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΑΡΑΚΛΙΝΙΩΝ
ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΥ Π. ΚΑΝΑΚΑΡΗ

Διπλωματούχου Μηχανολόγου Μηχανικού Ε.Μ.Π.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Λ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ, Αν. Καθ. ΕΜΠ (Επιβλέπων)
2. Ε. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Καθ. ΕΜΠ
3. Ν. ΧΡΟΝΗΣ, Αν. Καθ. Παν. Κρήτης

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Λ. ΑΛΕΞΟΠΟΥΛΟΣ, Αν. Καθ. ΕΜΠ
2. Ε. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΣ, Καθ. ΕΜΠ
3. Ν. ΧΡΟΝΗΣ, Αν. Καθ. Παν. Κρήτης
4. Γ. ΒΟΣΝΙΑΚΟΣ, Καθ. ΕΜΠ
5. Β. ΣΠΙΤΑΣ, Αν. Καθ. ΕΜΠ
6. Π. ΜΠΕΝΑΡΔΟΣ, Επ. Καθ. ΕΜΠ
7. Χ. ΠΡΟΒΑΤΙΔΗΣ, Καθ. ΕΜΠ

ABSTRACT

Medical testing at the Point of Care (PoC) is becoming essential for the timely diagnosis and monitoring of pathological conditions and infectious disease, for the proper treatment of the individual and for the protection of the community. The recent case of SARS-CoV-2 has outlined the need for decentralized immunoassay diagnostic technologies. The development of automated lab scale and benchtop point of care immunoassays is an actively pursued goal for both academia and industry. However, a gap between the rapid lateral flow test and the large, automated hospital analyzer still exists. Partly, this is because the miniaturization of laboratory immunoassay protocols remains elusive.

In this work, key concepts of immunoassays and point of care diagnostics are presented. The current state of the art is reviewed through literature and mostly through commercially available PoC systems. Their technology is discussed, and a list of their diagnostic targets is compiled.

Following this review, a point of care technology which can be shared across laboratory and benchtop systems is envisioned focusing on design modularity. A laboratory system for automated bead-based immunoassay preparation is developed, analyzed and its key components are presented. The system is then used to perform a full sandwich immunoassay for SARS-CoV-2 antibodies yielding promising results.

Following the development of the laboratory system, the building blocks for a benchtop point of care microfluidic disk that shares the same immunoassay technology are proposed. A new type of on-chip non-contact micropump that is activated using an IR laser beam is developed and tested. We report flow rates as high as 2 $\mu\text{l}/\text{sec}$ and total volumes over 160 μl with high displacement repeatability. The second development is a new type of burst microvalve that is based on hydrophobic porous glass microfiber filters. For this assembled part, we report burst pressures of 12.5 kPa which makes it suitable for use in centrifugal microfluidic systems. Both components follow the modularity concept pursued in this work. Using these two building blocks, some concept microfluidic disks for the performance of bead-based immunoassays are proposed and discussed. Initial prototyping work is presented along with motion system and detection concepts.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο ιατρικός έλεγχος στο σημείο φροντίδας, ή αλλιώς παρακλίνιος έλεγχος (Point-of-Care / PoC), εξελίσσεται σε ένα βασικό εργαλείο για την έγκαιρη διάγνωση και παρακολούθηση μολυσματικών ασθενειών και άλλων παθήσεων, τόσο για την θεραπευτική φροντίδα του ασθενούς όσο και για την προστασία της κοινότητας. Το πρόσφατο παράδειγμα του SARS-CoV-2, ανέδειξε περαιτέρω την ανάγκη για τεχνολογίες που επιτρέπουν τον αποκεντρωμένο διαγνωστικό ανοσολογικό έλεγχο. Για αυτό τον σκοπό, η ανάπτυξη εργαστηριακών και επιτραπέζιων PoC συστημάτων αποτελεί αντικείμενο έρευνας τόσο σε ακαδημαϊκό όσο και σε βιομηχανικό επίπεδο. Ωστόσο, ανάμεσα στο rapid lateral flow test και στους κλινικούς αναλυτές μεγάλου μεγέθους, υπάρχουν περιορισμένες λύσεις. Εν μέρει, αυτό οφείλεται στις προκλήσεις της μεταφοράς των εργαστηριακών πρωτοκόλλων σε λύσεις που βασίζονται στην μικρορευστονική.

Σε αυτή την εργασία, οι βασικές αρχές των ανοσοδοκιμασιών και των τεχνολογιών της διαγνωστικής στο σημείο φροντίδας παρουσιάζονται. Η πρόοδος του πεδίου παρουσιάζεται μέσα από τη βιβλιογραφία και κυρίως μέσα από τα διαθέσιμα συστήματα για PoC διαγνωστική. Οι αρχές λειτουργίας τους παρουσιάζονται και οι διαγνωστικοί τους στόχοι παρατίθενται.

Με αναφορά την ανασκόπηση των διαθέσιμων συστημάτων, συζητείται μια τεχνολογία PoC που μπορεί να μεταφερθεί τόσο σε εργαστηριακές όσο και σε μικρότερες διαγνωστικές συσκευές. Παρουσιάζεται ένα εργαστηριακό σύστημα για τη διεξαγωγή αυτοματοποιημένων ανοσολογικών πρωτοκόλλων με τη χρήση μικροσφαιριδίων. Το σύστημα χρησιμοποιείται για τη διεξαγωγή τεστ ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του SARS-CoV-2 παρουσιάζοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Το ακόλουθο βήμα μετά την ανάπτυξη του εργαστηριακού συστήματος, είναι η περιγραφή των βασικών στοιχείων για την ανάπτυξη ενός PoC φυγοκεντρικού μικρορευστονικού συστήματος που βασίζεται στην ίδια τεχνολογία ανοσολογικών δοκιμών. Ένας νέος τύπος μικροαντλίας που ενεργοποιείται με υπέρυθρη ακτινοβολία laser αναπτύσσεται και δοκιμάζεται. Αναφέρουμε ροές ρευστού μέχρι 2 μl/sec εντός μικρορευστονικού κυκλώματος, και ολικούς μεταφερόμενους όγκους άνω των 160 μl με υψηλή επαναληψιμότητα. Επίσης, αναπτύσσεται ένας νέος τύπος μικροβαλβίδας που βασίζεται σε υδρόφοβες δομές μικροϊνών γυαλιού. Για τις μικροβαλβίδες αναφέρουμε πιέσεις ενεργοποίησης της τάξης των 12.5 kPa, τιμή που τις καθιστά κατάλληλες για χρήση σε φυγοκεντρικά μικρορευστονικά συστήματα. Και τα δύο στοιχεία ακολουθούν τις αρχές του ευέλικτου σχεδιασμού που επιχειρείται σε αυτή την εργασία. Χρησιμοποιώντας τα δύο στοιχεία, παρουσιάζονται προτεινόμενα σχέδια μικρορευστονικών δίσκων για ανοσολογικές δοκιμές με μικροσφαιρίδια μαζί με αρχικά πρωτότυπα, συστήματα ανίχνευσης και κίνησης.