

TEZĂ DOCTORAT

Dispozitive imprimate cu aplicații în domeniul medical

Doctorand **Bianca-Emanuela Ciui**

Cooronator științific **Prof. Dr.Robert Săndulescu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINS

INTRODUCERE	13
Stadiul actual al cercetării în domeniu	15
Capitolul I. Considerații generale ale (bio)senzorilor	17
1.1. Clasificarea senzorilor (bio)chimici.....	17
1.2. Exemple de senzori comuni	19
Capitolul II. De la electrozi modificați spre dispozitive ingerabile	21
2.1. Senzori electrochimici ingerabili	22
2.2. Celule biocombustibile ingerabile.....	23
Capitolul III. De la senzori obișnuiți la dispozitive portabile	25
3.1. Proceduri de fabricare a senzorilor electrochimici	26
3.2. Spre miniaturizarea potențostatului și transmiterea wireless a datelor	28
3.3. Flexibilitatea senzorilor electrochimici imprimați	29
3.4. Abordarea neinvazivă/minim invazivă	31
3.5. Performanțe analitice	32
3.6. Alte cerințe și provocări.....	33
Capitolul IV. Exemple de senzori electrochimici portabili	39
4.1. Senzorii electrochimici integrați pe gutieră.....	39
4.2. Senzori electrochimici integrați pe mânuși	40
4.3. Senzori electrochimici integrați pe bandaje medicale	42
4.4. Senzori electrochimici bazați pe micro-ace	43
CONTRIBUȚII PERSONALE	45
Capitolul V. Senzor electrochimic integrat pe gutieră pentru detecția N (carboximetil) lizinei în salivă	47
Capitolul VI. Senzor electrochimic integrat pe bandaj medical și de tip micro-ac pentru screening-ul tirozinazei. Potențial în investigarea melanomului	65
Capitolul VII. Senzor electrochimic integrat pe mână pentru monitorizarea factorilor de virulență asociați cu <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	83
Capitolul VIII. Degete robotice pentru detecția analiților gustativi	103
CONCLUZII GEERALE	119
ORIGINALITATEA TEZEI	121
REFERINȚE	123

Cuvinte cheie: senzori portabili, tehnologie de imprimare, platforme neconvenționale, analize electrochimice, aplicații medicale și de mediu

I. Introducere

În ultimii ani au fost înregistrate numeroase progrese în domeniul tehnologiilor și tehnicilor de imprimare, având ca scop designul de noi senzori electrochimici. Combinația dintre electrochimie și metodologia de imprimare, împreună cu descoperirile în domeniul senzorilor miniaturizați, a permis introducerea unor instrumente analitice puternice pentru monitorizarea eficientă, atât a biomarkerilor caracteristici diferitelor afecțiuni, cât și a pericolelor din mediul înconjurător [1].

Printre tipurile de dispozitive electronice imprimate, senzorii electrochimici imprimați au o importanță deosebită datorită aplicațiilor pe scară largă în domeniul sănătății, alimentației, agriculturii și securității. Acestea au deschis noi căi pentru realizarea unor dispozitive electronice biocompatibile, adaptabile pe corpul uman, care doar cu câțiva ani în urmă erau dificil de imaginat și de realizat. O mare parte a progresului sistemelor electrochimice portabile imprimate se bazează atât pe inovații în ingineria materialelor, cât și pe combinații de cerneluri conductive cu polimeri sau diverși compoziți. Datorită acestui progres, noile generații de senzori electrochimici imprimați includ sisteme electronice flexibile, adaptabile anatomiei umane. Progresul senzorilor electrochimici portabili se bazează pe creativitatea cercetătorilor care au combinat tehnicile de imprimare serigrafică cu platforme neconvenționale, cum ar fi: mănuși, bandaje medicale, gutiere și proteze sau materiale textile. Această etapă tehnologică inovatoare a permis o mai bună integrare a senzorilor electrochimici, prin creșterea nivelului de acceptare al acestor dispozitive în stilul de viață al oamenilor [2].

Capitolul vizând **stadiul actual al cercetării în domeniu** prezintă evoluția senzorilor electrochimici comuni spre dezvoltarea dispozitivelor ingerabile. În plus, această secțiune prezintă cerințele necesare pentru dezvoltarea senzorilor electrochimici portabili. Luând în considerare aceste aspecte, secțiunea **Contribuții personale** se concentrează exclusiv pe prezentarea detaliată a performanțelor noilor senzori electrochimici imprimați. Principalele contribuții personale prezentate în cadrul acestei teze de doctorat au fost realizate în timpul unui stagiu de cercetare la Universitatea din California, San Diego (SUA), în Centrul de Senzori Portabili, sub supravegherea profesorului Joseph Wang și în cadrul laboratorului de Chimie Analitică și Analiză Instrumentală din Cluj-Napoca, România, sub îndrumarea profesorului Robert Săndulescu. Cu dorința de a folosi tehnologii inovatoare și de a oferi soluții practice în domeniul medical și de mediu, teza conține patru capitole principale.

II. Contribuții personale

Capitolul V. Senzor electrochimic integrat pe gutieră pentru detecția N-(carboximetil) lizinei în salivă

Schimbarea compoziției salivare este asociată cu starea de boală, stadiul acesteia sau cu ambele. În special, detecția analiților de glicozilare avansată (AGE), despre care se știe că sunt asociați complicațiilor diabetice și cardiovasculare, prezintă un mare interes [3]. N-carboximetil-lizina (CML) face parte din grupul de analiți AGE, iar nivelul ridicat al acesteia a fost corelat cu apariția stresului oxidativ, cu procesele de denaturare proteică, cu sinteza plăcilor aterosclerotice și cu diabetul [4]. În ciuda faptului că CML este determinat în probele de salivă prin metode analitice obișnuite, în acest studiu este raportat pentru prima dată un senzor electrochimic montat pe o gutieră pentru screening-ul său rapid din acest tip de probe.

Dispozitivul electrochimic de unică folosință, reprezentat de un senzor de tip ‚cavitas’ pentru screening-ul CML în saliva umană, a fost dezvoltat prin utilizarea unui protocol bine stabilit de imprimare pe o platformă flexibilă (**Fig. 1**). După imprimare, senzorul a fost montat pe o gutieră personalizată. Avantajele platformelor de tip gutiera se bazează pe faptul că acestea vin constant și continuu în contact cu saliva, care este un mediu biologic complex și care poate fi explorat pentru detecția diversilor biomarkeri. Mai mult decât atât, gutiera poate fi ușor integrată în viața de zi cu zi a unui pacient, fiind un substrat ideal pentru senzorii portabili. Dispozitivul electrochimic a fost atașat ulterior pe o mandibula ‚fantomă’, imitând cavitatea orală umană. CML a fost detectat electrochimic utilizând voltametria puls diferențială, iar senzorul a prezentat o bună corelare între nivelul de CML și intensitatea curentului înregistrat. De asemenea, senzorul a fost testat în prezența unor concentrații relevante de interferenți salivari, cu rezultate satisfăcătoare. Performanța analitică a senzorului, împreună cu posibilitatea investigației rapide a salivei, oferă numeroase beneficii pentru dispozitivele de tip point-of-care (POC) utilizate în aplicațiile clinice și biomedicale.

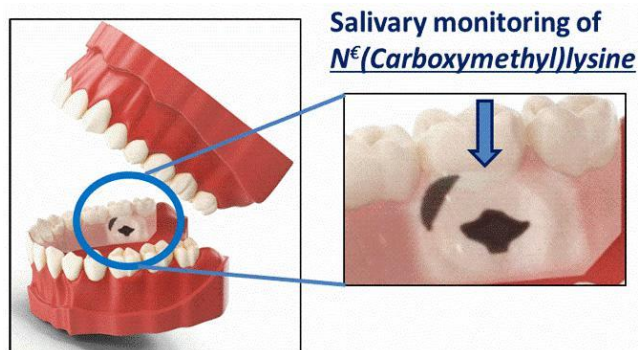


Fig. 1 Ilustrație a senzorului integrat pe gurieră pentru screening-ul N-(carboximetil) lizinei[5]

Capitolul VI. Senzor electrochimic integrat pe bandaj medical și de tip micro-ac pentru screening-ul tirozinazei. Potențial în investigarea melanomului

Dezvoltarea și performanțele analitice ale unui senzor imprimat pe bandaj medical pentru detecția tirozinazei (TYR) sunt descrise în acest capitol. TYR este o polifenoxidază prezentă în melanocitele epidermale și epiteliile pigmentate, fiind implicată în sinteza melaninei. Supraexpresia și acumularea în celulele pielii pot duce la formarea de pete închise la culoare, identificate ca melanom cutanat care reprezintă una dintre cele mai letale forme ale cancerului de piele [6].

Senzorul imprimat pe bandaj (**Fig. 2**) încorporează un gel hidrofил compatibil cu pielea, conținând catecol. În prezența moleculei țintă, TYR, catecolul imobilizat pe suprafața senzorului este oxidat la benzochinonă (BQ). Ulterior, bandajul inteligent este capabil să reducă amperometric produsul enzimatic generat, BQ. Noul dispozitiv imprimat pe bandaj poate fi atașat pe piele, fiind integrat cu un potențostat miniturizat și flexibil care efectuează transmisia wireless de date la un smartphone.

Pe lângă senzorul imprimat pe bandaj, a fost utilizată o platformă de tip micro-ac pentru detecția minim invazivă a TYR în țesuturile transdermice. Rolul senzorului micro-ac este străpungerea fizică a stratului superior al pielii, facilitând accesul la zonele mai profunde ale acestui țesut. În ansamblu, acești senzori (cel imprimat pe bandaj și micro-acul) prezintă un potențial semnificativ de detecție a TYR pe suprafața pielii, dar și sub piele, pentru monitorizarea rapidă a melanomului.

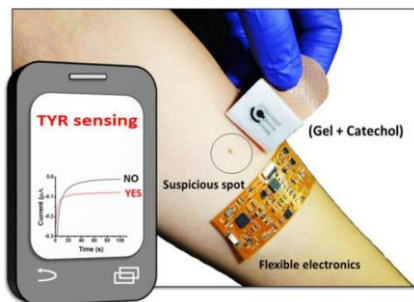


Fig. 2. Ilustrație a senzorului electrochimic imprimat pe bandaj pentru depistarea melanomului [7]

Capitolul VII. Senzor electrochimic integrat pe mână pentru monitorizarea factorilor de virulență asociați cu *Pseudomonas aeruginosa*

Pseudomonas aeruginosa este o bacterie gram-negativă implicată în infecțiile nosocomiale asociate mediului spitalicesc, fiind în corelație strânsă cu creșterea ratelor de morbiditate și mortalitate [8]. Deoarece este un germen patogen și mai ales rezistent la antibioterapie, în condiții deficitare de fier, *P. aeruginosa* este capabil să excrete în vecinătatea sa compuși cu greutate moleculară mică, numiți factori de virulență. Doi dintre principalii factori de virulență ai *P. aeruginosa* sunt pioverdina (PyoV) și piocianina (PyoC) [8]. *P. aeruginosa* împreună cu factorii de virulență sunt răspândiți în medii și locuri umede, cum ar fi ventilatoare, chiuvete, mobilier, tuburi endotraheale sau echipamente medicale. În plus, expunerea la acești agenți microbieni în mediul spitalicesc poate crea condiții pentru transmiterea patogenului, crescând dramatic costurile terapiei [8].

În acest capitol sunt descrise designul și funcționarea senzorilor electrochimici imprimați pe mănuși medicale (**Fig. 3**) utilizați în screening-ul factorilor de virulență menționați. Mănușa medicală cuprinde doi senzori electrochimici imprimați longitudinal, unul pe degetul arătător și celălalt pe degetul mijlociu. Ambii senzori electrochimici au fost imprimați cu cerneală de argint (pentru electrodul de referință) și cerneala de carbon (pentru electrozii de lucru, respectiv contraelectrozi). Mănușa cu senzorii electrochimici poate fi utilizată pentru screening-ul rapid al PyoC și PyoV pe diferite suprafețe contaminate. După imprimare, pe suprafața electrozilor a fost imobilizat un gel conductiv semisolid. Gelul a avut rolul de a facilita colectarea analiților de interes de pe suprafețele contaminate. Metoda de „atingere și detecție” se bazează pe măsurători voltametrice și oferă un răspuns fiabil și robust în aproximativ 4 minute. Costul scăzut, posibilitatea reutilizării, rapiditatea și simplitatea fabricării mănușilor imprimate serigrafic sunt caracteristici importante pentru screening-ul descentralizat al riscului contaminării bacteriene.

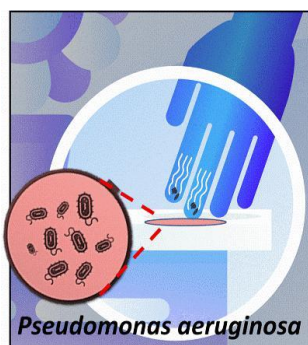


Fig. 3. Ilustrație a senzorilor imprimați pe mănușă pentru detecția *Pseudomonas aeruginosa* [9]

Capitolul VIII. Degete robotice pentru detecția analiților gustativi

Deoarece simțul gustului este esențial pentru ființele umane, există numeroase cerințe pentru detecția aromelor culinare prin intermediul instrumentelor robotizate asociate cu industria alimentară și farmaceutică [10].

În acest capitol este prezentat conceptul de degete robotizate pentru detecția a trei gusturi majore, precum cel dulce, acru și cel picant în diverse produse alimentare și băuturi. Pentru a face față acestei provocări, trei electrozi electrochimici au fost imprimați pe o mănușă flexibilă care a fost atașată ulterior pe o mână robotică (**Fig 4**). Degetul arătător imprimat cu cerneală de carbon detectează gustul acru, prin screening-ul acidului ascorbic. Biosenzorul enzimatic modificat cu Albastru de Prusia, aflat pe degetul mijlociu, permite detecția gustului dulce (prin screening-ul glucozei). Degetul inelar imprimat cu cerneală de carbon este capabil să detecteze prezența gustului picant asociat cu analitul capsaicină. Diferite arome din produsele alimentare lichide și pulberile solide au fost identificate utilizând mâna robotică, pe baza „amprentelor” electrochimice distincte ale markerilor de gust abordați în acest studiu. Mai mult decât atât, mâna robotică a fost utilizată pentru detecția cafeinei și a glucozei. Astfel, senzorii robotici ar putea face diferența între băuturile cafeinizate/decafeinizate și dulci/neîndulcite. Electrozii imprimați pe mâna robotică imită conceptul de „limbă electronică”, fiind cuplați la un potențostat miniaturizat, iar transmisia datelor se face în timp real printr-un sistem wireless către un smartphone.

Astfel de instrumente robotizate pentru detecția aromelor și implicit a gustului, ar putea fi utilizate într-o gamă largă de domenii industriale și activități zilnice. De asemenea, cuplarea senzorilor electrochimici cu tehnologiile robotizate, are potențialul de a furniza mai multă independență și siguranță în viața cotidiană.

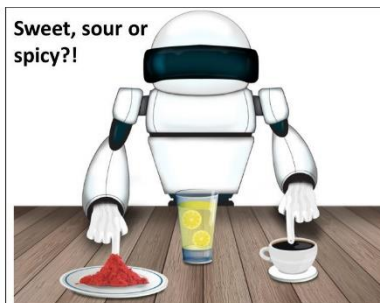


Fig. 4 Ilustrație a degetelor robotice pentru screening-ul aromelor [11]

CONCLUZII GENERALE ȘI ORIGINALITATEA TEZEI

Originalitatea acestei teze este demonstrată prin fabricarea și testarea unor senzori electrochimici inovatori, imprimați pe platforme neconvenționale, cum ar fi: gutiere, mănuși de laborator și bandaje medicale. Senzorii sensibili au fost fabricați de la zero și investigați din punct de vedere al performanțelor analitice în două laboratoare: Centrul de Senzori Portabili (Universitatea din California, San Diego, SUA) și Departamentul de Chimie Analitică (Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, România). Proiectele personale dezvoltate în această teză se concentrează pe dezvoltarea senzorilor electrochimici neinvazivi (sau minim invazivi), care se pretează aplicării pe corpul uman și care prezintă un potențial semnificativ de a detecta analiți chimici cu relevanța fiziologică sau din mediul înconjurător. Aceste progrese tehnologice vor conduce în viitorul apropiat la îmbunătățirea calității vieții, reducând în același timp costurile medicale.

Referințe

- [1] Kim J, Kumar R, Bandothkar AJ, Wang J. Advanced Materials for Printed Wearable Electrochemical Devices: A Review. *Adv Electron Mater.* 2017;3(1):1-15.
- [2] Bandothkar AJ, Jeerapan I, Wang J. Wearable Chemical Sensors: Present Challenges and Future Prospects. *ACS Sensors.* 2016;1(5):464-482.
- [3] Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953-961.
- [4] Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct.* 2016;7(1):46-57.
- [5] **Ciui B**, Tertîș M, C. Braitoru, Ilea A, Săndulescu R, Wang J, Cristea C. Non-invasive cavitas sensor for salivary monitoring of N€(Carboxymethyl)lysine, *Sensors and Actuators.* 2018. *submitted.*
- [6] Weinstein D, Leininger J, Hamby C, Safai B. *Diagnostic and Prognostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Melanoma.* Vol 7. (Murphy MJ, ed.). New York, NY: Springer New York; 2012. doi:10.1007/978-1-60761-433-3.
- [7] **Ciui B**, Martin A, Mishra RK, Brunetti B, Nakagawa T, Dawkins TJ, Lyu MJ, Cristea C, Săndulescu R, Wang J. Wearable Wireless Tyrosinase Bandage and Microneedle Sensors: Toward Melanoma Screening. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(7):1701264.
- [8] Cernat A, Tertîș M, Gandouzi I, Bakhrouf A, Suciuc M, Cristea C. Electrochemical sensor for the rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* siderophore based on a nanocomposite platform. *Electrochem commun.* 2018;(88):5-9.
- [9] **Ciui B**, Tertîș M, Cernat A, Săndulescu R, Wang J, Cristea C, Finger-based printed sensors integrated on a glove for on-site screening of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors. *Anal. Chem.* 2018; 90 (12): 7761-7768.
- [10] Brogårdh T. Present and future robot control development-An industrial perspective. *Annu Rev Control.* 2007;31(1):69-79.
- [11] **Ciui B**, Martin A, Mishra RK, Nakagawa T, Dawkins TJ, Lyu MJ, Cristea C, Săndulescu R, Wang J, Chemical Sensing at the Robot Fingertips: Towards Automated Taste Discrimination in Food Samples. *ACS Sensors.* 2018, *just accepted.*

DOCTORAL THESIS

Printed sensing devices for health applications

PhD candidate **Bianca-Emanuela Ciui**

PhD supervisor **Prof. Dr.Robert Săndulescu**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	13
STATE OF THE ART	15
Chapter I. General consideration of (bio)sensors.....	17
1.1. Classification of (bio)chemical sensors.....	17
1.2. Examples of common sensors	19
Chapter II. From common modified electrodes toward edible and ingestible devices	21
2.1. Edible electrochemical sensors	23
2.2. Edible biofuel cell.....	23
Chapter III. From common sensors toward wearable devices	25
3.1. Fabrication procedures for wearable electrochemical sensors.....	26
3.2. Towards potentiostat miniaturization and wireless data transmission	28
3.3. Stretchability of the printed electrochemical sensors	29
3.4. Non-invasive/minim-invasive approach	31
3.5. Analytical performances.....	32
3.6. Other requirements and challenges	33
Chapter IV. Examples of wearable electrochemical sensors	39
4.1. Mouthguard/salivary-based electrochemical sensors.....	39
4.2. Glove-based electrochemical sensors	40
4.3. Bandages/skin-based electrochemical sensors	42
4.4. Microneedle-based electrochemical sensors	43
PERSONAL CONTRIBUTIONS.....	45
Chapter V. Mouthguard-based sensor for N^ε(Carboxymethyl)lysine detection in saliva... 47	
Chapter VI. Printed electrochemical-based bandage and microneedle sensors for tyrosinase screening. Potential of melanoma investigation	65
Chapter VII. Glove-based printed fingers for environmental monitoring of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> virulence factors.....	83
Chapter VIII. Robotic fingers for gustatory chemical sensing.....	103
GENERAL CONCLUSIONS	119
ORIGINALITY OF THE THESIS	121
REFERENCES	123

Keywords: *wearable sensors, screen-printing technology, unconventional platforms, electrochemical analysis, health and environmental applications*

I. Introduction

In recent years there have been many exciting advances in the usage of screen-printing technologies to design new types of electrochemical sensors. The combination of electrochemistry with screen-printing methodology along with breakthroughs in sensor miniaturization has allowed the introduction of powerful analytical tools for effective monitoring of biomarkers and environmental hazards [1].

Among the sub-fields of printed electronics, printed wearable electrochemical sensors are of special importance due to their widespread applications in healthcare, food, agriculture and security. These systems have opened new paths for body-integrated electronics that were earlier difficult to achieve. Much of the progress of printed wearable electrochemical systems relies on both innovations in materials engineering as well as novel combinations of conductive inks with diverse polymers or composites. Because of this advancement, new generations of printed electrochemical sensors include soft, light, flexible and anatomically-compliant electronics. The progress of wearable electrochemical sensors has relied on researchers' creativity in combining screen-printing techniques with unconventional platforms and substrates such as: gloves, medical bandages, mouthguards, and textiles, among others. This innovative technological step has permitted better bio-integration of wearable electrochemical sensors, which in turn increases the acceptance levels of these devices in humans' lifestyle [2].

The **State of the art** chapter presents the advancement of common electrochemical sensors toward development of edible devices. Additionally, this section presents detailed requirements for the development of wearable electrochemical sensors. Taking into considerations these aspects, the '**Personal Contribution**' section focuses exclusively on presenting in detail the performances of novel printed electrochemical sensors.

The main personal contributions presented in this PhD thesis were initiated during a research stage at the University of California San Diego (USA), Center of Wearable Sensors, under the supervision of Professor Joseph Wang and continued in the Analytical Chemistry Department, 'Iuliu Hațieganu' University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania, under the supervision of Professor Robert Sandulescu. With the strong desire to employ innovative technologies and offer practical solutions for healthcare and environmental monitoring, the thesis contains four main chapters.

II. Personal contributions

Chapter V. Mouthguard-based sensor for N^ε(Carboxymethyl)lysine detection in saliva

The change in salivary composition is associated with illness susceptibility, illness state, or both. In particular, the detection of advanced glycation end products (AGE) which are known to affect the progression of diabetic and cardiovascular complications, is of great interest [3]. N-Carboxymethyl-lysine (CML) is a major AGE and its high concentration have been linked with oxidative stress and long-term damage processes in proteins, in aging, atherosclerotic plaques and diabetes [4]. Despite the fact CML is quantifiable in untreated saliva samples, an electrochemical sensor mounted in the oral cavity for its fast screening is firstly reported in this study.

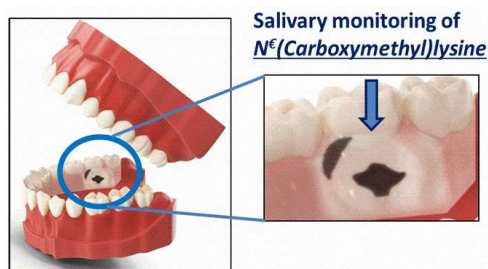


Fig. 1. Illustration of the mouthguard sensor for N^ε(Carboxymethyl)lysine screening [5]

The electrochemical device, represented by a replaceable ‘cavitas sensor’ for painless and sensitive screening of CML in whole human saliva, was developed by employing a well-established screen-printing protocol on a flexible foil platform (**Fig 1**). After printing, the sensor was fitted into a customized mouthguard. The advantages of mouthguards platforms rely on their constant connection with saliva, which is a rich biologic media that can be explored for the presence of various biomarkers. Moreover, the mouthguards can be readily integrated into the daily life of a patient as a substrate for wearable sensors. The fabricated electrochemical device was attached on a phantom mandible, imitating the human oral cavity. CML was electrochemically screened using fast DPV and the sensor exhibited a good connection between CML levels and the current output. The sensor was also verified in the presence of intrinsic and extrinsic salivary interferences at relevant levels, with satisfactory results. The sensor’s analytical performance together with the possibility of fast saliva investigation deliver countless benefits for more consistent POC devices used for clinical and biomedical applications.

Chapter VI. Printed electrochemical-based bandage and microneedle sensors for tyrosinase screening. Potential of melanoma investigation

The development and performance of a wearable, fully integrated smart bandage sensor with flexible electronics for detection of tyrosinase (TYR) activity towards potential melanoma screening is described in this chapter. TYR is a polyphenol oxidase expressed in epidermal melanocytes and pigmented epithelia, being involved in the synthesis of melanin. Its over-expression and accumulation in skin cells can lead to the formation of dark colored spots, identified as skin melanoma which represents one of the most lethal forms of skin cancer [6].

The bandage printed sensor (**Fig. 2**) incorporates a biocompatible hydrophilic gel containing catechol. In the presence of the target, TYR, the immobilized catechol is oxidized to the correspondent benzoquinone (BQ). Subsequently, the smart-bandage is able to reduce the generated enzymatic product, BQ, by amperometric measurements on the printed carbon-based working electrode. The new skin-worn TYR bandage biosensor has been combined with a flexible electronic board which performed wireless data transmission to a mobile device.

Besides the noninvasive printed bandage sensor, a minimally invasive microneedle sensing platform was employed for TYR screening in transdermal tissues. The role of the microneedle TYR sensor is to physically pierce the upper layer of the skin, facilitating the access to deep skin tissue areas. Overall, these bandage and microneedle wearable sensors offer significant potential for detecting TYR on the skin surface, but also under the skin, towards fast monitoring of melanoma.

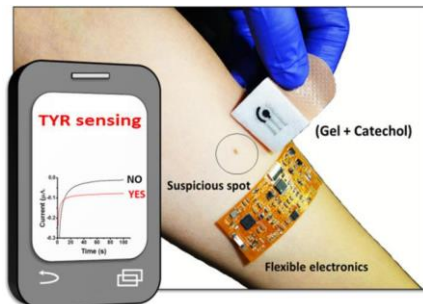


Fig. 2. Illustration of the electrochemical bandage sensor towards melanoma screening [7]

Chapter VII. Glove-based printed fingers for environmental monitoring of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) is a gram-negative bacteria that is involved in hospital-associated nosocomial infections, being in strong correlation with increased rates of morbidity and mortality [8]. Since it is a resourceful pathogen and a challenging adversary, under iron-deficient circumstances *P. aeruginosa* is able to generate low-molecular weight composites, called virulence factors, in their vicinity places. Two of the main virulence factors of *P. aeruginosa* are Pyoverdine (PyoV) and Pyocyanin (PyoC) [8]. *P. aeruginosa* together with its virulence factors inhabit humid environments and moist places such as ventilators, sinks, furniture, endotracheal tubes

or medical equipment. In addition, exposure to these antimicrobial agents in the hospital environment may create conditions for pathogen transmission, increasing dramatically the therapy costs [8].

The design and operation of a medical glove-based electrochemical sensor (**Fig 3**) used for screening of the mentioned virulence factors is described in this chapter. The medical glove comprises two electrochemical sensors printed lengthwise the index and middle fingers. After the glove-based sensors platform is positioned on an individual's hand, it can be useful for quick screening of PyoC and PyoV on different contaminated surfaces. Both electrochemical sensors were printed using silver ink for reference electrode and carbon ink for working and counter electrodes, respectively. After printing, a semisolid conductive gel was placed on the surface of the electrodes. The gel had the role of facilitating the analytes to diffuse to the electrode, after the fingers-based devices were swiping different contaminated surfaces. The 'swipe for notification' method is based on a square wave voltammetry measurement and gives a reliable and robust feedback in about 4 minutes. The inexpensive, reusability, rapidity and the straightforwardness of the sensing glove fabrication are important features towards decentralized screening of bacterial threats.

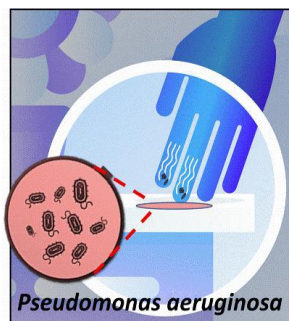


Fig. 3. Illustration of the electrochemical glove sensor towards *Pseudomonas aeruginosa* screening [9]

Chapter VIII. Robotic fingers for gustatory chemical sensing

Since the sense of taste is essential for human beings, there are also considerable demands for taste sensing *via* robotic tools in connection with food and pharmaceutical industries [10].

The concept of robotic chemical sensing fingers for the detection of three major tastes, including sweetness, sourness, and spiciness in varied series of foodstuff and beverages is presented in this chapter. To address this challenge, three sensing electrodes were screen-printed on a flexible glove which was lined up on a robotic hand (**Fig. 4**). Carbon-printed index finger detects the sour flavor, revealing the presence of ascorbic acid. Prussian Blue modified enzyme-based biosensor, on the sweet-sensing middle finger, allows rapid screening of glucose. Spicy-sensing carbon-based sensing finger is able to detect the presence of capsaicin. Various flavors of liquid foodstuffs and solid powders were identified using the robotic sensing hand, based on the distinct electrochemical signatures of the taste markers. Moreover, robotic sweet and caffeine sensors could discriminate between caffeinated/decaffeinated and sugar/sugar-free beverages. The soft e-skin sensing electrodes were coupled to a wireless electronic board for real-time Wi-Fi data transmission to a smart device. Such taste sensing robotic tools could help in a wide

range of industrial operations and daily activities. Also, coupling low-cost, electrochemical worn sensors with robotic technologies have the potential to give more independence and ease in daily life.

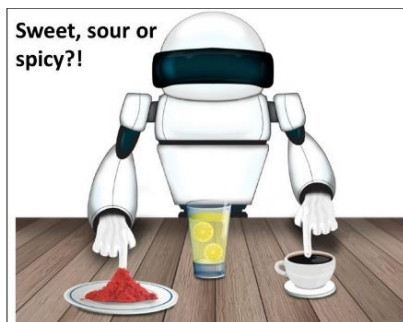


Fig. 4. Illustration of the electrochemical-based robotic fingers toward flavors screening [11]

General conclusions and originality of the thesis

The originality of this thesis is demonstrated through the fabrication and testing of novel, wearable electrochemical sensors printed on unconventional platforms such as: a mouthguard, investigation gloves and medical bandages. Wearable sensors were fabricated 'from scratch' exclusively in two main laboratories where their analytical performance was investigated: Center of Wearable Sensors, University of California, San Diego, USA and Analytical Chemistry Department, 'Iuliu Hațieganu' University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania. The personal projects developed in this thesis focus on developing body-compliant, skin-worn electrochemical sensors that possess the significant potential of detecting physiologically relevant chemicals directly on the human body, or from the surrounding environment, in a completely non-invasive manner. These developments hold considerable promise for maintaining and improving quality of life while reducing medical costs.

References

- [1] Kim J, Kumar R, Bhandodkar AJ, Wang J. Advanced Materials for Printed Wearable Electrochemical Devices: A Review. *Adv Electron Mater.* 2017;3(1):1-15.
- [2] Bhandodkar AJ, Jeeranpan I, Wang J. Wearable Chemical Sensors: Present Challenges and Future Prospects. *ACS Sensors.* 2016;1(5):464-482.
- [3] Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S. Role of Advanced Glycation End Products in Diabetic Neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953-961.
- [4] Delgado-Andrade C. Carboxymethyl-lysine: thirty years of investigation in the field of AGE formation. *Food Funct.* 2016;7(1):46-57.
- [5] Ciui B, Tertiş M, C. Braitoru, Ilea A, Săndulescu R, Wang J, Cristea C. Non-invasive cavitas sensor for salivary monitoring of Nε(Carboxymethyl)lysine, *Sensors and Actuators.* 2018. *submitted.*
- [6] Weinstein D, Leininger J, Hamby C, Safai B. *Diagnostic and Prognostic Biomarkers and Therapeutic Targets in Melanoma.* Vol 7. (Murphy MJ, ed.). New York, NY: Springer New York; 2012. doi:10.1007/978-1-60761-433-3.
- [7] Ciui B, Martin A, Mishra RK, Brunetti B, Nakagawa T, Dawkins TJ, Lyu MJ, Cristea C, Săndulescu R, Wang J. Wearable Wireless Tyrosinase Bandage and Microneedle Sensors: Toward Melanoma Screening. *Adv Healthc Mater.* 2018;7(7):1701264.
- [8] Cernat A, Tertis M, Gandouzi I, Bakhrouf A, Suci M, Cristea C. Electrochemical sensor for the rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* siderophore based on a nanocomposite platform. *Electrochem commun.* 2018;(88):5-9.
- [9] Ciui B, Tertiş M, Cernat A, Săndulescu R, Wang J, Cristea C, Finger-based printed sensors integrated on a glove for on-site screening of *Pseudomonas aeruginosa* virulence factors. *Anal. Chem.* 2018; 90 (12): 7761-7768.
- [10] Brogårdh T. Present and future robot control development-An industrial perspective. *Annu Rev Control.* 2007;31(1):69-79.
- [11] Ciui B, Martin A, Mishra RK, Nakagawa T, Dawkins TJ, Lyu MJ, Cristea C, Săndulescu R, Wang J, Chemical Sensing at the Robot Fingertips: Towards Automated Taste Discrimination in Food Samples. *ACS Sensors.* 2018. *just accepted.*