

[HTTPS://PUBS.ACS.ORG/DOI/10.1021/ACSANM.0C02048#](https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsanm.0c02048#)

Estrategias de detección de virus y patógenos basadas en nanosensores magnéticos antes y durante el COVID-19

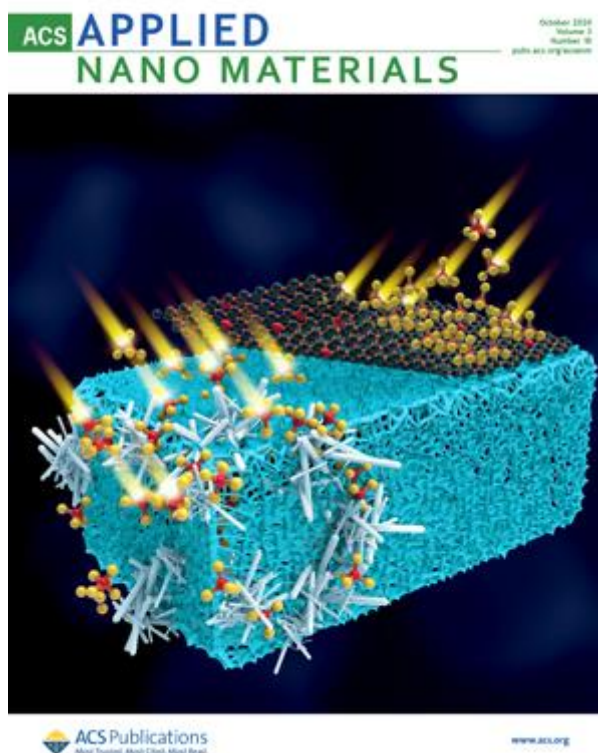
- kai wu*
- ,
- renata saha
- ,
- Su Diqing
- ,
- Venkatramana D. Krishna
- ,
- jinming liu
- ,
- Maxim C.-J. animar*
- ,
- Jian Ping Wang*

Citar este artículo: *Solicitud ACS. Nano Materia.* 2020 , 3 , 10 , 9560–9580

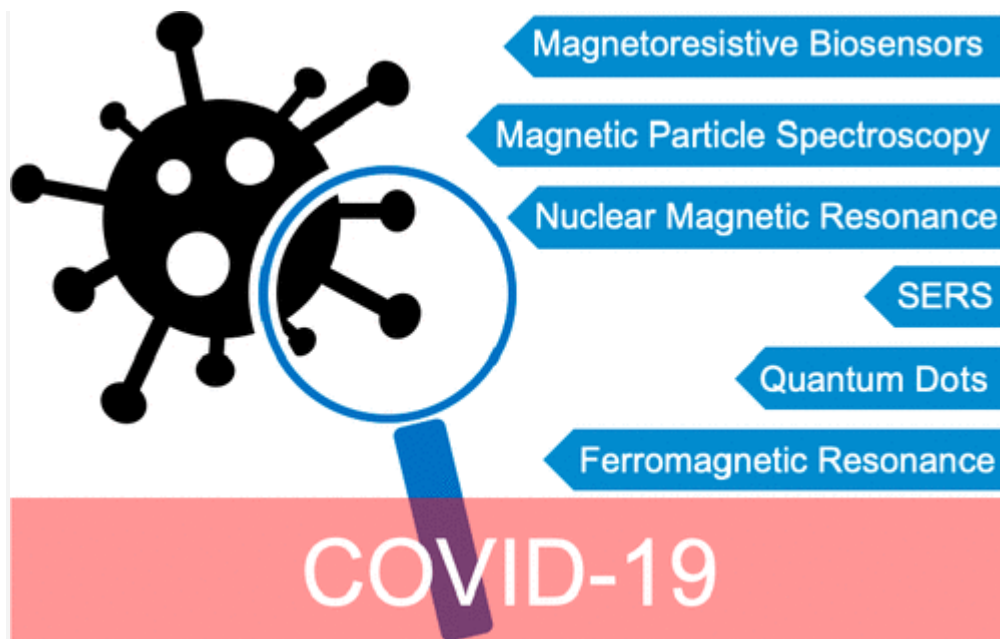
Fecha de publicación : 22 de septiembre de 2020

<https://doi.org/10.1021/acsanm.0c02048>

Copyright © 2020 Sociedad Química Americana



[Nano materiales aplicados por ACS](https://www.acs.org)



El nuevo síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), es una amenaza para el sistema de salud mundial y la seguridad económica. A partir de julio de 2020, aún no hay medicamentos o vacunas específicos disponibles para COVID-19; un diagnóstico rápido y preciso de SARS-CoV-2 es esencial para frenar la propagación de COVID-19 y para la implementación eficiente de estrategias de control y contención. La nanodetección magnética es un tema emergente que representa las fronteras de las áreas magnéticas y de biodetección actuales. La última década ha visto un rápido crecimiento en la aplicación de herramientas magnéticas para aplicaciones biológicas y biomédicas. Los avances recientes en nanomateriales magnéticos y nanotecnologías han transformado los métodos de diagnóstico actuales a nanoescala y han llevado el límite de detección al diagnóstico de enfermedades en etapa temprana. Aquí en, esta revisión cubre la literatura de nanosensores magnéticos para la detección de virus y patógenos antes del COVID-19. Revisamos las técnicas populares de nanodetección magnética, incluida la magnetorresistencia, la espectroscopia de partículas magnéticas y la resonancia magnética nuclear. También se revisan los kits magnéticos de diagnóstico en el punto de atención con el objetivo de desarrollar diagnósticos listos para usar para controlar el brote de SARS-CoV-2 y prevenir futuras epidemias. Además, también se cubren otras plataformas que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para mejorar la detección de patógenos y virus. El objetivo de esta revisión es informar a los investigadores sobre las plataformas de diagnóstico y vigilancia del SARS-CoV-2 y sus actuaciones. Revisamos las técnicas populares de nanodetección magnética, incluida la magnetorresistencia, la espectroscopia de partículas magnéticas y la resonancia magnética nuclear. También se revisan los kits magnéticos de diagnóstico en el punto de atención con el objetivo de desarrollar diagnósticos listos para usar para controlar el brote de SARS-CoV-2 y prevenir futuras epidemias. Además, también se cubren otras plataformas que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para mejorar la detección de patógenos y virus. El objetivo de esta revisión es informar a los investigadores sobre las plataformas de diagnóstico y vigilancia del SARS-CoV-2 y sus actuaciones. Revisamos las técnicas populares de nanodetección magnética, incluida la magnetorresistencia, la espectroscopia de partículas magnéticas y la resonancia magnética nuclear. También se revisan los kits magnéticos de diagnóstico en el punto de atención con el objetivo de

desarrollar diagnósticos listos para usar para controlar el brote de SARS-CoV-2 y prevenir futuras epidemias. Además, también se cubren otras plataformas que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para mejorar la detección de patógenos y virus. El objetivo de esta revisión es informar a los investigadores sobre las plataformas de diagnóstico y vigilancia del SARS-CoV-2 y sus actuaciones. Además, también se cubren otras plataformas que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para mejorar la detección de patógenos y virus. El objetivo de esta revisión es informar a los investigadores sobre las plataformas de diagnóstico y vigilancia del SARS-CoV-2 y sus actuaciones. Además, también se cubren otras plataformas que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para mejorar la detección de patógenos y virus. El objetivo de esta revisión es informar a los investigadores sobre las plataformas de diagnóstico y vigilancia del SARS-CoV-2 y sus actuaciones.

PALABRAS CLAVE:

- [SARS-CoV-2](#)
- [COVID-19](#)
- [virus](#)
- [nanosensor magnético](#)
- [biosensor](#)
- [magnetorresistencia](#)
- [espectroscopia de partículas magnéticas](#)
- [nuclear](#)

NOTA

Este artículo está disponible a través del [subconjunto ACS COVID-19](#) para reutilización y análisis de INVESTIGACIÓN sin restricciones en cualquier forma o por cualquier medio con reconocimiento de la fuente original. Estos permisos se otorgan por la duración de la declaración de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de COVID-19 como una pandemia global.

1. Introducción

SECCIONES DEL ARTÍCULO

[Salta a](#)

En diciembre de 2019, se informó un grupo de casos de neumonía grave en Wuhan, provincia de Hubei, China. (1) Posteriormente, se aisló una nueva cepa de coronavirus perteneciente a la amplia familia de los coronavirus a partir del líquido de lavado broncoalveolar. (2,3) Inicialmente, el virus se denominó nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) y luego se le cambió el nombre a síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2). (4,5) El brote que comenzó en China se ha expandido rápidamente en todo el mundo, y el 30 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la nueva infección por coronavirus una "emergencia de salud pública de interés internacional", y la enfermedad se denominó enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El COVID-19 fue declarado pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020, debido a su rápida propagación en varios países del mundo. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de cadena positiva envuelto con un gran genoma de ARN de ~30 kb con características genómicas similares a las de los coronavirus conocidos. (6,7) El ARN genómico del coronavirus

codifica complejos de replicación y transcripción a partir de un único marco de lectura abierto grande (ORF1ab) y proteínas estructurales del virus. (8) Las principales proteínas estructurales del coronavirus son la espiga (S), la envoltura (E), la membrana (M) y la nucleocápside (N).

Actualmente no existe ningún medicamento para tratar el COVID-19. Debido a que la manifestación clínica de COVID-19 varía desde síntomas leves parecidos a los de la gripe hasta neumonía potencialmente mortal y enfermedad respiratoria aguda, es esencial tener un diagnóstico adecuado durante una etapa temprana de la infección para implementar de manera eficiente las medidas de control para frenar la propagación de COVID-19.

(9-11) Actualmente, la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa en tiempo real (RT-PCR) es la prueba de laboratorio más utilizada para el diagnóstico de COVID-19. La RT-PCR detecta el ARN del SARS-CoV-2 y se dirige a diferentes regiones genómicas del ARN viral. (12-14) Aunque la RT-PCR es una técnica sensible, requiere equipos de laboratorio costosos y técnicos capacitados para realizar la prueba y puede demorar hasta 48 h para generar resultados. Además, los estudios han encontrado una tasa de falsos negativos de hasta un 30 % para RT-PCR en el curso temprano de la infección. (15-18) Varios laboratorios de todo el mundo están trabajando para mejorar los métodos de RT-PCR y desarrollar plataformas alternativas de diagnóstico molecular. La amplificación isotérmica de ácidos nucleicos, que permite la amplificación rápida de secuencias diana a una sola temperatura constante, se emplea en varias pruebas, incluida la prueba ID NOW COVID-19 de Abbott Diagnostics. ID NOW es una prueba rápida en el punto de atención (POC) que permite la detección directa de ARN viral de la muestra clínica sin necesidad de extracción de ARN. Sin embargo, estudios recientes han encontrado tasas de falsos negativos que oscilan entre el 12 % y el 48 %, principalmente debido a condiciones inadecuadas de transporte de muestras y muestras inadecuadas. (19-21) Además, esto puede probar solo una muestra por ejecución. Recientemente, Abbott Diagnostics ha desarrollado una prueba rápida para la detección de la infección por COVID-19 basada en la tecnología de flujo lateral para detectar el antígeno de la nucleocápsida viral. Los métodos serológicos como el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y la inmunocromatografía de flujo lateral, pruebas que detectan anticuerpos, se pueden usar para controlar la inmunidad a la infección y la progresión de la enfermedad. (22) Aunque un resultado negativo de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 no descarta el COVID-19, los ensayos serológicos ayudarán a evaluar la exposición previa al SARS-CoV-2 en una población y, por lo tanto, tendrán un uso potencial para comprender la epidemiología del COVID-19. Los ensayos serológicos actualmente disponibles pueden detectar anticuerpos IgM, IgG o IgA contra la proteína de pico (S) o nucleocápside (N). (23-25) Sin embargo, la posible reactividad cruzada de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 con los anticuerpos generados contra otros coronavirus es un desafío para desarrollar pruebas serológicas precisas para el COVID-19. (26) Otras estrategias de ensayo no magnético para detectar el SARS-CoV-2 se han revisado ampliamente en la referencia (27)– (29) Recientemente, Liu et al. revisó seis métodos prometedores que incluyen la secuenciación del genoma completo, RT-PCR, secuenciación objetivo de nanoporos (NTS), técnicas de inmunoensayo basadas en anticuerpos, sensores biomoleculares basados en papel y tecnología basada en el sistema Cas (CRISPR-Cas) de repeticiones palindrómicas cortas agrupadas regularmente interespaciadas para la detección de SARS-CoV-2. (27) La secuenciación del genoma completo se basa en la identificación de la secuencia completa del ácido nucleico viral, que

es el enfoque más completo pero también es costoso y requiere mucho tiempo. Primero, la RT-PCR realiza una transcripción inversa del ARN viral en secuencias de ADN complementarias, seguido de la amplificación exponencial de fragmentos de genes con la ayuda de cebadores específicos de diana. La tecnología NTS combina las ventajas de la secuenciación del genoma completo y la RT-PCR. La secuencia del gen objetivo primero se amplifica y luego pasa por un proceso de secuenciación, donde se puede analizar tanto la concentración de analitos como la información detallada de la secuencia de ácido nucleico. El método CRISPER-Cas hace uso del mecanismo especial de CRISPER RNAs y Cas13a. Cas13a, que se reprograma con ARN CRISPER, se puede activar después del reconocimiento del ARN objetivo, lo que conduce a la escisión de un ARN informador que está unido a un extintor fluorescente. También se han desarrollado sensores biomoleculares basados en papel basados en los ARN programables. Tras la exposición a un ARN desencadenante, la horquilla dentro del sensor comienza a desenrollarse, lo que expone los sitios de unión ribosómicos y permite la traducción de proteínas aguas abajo. Además de las tecnologías basadas en ARN, el inmunoensayo basado en anticuerpos, que se basa en la reacción específica entre los anticuerpos y los antígenos diana, también es prometedor para la detección rápida del SARS-CoV-2. El desarrollo de anticuerpos de alta calidad, así como la mejora de la sensibilidad y especificidad de las pruebas, es la clave para la aplicación a gran escala de estas tecnologías. Aunque la RT-PCR es el enfoque más utilizado, las técnicas de inmunoensayo basadas en anticuerpos, los sensores biomoleculares basados en papel, y se espera que los métodos basados en el sistema CRISPR-Cas se desarrollen aún más en métodos de detección a gran escala en el futuro. Por otro lado, NTS, con alta sensibilidad, exhaustividad y bajo costo, podría ser el método más adecuado para la detección rápida de sospechas de infección viral que no pueden ser diagnosticadas de manera efectiva por otros métodos. En junio de 2020, Wang et al. informó la detección basada en NTS de SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios simultáneamente dentro de 6 a 10 h, con un límite de detección (LOD) de 10 copias de plásmido estándar por reacción. podría ser el método más adecuado para la detección rápida de sospechas de infección viral que no pueden ser diagnosticadas de manera efectiva por otros métodos. En junio de 2020, Wang et al. informó la detección basada en NTS de SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios simultáneamente dentro de 6 a 10 h, con un límite de detección (LOD) de 10 copias de plásmido estándar por reacción. podría ser el método más adecuado para la detección rápida de sospechas de infección viral que no pueden ser diagnosticadas de manera efectiva por otros métodos. En junio de 2020, Wang et al. informó la detección basada en NTS de SARS-CoV-2 y otros virus respiratorios simultáneamente dentro de 6 a 10 h, con un límite de detección (LOD) de 10 copias de plásmido estándar por reacción.(30) La especificidad de este NTS para SARS-CoV-2 alcanza el 100%. Puede monitorear de manera efectiva secuencias de ácido nucleico silenciadas, categorizar tipos de SARS-CoV-2 y detectar otros virus respiratorios a partir de muestras. Además de las tecnologías mencionadas anteriormente, Shan et al. informó una matriz de sensores basada en nanomateriales con la capacidad de detectar el SARS-CoV-2 en el aliento exhalado.(31) El sensor está compuesto por elementos de película orgánica y nanomateriales inorgánicos. Los elementos de la película orgánica están unidos a nanopartículas de oro y funcionan como la capa de detección, que se hincha o se contrae al exponerse a compuestos orgánicos volátiles, lo que provoca un cambio en la resistencia del dispositivo. El sensor se utilizó en el estudio clínico con una precisión del 94 % y el 76 % para discriminar entre los pacientes y los controles para los datos del conjunto de entrenamiento y prueba, respectivamente. La discriminación entre pacientes con COVID-19

y pacientes con otras infecciones pulmonares también se demostró con precisiones del 90 % y el 95 % para los datos del conjunto de entrenamiento y prueba, respectivamente.

Entre otras tecnologías de biodetección, los biosensores magnéticos han atraído una atención especial en los últimos 20 años. Se han desarrollado biosensores magnéticos tanto de superficie como de volumen para la detección de virus, patógenos, biomarcadores de cáncer, iones metálicos, etc. (32-42) En los biosensores magnéticos, las etiquetas magnéticas [generalmente nanopartículas magnéticas (MNP)] se funcionalizan con anticuerpos o sondas de ADN/ARN que pueden unirse específicamente a los analitos objetivo. (43-45) La concentración de los analitos objetivo se convierte así en las señales magnéticas que generan estas etiquetas magnéticas. En comparación con los biosensores ópticos, plasmónicos y electroquímicos, los biosensores magnéticos presentan un ruido de fondo bajo porque la mayor parte del entorno biológico no es magnético. La señal del sensor también está menos influenciada por el tipo de matriz de muestra, lo que permite procesos de detección precisos y confiables. (46) El número de artículos publicados sobre biosensores magnéticos se resume en la [Figura 1](#), lo que indica un creciente interés científico en este tema.

Figura 1

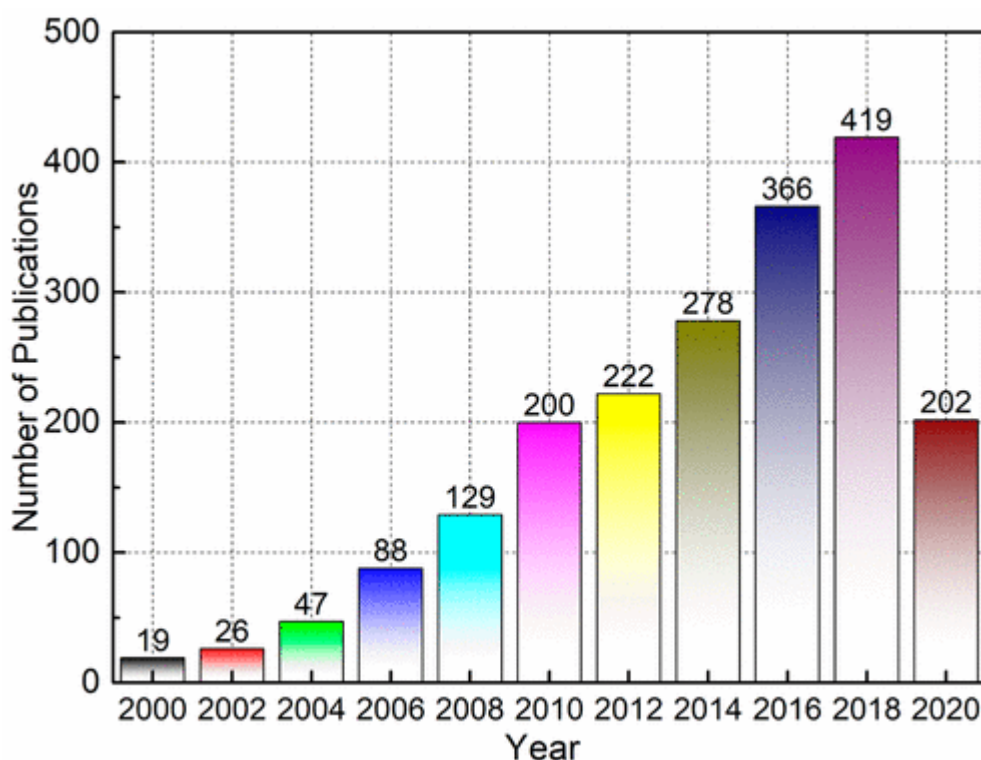


Figura 1. Número de publicaciones sobre biosensores magnéticos en los últimos 20 años al 8 de julio de 2020. Los datos se obtuvieron de la colección principal de Web of Science con las palabras clave "biosensores magnéticos" y "sensores biológicos magnéticos".

La mayoría de los biosensores magnéticos se dividen en varias categorías, a saber, sensores de magnetorresistencia (MR), plataformas de espectroscopia de partículas magnéticas (MPS) y plataformas de resonancia magnética nuclear (NMR). Los sensores MR son tecnologías basadas en la superficie que son sensibles al campo de dispersión de

los MNP vinculados a la proximidad de la superficie del sensor. Los bioensayos magnéticos basados en RM se revisan en la [sección 2](#), y este tipo de esquema de ensayo se logra convirtiendo los eventos de unión de los MNP (debido a la presencia de analitos objetivo) en señales eléctricas legibles. La sensibilidad de los bioensayos de RM depende en gran medida de las propiedades magnéticas de las pilas magnéticas de los sensores de RM y de los MNP. Es necesaria la optimización de las estructuras de película delgada en los sensores de RM para adquirir una respuesta de campo magnético con alta sensibilidad y linealidad. Mientras tanto, se requiere que los MNP empleados en los inmunoensayos exhiban momentos magnéticos elevados mientras mantienen el estado superparamagnético. Por el contrario, las plataformas MPS son tecnologías basadas en volumen que (revisadas en la [sección 3](#)) detectar directamente las respuestas magnéticas dinámicas de los MNP; por lo tanto, los MNP son las únicas fuentes de señales e indicadores para sondear analitos objetivo de medios no magnéticos. En consecuencia, las propiedades magnéticas de los MNP, como la magnetización de saturación y la anisotropía, son los parámetros clave para optimizar el rendimiento del dispositivo. También deben tenerse en cuenta otros factores, como las propiedades eléctricas y magnéticas de las bobinas de excitación y captación. Plataformas de RMN (revisadas en la [sección 4](#)) usan MNP como potenciadores de contraste para introducir falta de homogeneidad en el campo magnético local y perturbar las variaciones de frecuencia de precesión en millones de protones de agua circundantes. Por lo tanto, los bioensayos basados en RMN de alta sensibilidad se benefician intrínsecamente de los agentes de contraste MNP. Además de las propiedades magnéticas deseadas para las plataformas MR y MPS, también se requiere que los MNP en los sistemas NMR muestren una alta relajación transversal. Se revisan diferentes plataformas basadas en nanosensores magnéticos para la detección de virus y patógenos, y se realizan comparaciones en la [Tabla 1](#). En la [sección 5](#) también se revisan otras plataformas de bioensayo que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para mejorar el rendimiento de la detección. En esta revisión, se resumirá y discutirá la aplicación de biosensores magnéticos en la detección de virus y patógenos en función de los diferentes principios de funcionamiento de las tecnologías.

Tabla 1. Comparación de diferentes nanosensores magnéticos

plataforma	tiempo de ensayo	patógeno	LOD
GMR	<10 minutos	H1N1	15 ng/ml (0,26 nM) para la nucleoproteína H1N1
		H3N2v	125 TCID ₅₀ /mL
	<10 minutos	H1N1	250 TCID ₅₀ /mL
		H3N2v	250 TCID ₅₀ /mL
15 minutos	VHB	200 UI/ml de ADN	
N / A		<i>E.coli O157H:H7</i>	100 CFU/ml de antígeno en una muestra de 1 ml
N / A		<i>Tuberculosis M.</i>	1 pM de proteína ESAT-6
MTJ	100 minutos	VHE	N / A

plataforma	tiempo de ensayo	patógeno	LOD
		<i>L. monocytogenes</i>	N / A
	N / A	VIH	0,01 µg/ml (4,16 nM) de antígeno p24
MPS	30 minutos	<i>C. botulinum</i>	0,22, 0,11 y 0,32 ng/mL (1,46, 0,7 y 2,2 pM) para BoNT-A, -B y -E, respectivamente
	25 minutos	<i>S. aureus</i>	4 y 10 pg/ml (0,18 y 0,34 pM) para TSST y SEA
	2 horas		0,1 y 0,3 ng/mL (4,5 y 10,3 pM) para TSST y SEA
	10 segundos	H1N1	4,4 pmol para la nucleoproteína H1N1
	42 minutos	SARS-CoV-2	2,96 ng/mL (19,7 pM) para anticuerpos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2
			3,36 ng/mL (22,4 pM) de anticuerpos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2
RMN	1 minuto	<i>E.coli O157:H7</i>	76 UFC/mL
			92 UFC/mL
	2,5 horas	<i>Tuberculosis M.</i>	1 nM ssDNA en 1 µL de muestra

a

PBS: solución salina tamponada con fosfato.

2. Plataformas de RM

SECCIONES DEL ARTÍCULO

[Salta a](#)

2.1. SRES

MR fue descubierto por primera vez por William Thompson, quien acuñó el término magnetorresistencia anisotrópica (AMR). (47) La observación física de AMR muestra que las resistividades de Ni y Fe aumentan cuando la corriente de carga se aplica en paralelo a la magnetización y disminuyen cuando la corriente de carga se aplica en forma perpendicular a la magnetización. (48) Este efecto AMR se origina en las interacciones espín-órbita y fue demostrado experimental y cuantitativamente por Fert y Campbell. (49) Sin embargo, el cambio de resistencia máximo registrado por los dispositivos AMR es solo de alrededor del 2 %, lo que lo hace inadecuado para la mayoría de las aplicaciones. Con respecto a esto, se puede encontrar una revisión detallada del efecto AMR en películas delgadas y materiales a granel en la ref. (48). En este documento, los biosensores AMR no se discutirán debido a sus aplicaciones limitadas en la biodetección magnética.

La magnetorresistencia gigante (GMR) se observó por primera vez en las multicapas de Fe/Cr cultivadas con epitaxia de haz molecular por Albert Fert y Peter Grunberg. (50,51) Estas multicapas exhiben un cambio de resistencia significativamente mayor que el de los dispositivos AMR. El efecto GMR existe principalmente en estructuras multicapa con capas metálicas ferromagnéticas y no magnéticas alternas. Cuando las

magnetizaciones de dos capas ferromagnéticas adyacentes son paralelas, las multicapas muestran baja resistencia, y cuando las magnetizaciones son antiparalelas, las multicapas exhiben un estado de alta resistencia. El avance industrial para el descubrimiento de GMR se realizó cuando Parkin et al. observó el efecto GMR de estructuras multicapa pulverizadas con corriente continua. (52) Aunque el efecto GMR se observó principalmente en una película delgada o un sistema en capas (Figura 2 A), también se observa en otros sistemas, como películas granulares de Co-Au, Co-Ag y Fe-Ag. (53–57) El efecto GMR en películas granulares (Figura 2 B) está muy relacionado con la dispersión interfacial dependiente del espín, el acoplamiento entre partículas, y varios son importantes para fines de biodetección debido a su capacidad para adaptarse a las formas de diferentes biomoléculas. (58,59) En comparación con otros tipos de sensores, la capacidad de los sensores GMR flexibles para responder a un campo magnético externo los convierte en un candidato perfecto para el monitoreo portátil de la actividad corporal en tiempo real y la evaluación de la eficacia de la administración de fármacos. Debido a que no se ha informado ninguna demostración experimental sobre la detección flexible de virus/patógenos basada en MR, la discusión adicional sobre la biodetección flexible basada en GMR se restringe en las secciones siguientes.

Figura 2

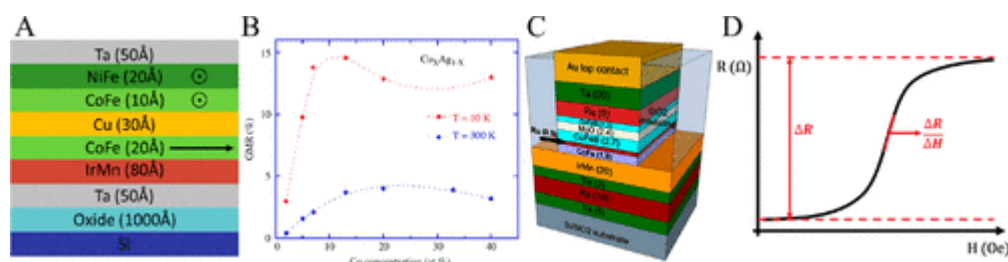


Figura 2. (A) Estructura de pila GMR típica utilizada para la biodetección. (B) MR de la matriz Co-Ag, la evidencia de GMR granular. (C) Estructura típica de MTJ utilizada para la biodetección. (D) Curva de transferencia típica de un sensor MR. La parte A se reprodujo con permiso de la ref. (68). Derechos de autor 2019 IOP Publishing. La parte B se reprodujo con permiso de la ref. (56). Copyright 2006 Elsevier. La imagen en la parte C adaptada de la ref. (69) tiene licencia CC BY-ND 2.0. La imagen en la parte D adaptada de la ref. (70) tiene licencia CC BY-ND 2.0.

Las uniones de túnel magnético (MTJ) tienen estructuras de pila (Figura 2 C) similares a las de las válvulas giratorias GMR, excepto que las capas ferromagnéticas adyacentes están separadas por una capa aislante, que generalmente es un óxido. En los primeros días, se utilizó AIO x . (60,61) Más tarde, esta capa aislante fue reemplazada por un material de MgO para lograr un menor desajuste de red e inestabilidad de la interfaz y, por lo tanto, una relación de magnetorresistencia de túnel (TMR) más alta. (62,63) La característica más importante de una estructura MTJ es su curva de transferencia, como se muestra en la Figura 2D. En la curva de transferencia, dos características son de suma importancia: la relación MR y la sensibilidad. La caracterización física de la relación MR es la tasa de cambio en la resistencia del dispositivo MR junto con la variación del campo magnético. Su sensibilidad se mide por la pendiente de la curva de transferencia a una intensidad del campo magnético. En este sentido, un punto interesante a tener en cuenta es el equilibrio entre la sensibilidad y el rango de respuesta del campo magnético lineal para los sensores

de RM. Un amplio rango de respuesta lineal en la curva de transferencia se logra con gran facilidad en los sensores GMR, aunque esto conlleva un compromiso en la sensibilidad. Por otro lado, aunque los sensores MTJ poseen una alta sensibilidad, se requieren diseños de pilas adicionales o piezas de soporte, como imanes de polarización, para lograr una alta linealidad. [\(64-66\)](#) Otro factor que entra en juego para todos los sensores en la nanoescala es la relación señal-ruido (SNR). Generalmente, los sensores MTJ muestran una SNR más alta que los sensores GMR. Sin embargo, el ruido de disparo del medio de conducción puede hacer que sufran las SNR de los MTJ. [\(67\)](#) Con el avance de las tecnologías de nanofabricación y deposición de películas delgadas, la proporción de TMR ha aumentado drásticamente durante los últimos 20 años de ~20 % a más de 200 %. [\(62,68-70\)](#)

2.2. Plataforma GMR

Desde Baselt et al. informó el primer biosensor basado en GMR que utiliza la micromatriz Bead Array Counter, la biodetección basada en GMR ha estado atrayendo cada vez más la atención entre la comunidad. [\(71\)](#) Esta sección revisa los biosensores GMR para detectar virus y patógenos y compara sus LOD y ventajas sobre las herramientas de biodetección existentes. Tome el inmunoensayo sándwich como ejemplo ([Figura 3A](#)), donde los anticuerpos de captura dirigidos específicamente a los analitos (como antígenos de virus/patógenos) están prefuncionalizados en la superficie del sensor GMR. Luego se agregan muestras de biofluidos y se llevan a cabo uniones específicas de anticuerpos y antígenos en la superficie del sensor. Por lo general, se agrega un paso de lavado para eliminar los analitos no unidos de las áreas de detección. Luego, los MNP funcionalizados con anticuerpos de detección se agregan a las áreas de detección de GMR, formando los complejos de anticuerpos de captura de antígeno-anticuerpo de detección de MNP. Por lo tanto, la cantidad de MNP capturados en la proximidad de la superficie del sensor es directamente proporcional al número de antígenos en la muestra de prueba. Además, este esquema de inmunoensayo en sándwich mejora significativamente la especificidad de detección. Para lograr el mejor rendimiento, Los MNP superparamagnéticos (SPMNP) se utilizan predominantemente para evitar el agrupamiento y la sedimentación en las superficies del sensor. Hay varios factores a considerar para los inmunoensayos magnéticos basados en MNP. En primer lugar, el tamaño de las MNP debe permanecer por debajo del tamaño crítico de una transición de dominio único a multidominio, que es de alrededor de 25 nm para las MNP de óxido de hierro, para mantener el estado superparamagnético. En segundo lugar, la magnetización de saturación aumenta con el tamaño de las partículas hasta que alcanza el valor general. Como resultado, el tamaño de los MNP debe aumentarse para adquirir una magnetización de alta saturación, pero también debe ser lo suficientemente pequeño para permanecer en el estado de dominio único. En tercer lugar, la uniformidad de los tamaños y formas de los MNP es importante en un proceso de detección con alta repetibilidad. Debido a que las señales de los sensores magnéticos dependen del campo perdido de los MNP,

figura 3

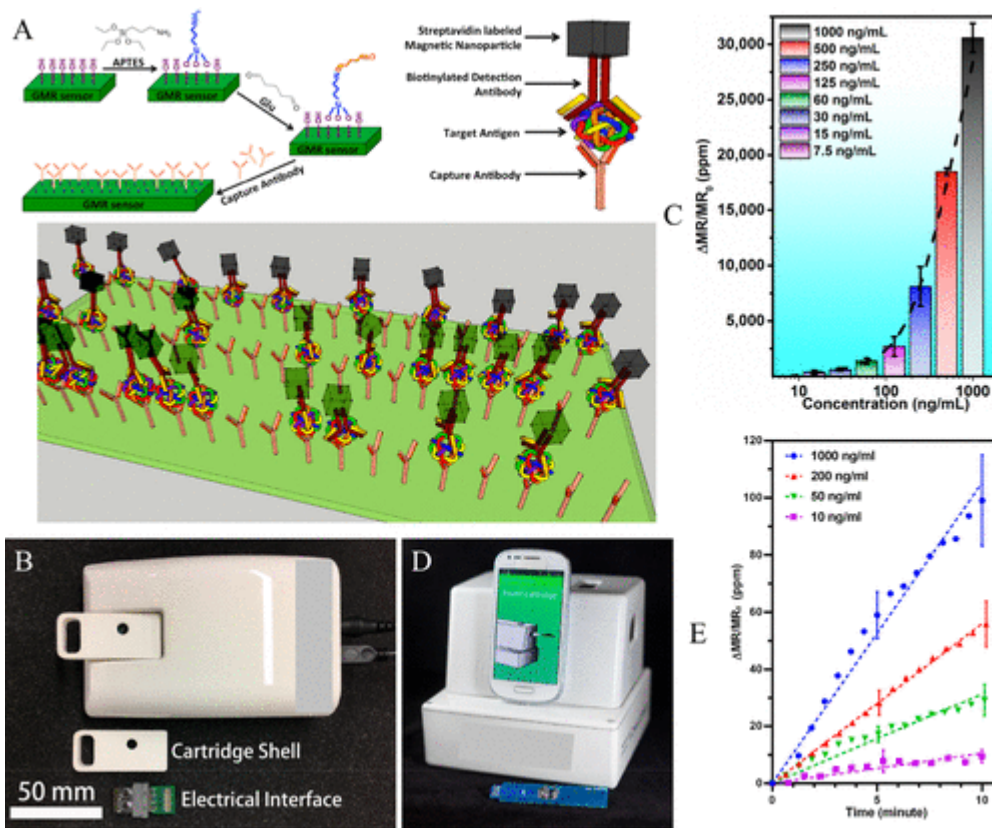


Figura 3. (A) Mecanismo de inmunoensayo tipo sándwich de un biosensor GMR que forma un complejo de anticuerpo de captura-antígeno objetivo-anticuerpo de detección-MNP. (B) Fotografía del dispositivo portátil basado en GMR informado por investigadores de la Universidad de Minnesota. (C) Curvas de respuesta de la nucleoproteína H1N1 detectada por el dispositivo portátil en la parte B que muestra un LOD de 15 ng/mL. (D) Fotografía de otro dispositivo portátil basado en GMR informado por los investigadores de la Universidad de Stanford. (E) Curvas de respuesta de anticuerpos IgG detectados por el dispositivo que se muestra en la parte D que representa un LOD de 10 ng/mL. La imagen en la parte A adaptada de ref. (72) tiene licencia CC BY-ND 2.0. Las partes B y C se reprodujeron de la ref. (73). Copyright 2017 Sociedad Química Estadounidense. Las partes D y E fueron reproducidas con permiso de la ref. (74). Derechos de autor 2016 Elsevier.

Krsna et al. informó sobre un sistema de sobremesa GMR para la detección de la cepa H1N1 del virus de la influenza A (IAV) dentro de un rango de concentración de 10^3 - 10^5 TCID₅₀ /mL.(72) Wu et al. informó un dispositivo portátil de biodetección GMR llamado Z-Lab (Figura 3 B) para detectar IAV.(73) Lograron un LOD de 15 ng/mL para detectar la nucleoproteína H1N1 (Figura 3 C) y un LOD de 125 TCID₅₀ /mL para detectar la variante del virus H3N2 purificado (H3N2v) a partir de soluciones tampón, con un tiempo de ensayo total de menos de 10 min. . Más tarde, Su et al. informó el esquema de inmunoensayo sin lavado para detectar H1N1 y H3N2v a partir de muestras de hisopos nasales enriquecidos con un LOD informado de 250 TCID₅₀ /mL.(32) Este enfoque de inmunoensayo sin lavado permite que las detecciones sean manejadas por personal no técnico con requisitos mínimos de capacitación. Otro grupo de la Universidad de Stanford informó sobre un sistema portátil similar basado en GMR para bioensayos in situ (Figura 3 D). Informaron sobre el ensayo multiplexado de anticuerpos de inmunoglobulina humana G y M (IgG e IgM) con sensibilidades de hasta 0,07 y 0,33 nM, respectivamente. Figura 3 E muestra las

señales en tiempo real, medida por su dispositivo portátil para la detección de diversas concentraciones de IgG durante un periodo de medición 10 min.(74)Zhi et al. informó la detección del virus de la hepatitis B (VHB) utilizando un biochip GMR integrado con un canal de microfluidos con una sensibilidad de detección de 200 UI/ml para moléculas de ADN del VHB.(75)En su trabajo, la integración de un canal de microfluidos aumentó la facilidad de manejo de volúmenes de muestra más pequeños en el área de detección. Se informó un buen seguimiento de este trabajo con LOD significativamente mejorados hasta 10 copias de moléculas de ADN del VHB diana.(76)También se han informado plataformas GMR para la detección de bacterias. Por ejemplo, Sun et al. informaron la detección del antígeno O157H:H7 de *Escherichia coli* utilizando el esquema de biodetección GMR con un LOD informado de 100 unidades formadoras de colonias (UFC)/mL.(77)Gupta et al. reportaron la detección del antígeno específico de *Mycobacterium tuberculosis* –ESAT-6 usando el esquema GMR y un LOD de 1 pM.(78)

El punto clave aquí es que varias demostraciones experimentales de ensayos magnéticos para la detección de virus basados en GMR, y los LOD informados, indican que el bioensayo basado en GMR es uno de los candidatos prometedores para la detección in situ, rápida y sensible de COVID-19. 19

2.3. Plataforma MTJ

Grancharov et al. informaron sobre la primera prueba de concepto de MTJ como biosensor. en 2005.(79)Demostraron un método único para la detección de antígenos y ADN a temperatura ambiente utilizando nanopartículas de ferrita de manganeso monodispersas como etiquetas magnéticas. Desde entonces, ha habido varios intentos de emplear MTJ como biosensores.(70,80–82)Sin embargo, la mayoría de sus intentos se limitaron a aplicaciones de genotipado de sensores TMR. En el año de 2017, Sharma et al. demostró una plataforma MTJ integrada de microfluidos de poli(metacrilato de metilo) (Figura 4 A,B) para detectar ADN patógeno del virus de la hepatitis E (HEV), *Listeria monocytogenes* y bacterias *Salmonella typhimurium* .(83)Las partes C y D de la figura 4 muestran que la señal normalizada se adquiere en función del tiempo a partir de sensores MTJ funcionalizados con sondas de ADN objetivo de HEV y Listeria, respectivamente, con un tiempo de ensayo de alrededor de 100 min. La excelente sensibilidad y especificidad de la plataforma MTJ integrada de microfluidos podría allanar el camino para un aparato multiplexado de laboratorio en chip y la detección POC de antígenos patógenos. Muy recientemente, Li et al. demostraron experimentalmente la detección del antígeno p24 del VIH-1 mediante sensores MTJ con un tiempo de ensayo inferior a 10 min y un LOD del orden de 0,01 µg/mL.(84)

Figura 4

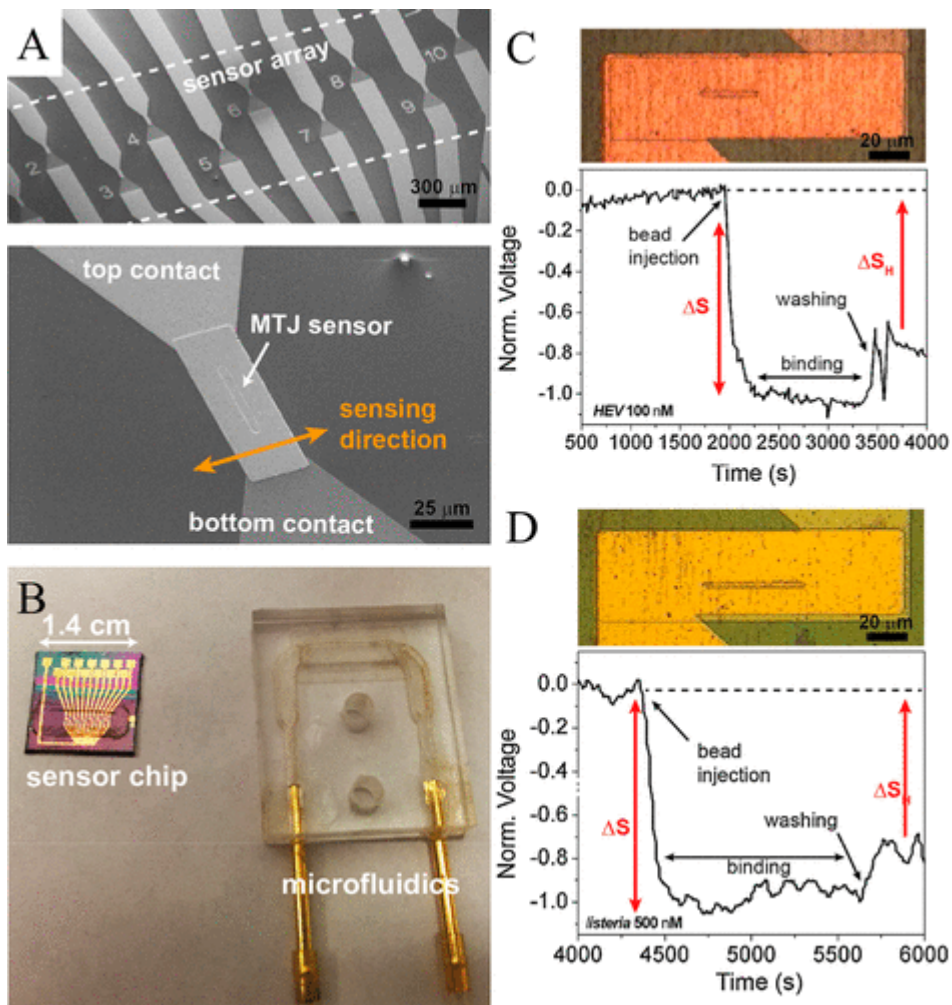


Figura 4. (A) Imagen SEM de la matriz de 12 sensores MTJ. (B) Fotografía del canal de microfluidos integrado con los biosensores MTJ para facilitar el manejo de volúmenes de muestra extremadamente pequeños. Señales MTJ normalizadas de sensores funcionalizados con (C) sondas de ADN de HEV para detectar ADN objetivo de HEV 100 nM y (D) sondas de ADN de Listeria para detectar ADN objetivo de Listeria 500 nM. Los paneles superiores muestran las fotografías de las áreas de los sensores después de la inmovilización de las perlas magnéticas. Reproducido con permiso de ref. (83). Derechos de autor 2017 Elsevier.

Con un diseño de circuitos mejorado y la facilidad de la nanofabricación, existe una tendencia a utilizar sensores MTJ para bioensayos. Gervasoni et al. usó una plataforma de bloqueo dual de 12 canales para mejorar el circuito para la generación y adquisición de señales en su sistema de detección MTJ. (82) Lograron una resolución inferior a ppm del amplificador lock-in y un orden de magnitud mejor que un instrumento comercial de última generación. Sin embargo, existen varias desventajas de los MTJ como biosensores en comparación con los sensores GMR. El requisito de electrodos superiores aumenta la distancia entre los MNP unidos a la superficie y la capa libre del sensor MTJ. Debido a que los campos dispersos de los MNP decaen rápidamente con el aumento de la distancia, la sensibilidad de los sensores MTJ a menudo se sacrifica a pesar de su alta relación TMR. Además, la dificultad de lograr una alta linealidad y una baja coercitividad también sigue siendo un desafío para los MTJ. Se necesitan diseños más dedicados de la

estructura de pila y el proceso de fabricación para aprovechar al máximo el alto nivel de señal inducido por la gran relación TMR.

3. Plataformas MPS

SECCIONES DEL ARTÍCULO

[Salta a](#)

3.1. MPS

MPS fue reportado por primera vez por Nikitin et al. y Krause et al. en 2006.[\(91,92\)](#) Es una tecnología derivada de imágenes de partículas magnéticas (MPI), donde las imágenes tomográficas pueden reconstruirse explotando las respuestas magnéticas no lineales de las MNP. [\(93,94\)](#) Aquí, en los inmunoensayos basados en MPS, las respuestas magnéticas no lineales de las MNP junto con su grado de libertad de rotación se utilizan como métricas para diferentes propósitos de biodetección. [\(44\)](#) En una plataforma MPS, se aplican campos magnéticos sinusoidales externos (también llamados campos de excitación) para magnetizar periódicamente (y saturar magnéticamente) los MNP, como se muestra en la [Figura 5 A1, A3.](#)[\(85-87,95-101\)](#) Los campos magnéticos dipolares variables en el tiempo generados por los MNP como respuesta a los campos aplicados ([Figura 5 A2, A4](#)) son monitoreados por bobinas captadoras. Como resultado de la ley de inducción de Faraday, se registran los voltajes eléctricos variables en el tiempo de las bobinas captadoras y se extraen los espectros MPS para su análisis, como se muestra en la [Figura 5 A3, A6](#)). Hoy en día, existen dos modos de campo de excitación de las plataformas MPS que se han reportado con frecuencia: los modos de monofrecuencia y de doble frecuencia. En una plataforma MPS de monofrecuencia, se aplica un campo magnético sinusoidal con frecuencia f y se observan armónicos impares más altos en $3f$ (el tercer armónico), $5f$ (el quinto armónico), $7f$ (el séptimo armónico), etc., debido a la no linealidad. respuestas magnéticas de los MNP.[\(95,96,102\)](#) Por otro lado, en una plataforma MPS de doble frecuencia, se aplican dos campos magnéticos sinusoidales con frecuencias f_H y f_L . El campo de baja frecuencia f_L magnetiza periódicamente los MNP, mientras que el campo de alta frecuencia f_H modula estos armónicos impares más altos al rango de alta frecuencia. Por lo tanto, armónicos impares más altos en $f_H \pm 2f_L$ (los terceros armónicos), $f_H \pm 4f_L$ (los quintos armónicos), $f_H \pm 6f_L$ (los séptimos armónicos), etc.[\(97,99,103-106\)](#) Aunque diferentes en los modos de excitación, los mecanismos de detección magnetizan periódicamente los MNP y las extracciones de armónicos impares más altos como resultado de respuestas magnéticas no lineales son idénticas.

Figura 5

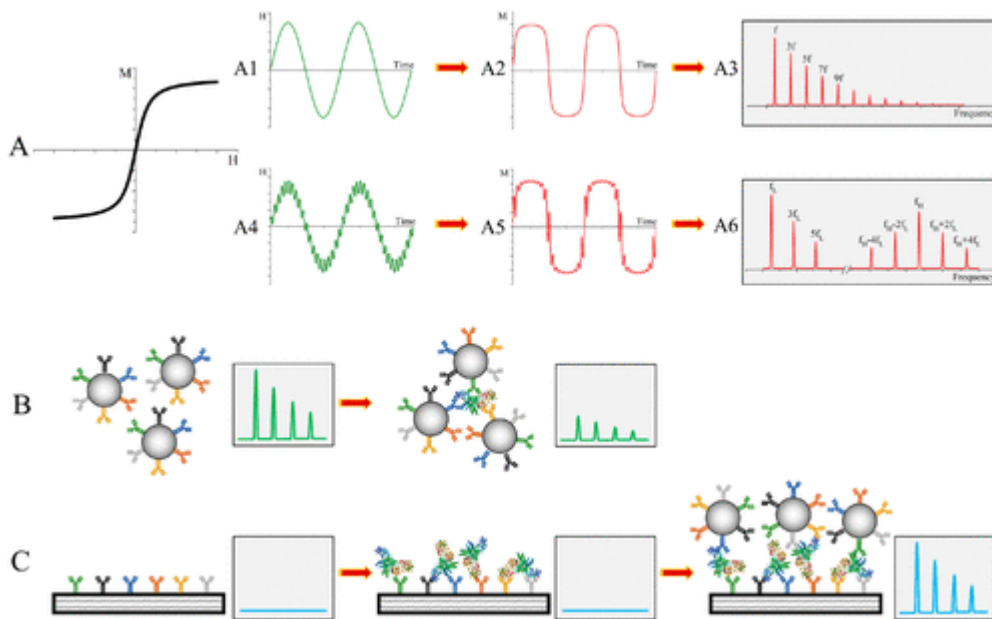


Figura 5. (A) Respuestas magnéticas no lineales de MNP. A1–A3 y A4–A6 son los modos de monofrecuencia y de doble frecuencia, respectivamente. A1 y A4 son los campos de excitación en el dominio del tiempo. A2 y A5 son las respuestas magnéticas en el dominio del tiempo. A3 y A6 son los espectros MPS extraídos de las bobinas captadoras. (B) Dibujo esquemático del inmunoensayo MPS basado en volumen. (C) Dibujo esquemático del inmunoensayo MPS basado en superficie.

Además, existen dos tipos de plataformas de inmunoensayo basadas en MPS: plataformas basadas en volumen y basadas en superficie ([Figura 5 ANTES DE CRISTO](#)). Aunque ambas plataformas utilizan respuestas magnéticas dinámicas de MNP para la caracterización, los grados de libertad son diferentes. En las plataformas MPS basadas en volumen, los MNP se dispersan en la fase líquida. Tras la aplicación de campos magnéticos externos, sus momentos magnéticos se relajan para alinearse con los campos externos a través de los procesos conjuntos de relajación browniana y de Néel, donde la relajación browniana es la rotación física de un MNP completo con su momento magnético fijo y la relajación de Néel es la rotación de el momento magnético dentro de un MNP estacionario. Para las plataformas MPS basadas en volumen, se prefieren los SPMNP de un solo núcleo que realinean los momentos magnéticos a los campos externos a través de un proceso dominado por la relajación browniana. El proceso de relajación browniana se ve afectado por la viscosidad del líquido, el volumen hidrodinámico de MNP y la temperatura (nota: [105–111](#)) Mediante MNP que funcionan en la superficie con reactivos biológicos/químicos como anticuerpos, ADN, ARN y proteínas, las MNP sirven como sondas de alta especificidad para capturar analitos objetivo de muestras de biofluidos. Como se muestra en la [figura 5B](#), los eventos exitosos de reconocimiento y unión en MNP provocan un aumento del volumen hidrodinámico. Por lo tanto, la relajación browniana se inhibe pero sigue siendo el mecanismo de relajación dominante y las respuestas magnéticas se debilitan. Se detectan retrasos de fase más grandes entre los momentos magnéticos y los campos externos, y se observan amplitudes armónicas más bajas a partir de los espectros MPS. En esta plataforma de MPS basada en volumen, el inmunoensayo se logra al monitorear la libertad de rotación reducida de las MNP en la suspensión de prueba. Por otro lado, en la plataforma MPS basada en superficie, los MNP

funcionalizados en superficie se capturan en un sustrato sólido (es decir, la superficie de reacción) y su libertad de rotación browniana se inhibe o bloquea para diferentes escenarios, como se muestra en la [Figura 5.C](#). Como resultado, los inmunoensayos se logran “contando” la cantidad de MNP capturadas en el sustrato sólido.

3.2. Plataforma MPS basada en superficie

Orlov et al. informó un ensayo de flujo lateral multiplexado (LF) para la detección de neurotoxina botulínica (BoNT) tipos A, B y E. [\(85\)](#) BoNT-A, -B y -E son proteínas producidas por bacterias anaerobias de *Clostridium botulinum* ampliamente presentes en el suelo y el agua. En su trabajo, la multiplexación se realiza combinando la plataforma MPS con la medición de flujo lateral. El método de flujo lateral se basa en varios marcadores ópticos, como látex, Au, Ag y QD; solo con este método, es difícil lograr inmunoensayos cuantitativos de alta sensibilidad, especialmente en medios opacos. [\(112-116\)](#) Al reemplazar estas etiquetas ópticas con etiquetas magnéticas (es decir, MNP), se logra una plataforma de biodetección potencialmente de alta sensibilidad, alta estabilidad y bajo ruido de fondo. Aquí, los autores combinaron tres tiras reactivas en un cartucho. Cada tira reactiva se denomina tira A, tira B y tira E, respectivamente, para la detección prevista de BoNT-A, -B y -E, respectivamente, como se muestra en la [Figura 6 D](#). Cada tira se compone de almohadilla de muestra, almohadilla de conjugación, nitrocelulosa y almohadilla absorbente superpuestas en una hoja de respaldo de plástico adhesivo, como se muestra en la [figura 6A](#). Los anticuerpos de captura anti-BoNT (etiquetados como Ab de captura en la figura) se depositan en la membrana de nitrocelulosa etiquetada como línea de prueba. Los complejos de anticuerpos de detección de MNP correspondientes (marcados como MP-Ab en la figura) se depositan en la almohadilla de conjugación. Durante un proceso de análisis, la muestra de prueba se deposita en la almohadilla de muestra y el fluido migra a lo largo de la tira de prueba bajo la acción capilar. Los analitos objetivo se unen a MP-Ab y capturan Ab en la línea de prueba. Como se muestra en la [Figura 6B](#), las distribuciones de MNP a lo largo de la tira reactiva muestran tres picos correspondientes a los MNP restantes que quedan en la almohadilla de conjugación, los MNP se unen a la línea de prueba debido a la presencia de analitos objetivo y los MNP no unidos se recolectan en la almohadilla absorbente. Las amplitudes de la señal magnética registradas por MPS [etiquetadas como el lector de cuantificación de partículas magnéticas (MPQ) en la figura] se correlacionan positivamente con la concentración (cantidad) de los analitos objetivo. Los MNP específicamente capturados en la línea de prueba de la membrana de nitrocelulosa se pueden ver en la imagen de microscopía electrónica de barrido (SEM) que se muestra en la [Figura 6C](#). Los procedimientos del ensayo multiplexado y la configuración de medición son como el ensayo de un solo plex, reemplazando la tira de un solo plex con un cartucho. La muestra se deposita en el cartucho y, después de ~25 min, el cartucho se inserta en el lector MPQ para las mediciones. Con este método, los autores han detectado con éxito y simultáneamente tres estereotipos de toxina botulínica a partir de matrices líquidas complejas, como la leche entera y los jugos.

Figura 6

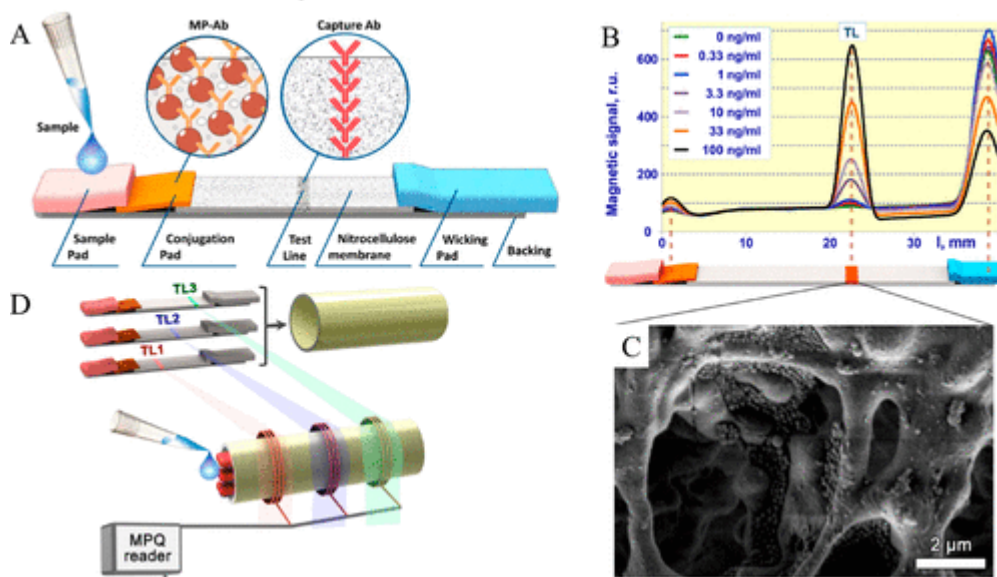


Figura 6. (A) Diseño de tira reactiva basado en ensayo de flujo lateral tipo sándwich. (B) Distribuciones de MNP a lo largo de la tira de prueba de flujo lateral para diferentes concentraciones de BoNT-A. (C) Imagen SEM de MNP capturadas específicamente en la membrana. (D) Configuración de ensayo multiplexado: varias tiras de prueba de un solo plex con posiciones diferentes de las líneas de prueba se combinan en un cartucho en miniatura. El cartucho con una muestra depositada en su extremo frontal se inserta en el lector MPQ portátil (es decir, MPS). Reproducido de referencia (85). Copyright 2016 Sociedad Química Estadounidense.

Los autores combinaron con éxito el método MPS con el método de flujo lateral. Mediante la conjugación de diferentes anticuerpos de captura en diferentes ubicaciones de una tira reactiva, se logra una plataforma de ensayo multiplexada. Al reemplazar las etiquetas ópticas con MNP, las mediciones pueden analizar medios independientemente de las propiedades ópticas, ofreciendo sensibilidades al nivel de los métodos cuantitativos basados en laboratorio.

Orlov et al. reportaron la aplicación de la plataforma MPS para la detección de toxinas producidas por *Staphylococcus aureus*. (86) Estas toxinas están ampliamente presentes en el medio ambiente y son la causa de diversas enfermedades mortales, como enfermedades gastrointestinales graves y shock tóxico. En su trabajo, introdujeron un inmunoensayo magnético novedoso en la fase sólida de fibra 3D (Figura 7 D) que encaja en una punta de pipeta automática estándar, como se muestra en la Figura 7 A. Las superficies del filtro poroso 3D se inmovilizan con anticuerpos de captura específicos para un toxina definitiva. Estos filtros en fase sólida preparados inmovilizados con anticuerpos se pueden almacenar durante mucho tiempo sin comprometer las propiedades. Se proponen dos formatos de medición: uno para el análisis de las muestras de pequeño volumen (Figura 7 B, etiquetada como express MIA) y el otro para el análisis de las muestras de gran volumen (Figura 7 C, etiquetada como MIA de alto volumen). En el MIA exprés, las muestras se dispensan simultáneamente a través de todas las puntas mediante una pipeta electrónica. En el MIA de alto volumen, la muestra de prueba se bombea a través de los filtros de fibra 3D y el volumen de la muestra se determina por la velocidad y el tiempo de bombeo. En este paso, los analitos objetivo que fluyen a través de los filtros porosos 3D son capturados por los anticuerpos de captura del filtro de fase sólida. Los

demás pasos son los mismos para ambos formatos. Después de pasar las muestras a través de los filtros, cada filtro se lava para eliminar los reactivos no unidos. Luego se llevan a cabo 7 minutos de dispensación de los complejos anticuerpo-MNP de detección seguidos de otro ciclo del paso de lavado. Los MNP que se unen al inmunocomplejo en las superficies de fibra porosa 3D sirven como etiquetas para ser registradas por el lector de MPS.

Figura 7

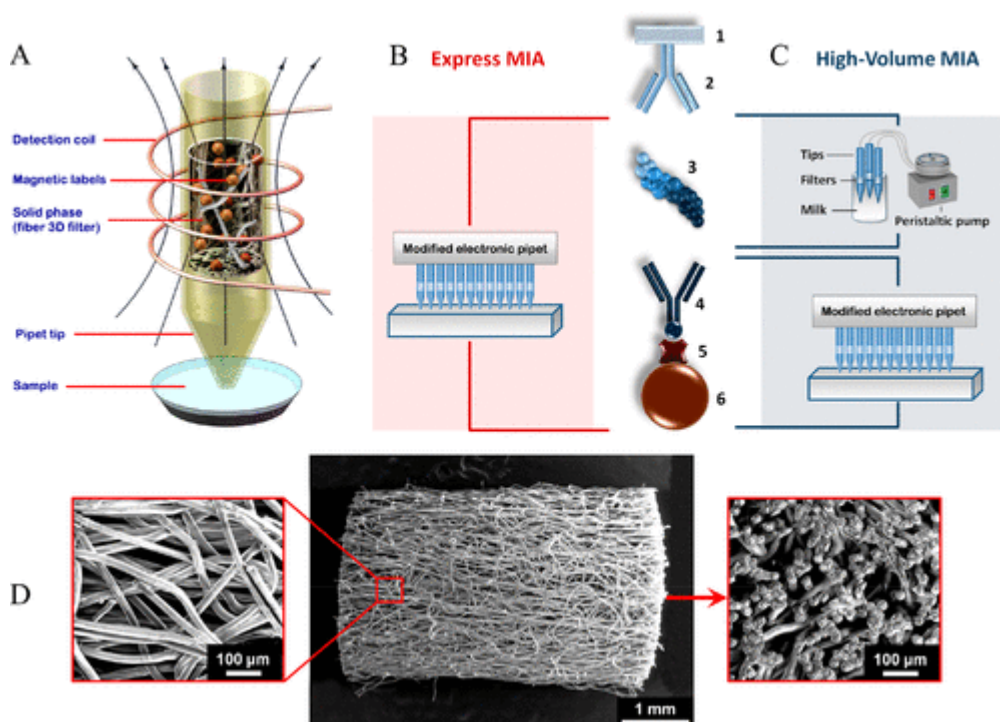


Figura 7. (A) Dibujo esquemático de filtros porosos 3D como sustrato de inmunoensayo en fase sólida en un cilindro. Dibujos esquemáticos de un inmunoensayo magnético de estructura sándwich en filtros de fibra 3D: (B) configuración expresa MIA; (C) configuración MIA de alto volumen. (D) Imagen SEM de filtros de fibra 3D cilíndricos. Reproducido de referencia (86). Copyright 2012 Sociedad Química Estadounidense.

En junio de 2020, Pietschmann et al. informó sobre la plataforma portátil de inmunoensayo MPS en superficie MInD (inmunodetección magnética) para la detección de anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2. (88) En su trabajo, una matriz de filtro de polietileno poroso recubierta con un péptido de proteína de pico de SARS-CoV-2 sirve como superficie de reacción (llamadas columnas de inmunofiltración en el artículo). Las concentraciones variables de anticuerpos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2 en solución salina tamponada con fosfato (PBS) y muestras de suero humano se añaden a través de la superficie, seguidas de un paso de lavado para eliminar los anticuerpos no unidos. Luego se agregan anticuerpos secundarios biotinilados, seguido de otro paso de lavado. Finalmente, los MNP recubiertos con estreptavidina se agregan a la superficie de reacción, formando una estructura de [péptido de proteína de pico de SARS-CoV-2]–[anticuerpo de proteína de pico de SARS-CoV-2]–[anticuerpo secundario]–[MNP]. Después de un paso de lavado final, se miden los espectros de MPS de las MNP capturadas. Consiguieron LOD de 2,96 y 3.36 ng/mL para la detección de anticuerpos

contra la proteína de pico de SARS-CoV-2 de PBS y suero humano, respectivamente. Muestra una mejor sensibilidad y un rango de detección más amplio que el ensayo ELISA de bioquímica analítica de uso común. Sin embargo, los grupos de control negativos son PBS y suero sin anticuerpos contra la proteína de pico. La detección de anticuerpos puede proporcionar una ventana de tiempo más amplia para la detección indirecta de SARS-CoV-2 porque los anticuerpos se generan en respuesta a la infección. La prueba de anticuerpos es muy útil para la vigilancia de COVID-19. Un desafío potencial para desarrollar una detección precisa de anticuerpos es la posible reactividad cruzada de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 con los anticuerpos generados contra otros coronavirus. Muestra una mejor sensibilidad y un rango de detección más amplio que el ensayo ELISA de bioquímica analítica de uso común. Sin embargo, los grupos de control negativos son PBS y suero sin anticuerpos contra la proteína de pico. La detección de anticuerpos puede proporcionar una ventana de tiempo más amplia para la detección indirecta de SARS-CoV-2 porque los anticuerpos se generan en respuesta a la infección. La prueba de anticuerpos es muy útil para la vigilancia de COVID-19. Un desafío potencial para desarrollar una detección precisa de anticuerpos es la posible reactividad cruzada de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 con los anticuerpos generados contra otros coronavirus. Muestra una mejor sensibilidad y un rango de detección más amplio que el ensayo ELISA de bioquímica analítica de uso común. Sin embargo, los grupos de control negativos son PBS y suero sin anticuerpos contra la proteína de pico. La detección de anticuerpos puede proporcionar una ventana de tiempo más amplia para la detección indirecta de SARS-CoV-2 porque los anticuerpos se generan en respuesta a la infección. La prueba de anticuerpos es muy útil para la vigilancia de COVID-19. Un desafío potencial para desarrollar una detección precisa de anticuerpos es la posible reactividad cruzada de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 con los anticuerpos generados contra otros coronavirus. La detección de anticuerpos puede proporcionar una ventana de tiempo más amplia para la detección indirecta de SARS-CoV-2 porque los anticuerpos se generan en respuesta a la infección. La prueba de anticuerpos es muy útil para la vigilancia de COVID-19. Un desafío potencial para desarrollar una detección precisa de anticuerpos es la posible reactividad cruzada de los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 con los anticuerpos generados contra otros coronavirus. (26) Sin embargo, en este trabajo no se prueba la reactividad cruzada con otro coronavirus como el MERS coronavirus (MERS-CoV) y el SARS coronavirus (SARS-CoV). Este dispositivo de prueba POC permite la identificación de personas con inmunidad contra el SARS-CoV-2.

3.3. Plataforma MPS basada en volumen

Zhang et al. demostró por primera vez la viabilidad de utilizar un método de bioensayo MPS basado en volumen para aplicaciones de detección molecular. (95) En su trabajo, los MNP se funcionalizan con dos aptámeros de ADN antitrombina: los analitos objetivo (es decir, la trombina) unen los MNP a través de interacciones ADN-ADN, lo que inhibe la libertad de rotación de los MNP y, por lo tanto, reduce las respuestas magnéticas. Mostraron un LOD de 4 nM y 2 pmol para la detección de trombina. Además, también demostraron la capacidad de detectar ssDNA a partir de suero con un LOD de 400 pM. Este trabajo pionero demuestra que MPS basado en volumen puede ser una plataforma prometedora para bioensayos versátiles y altamente sensibles y potencialmente para futuras aplicaciones in vivo.

Wu et al. informó sobre la plataforma de inmunoensayo MPS basada en volumen que utiliza el entrecruzamiento de MNP inducido por anticuerpos policlonales para un paso, la detección sin lavado de moléculas de nucleoproteína H1N1. (87) En su trabajo, los MNP están anclados con anticuerpos IgG policlonales específicos para la nucleoproteína H1N1. Cada molécula de nucleoproteína H1N1 tiene muchos epítomos que sirven como sitios de unión para los anticuerpos policlonales IgG. Por lo tanto, cada nucleoproteína puede unirse a más de un MNP, formando en consecuencia grupos de MNP. Como se muestra en la [Figura 8A](#), se preparan siete grupos experimentales y dos grupos negativos. Para el control negativo 2 (índice de muestra IX), las respuestas magnéticas de los MNP desnudos se registran en la plataforma MPS. Para el control negativo 1 (índice de muestra VIII), se registran las respuestas magnéticas de los complejos anticuerpo policlonal-MNP. Para los grupos experimentales I-VII, se mezclan diferentes concentraciones de nucleoproteína H1N1 con complejos de anticuerpo policlonal-MNP, y las concentraciones de mayor a menor son 4,42 μM (I), 2,21 μM (II), 884 nM (III), 442 nM (IV), 221 nM (V), 88 nM (VI) y 44 nM (VII). Debido a las cantidades variables de los analitos objetivo (es decir, la nucleoproteína H1N1), se observan diferentes grados de agrupación de MNP en las muestras I–VII. Como se muestra en la [Figura 8B](#), con el grado creciente de agrupamiento de MNP, el tamaño hidrodinámico promedio de MNP aumenta y la amplitud armónica disminuye. [La Figura 8 C](#) muestra las amplitudes de los armónicos tercero y quinto de las muestras IX, VIII e I. Con el anclaje de los anticuerpos policlonales en las MNP, se observa una pequeña disminución en la amplitud armónica de la muestra VIII en comparación con la muestra IX, lo que prueba la conjugación exitosa de anticuerpos en MNP y, como resultado, el tamaño hidrodinámico aumenta ligeramente. El grupo experimental (muestra I) muestra una disminución sustancial en las amplitudes armónicas debido a la agrupación de MNP inducida por nucleoproteína H1N1. Como nota al margen, las proporciones armónicas también se utilizan como un factor independiente de la cantidad de MNP para el inmunoensayo basado en MPS. Partes a–e de la [Figura 8D](#) muestra las distribuciones de tamaño hidrodinámico de los MNP de las muestras II (2,21 μM), IV (442 nM), VI (88 nM), VIII (complejo de MNP-anticuerpo) y IX (MNP desnudo) medidas por dispersión de luz dinámica (DLS). El tamaño hidrodinámico aumenta después del anclaje de los anticuerpos en las MNP y luego aumenta aún más en presencia de la nucleoproteína H1N1. [La Figura 8 D,f](#) ofrece una comparación más intuitiva entre las muestras II (2,21 μM) y VIII (complejo MNP-anticuerpo). La nucleoproteína H1N1 provoca un cambio de pico de tamaño notable de 46 a 59 nm. Además, la protuberancia entre 200 y 300 nm indica la presencia de grupos de MNP. En la [Figura 8 E,F](#), las amplitudes armónicas registradas de las muestras I–IX muestran tendencias similares.

Figura 8

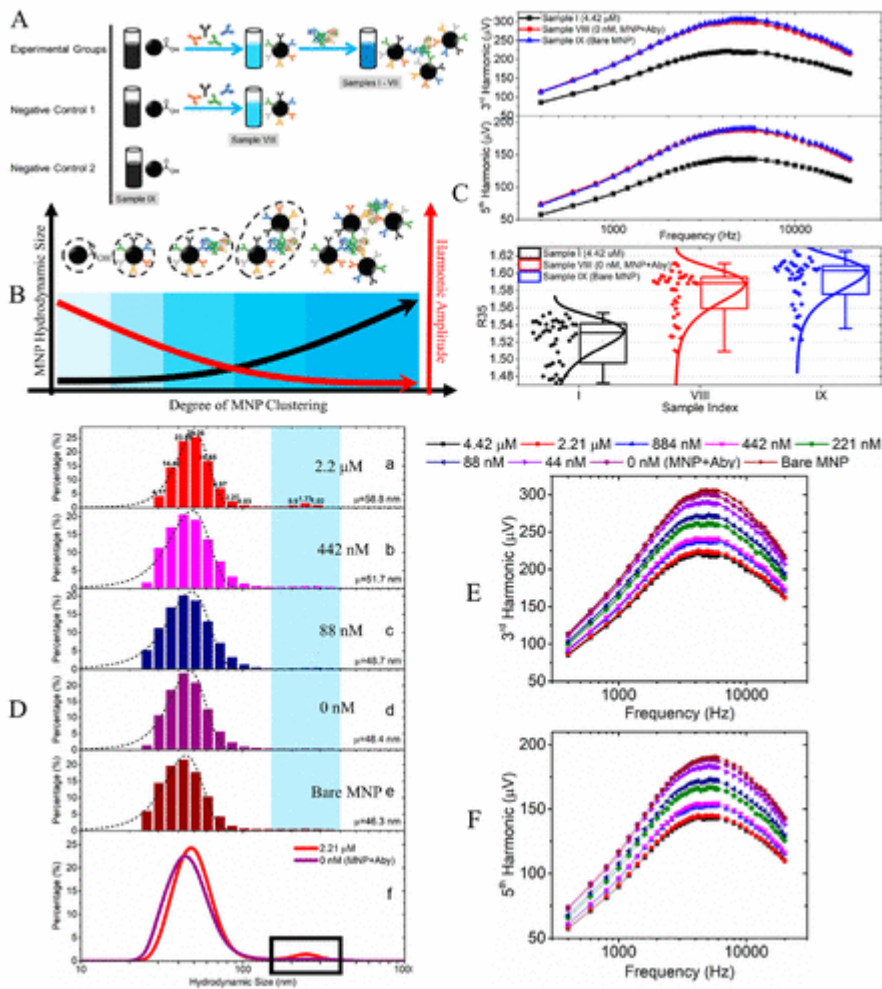


Figura 8. (A) Diagramas de flujo de preparación de muestras. (B) La amplitud armónica cae y el tamaño hidrodinámico de MNP aumenta a medida que MNP forma grupos. (C) Ejemplo de los armónicos tercero y quinto a lo largo de diferentes frecuencias de campo impulsor recopiladas por el sistema MPS. Los diagramas de caja muestran las proporciones armónicas (R35) recopiladas de las muestras I, VIII y IX. (D) Distribución estadística de los tamaños hidrodinámicos de las muestras (a) II, (b) IV, (c) VI, (d) VIII y (e) IX, según se caracteriza por DLS. (f) Comparación de las curvas de distribución de tamaño DLS medidas entre las muestras II (2, 21 μM) y VIII (0 nM, MNP + Aby). (E y F) Mediciones MPS de los armónicos tercero y quinto de las muestras I–IX a frecuencias de campo impulsor variables de 400 Hz a 20 kHz. Reproducido de referencia (87). Copyright 2020 Sociedad Química Estadounidense.

Este esquema de detección de MPS de un solo paso, sin lavado y basado en el volumen permite el inmunoensayo en muestras biológicas mínimamente procesadas y la manipulación por parte de personal no técnico con requisitos mínimos de capacitación. Dado que las señales magnéticas corresponden a todo el volumen de la suspensión de MNP, la eliminación de las MNP no unidas de la muestra podría garantizar una mayor sensibilidad de detección para este tipo de modo de ensayo basado en el volumen.

4. Plataformas de RMN

4.1. RMN

Las propiedades básicas de la RMN se elaborarán aquí. Los núcleos como ^1H , ^{13}C y ^{31}P con un número impar de protones y/o neutrones exhiben momentos magnéticos intrínsecos y, por lo tanto, poseen un espín distinto de cero, donde ^1H es el núcleo más estudiado debido a su abundancia en muestras biológicas. Por ejemplo, las señales de RMN del agua y la grasa en los tejidos del paciente se monitorean para aplicaciones de RMN. Cuando se aplica un campo magnético estático externo, H_0 , a lo largo de la z dirección, el espín nuclear se comporta como una pequeña barra magnética y tiene una precesión alrededor de la dirección del campo con una frecuencia de Larmor. Tras la eliminación de este campo externo, los espines nucleares se aleatorizan, mostrando una magnetización neta cero a nivel macroscópico. Cuando se aplica un pulso de radiofrecuencia (RF) ortogonal al campo estático H_0 , estos núcleos se voltean hacia el plano $x - y$. Un ángulo de inclinación de 90° (es decir, cambiando los espines nucleares a $x - y$ plano) puede maximizar la señal de RMN resultante en el plano transversal. Cuando se elimina el pulso de RF, estos núcleos se relajan y vuelven a los estados de equilibrio. Las bobinas de RF controlan las magnetizaciones transversal y longitudinal de estos espines nucleares midiendo el flujo magnético. El tiempo de relajación longitudinal T_1 es el tiempo que tarda la componente z del espín nuclear (magnetización) en volver a su valor de equilibrio térmico, y el tiempo de relajación transversal T_2 es la medida del decaimiento de la magnetización neta en el $x - y$ plano y (perpendicular a H_0). Los recíprocos de T_1 y T_2 se conocen como las tasas de relajación longitudinal y transversal R_1 y R_2 , respectivamente.

Para la mayoría de aplicaciones de bioensayo, RMN detecta los objetivos MNP marcado mediante la medición de la señal de precesión de la 1 protón H de todo el volumen de la muestra. De esta forma, la plataforma de RMN se clasifica como un tipo de método de inmunoensayo basado en volumen. Tenga en cuenta que la plataforma de inmunoensayo basada en RMN también se denomina cambio de relajación magnética. Como se muestra en la [Figura 9A](#), debido a la alta relación superficie-volumen de los MNP, la falta de homogeneidad del campo magnético local causada por el MNP perturba las variaciones de frecuencia de precesión en millones de protones de agua circundantes, lo que acelera el decaimiento de la coherencia de fase del sistema de espín. Además, la detección basada en RMN se beneficia intrínsecamente de la amplificación de la señal y puede lograr una alta sensibilidad. A medida que los MNP monodispersos se agregan al unirse a los objetivos, los grupos pueden desfazar de manera eficiente los espines nucleares de los protones del agua circundante, lo que resulta en una disminución de T_2 tiempo de relajación. Lo contrario también es cierto al desmontar el grupo. La relajación magnética se define como la propiedad intrínseca de la capacidad del MNP para aumentar las tasas de relajación longitudinal y transversal de los protones del agua circundante. Con el fin de optimizar los MNP para mejorar la relajación de los protones del agua bajo un campo determinado, se informó la teoría de Solomon-Bloembergen-Morgan (SBM) para la interpretación física de la relajación del espín nuclear en soluciones paramagnéticas. [\(117-119\)](#)

Figura 9

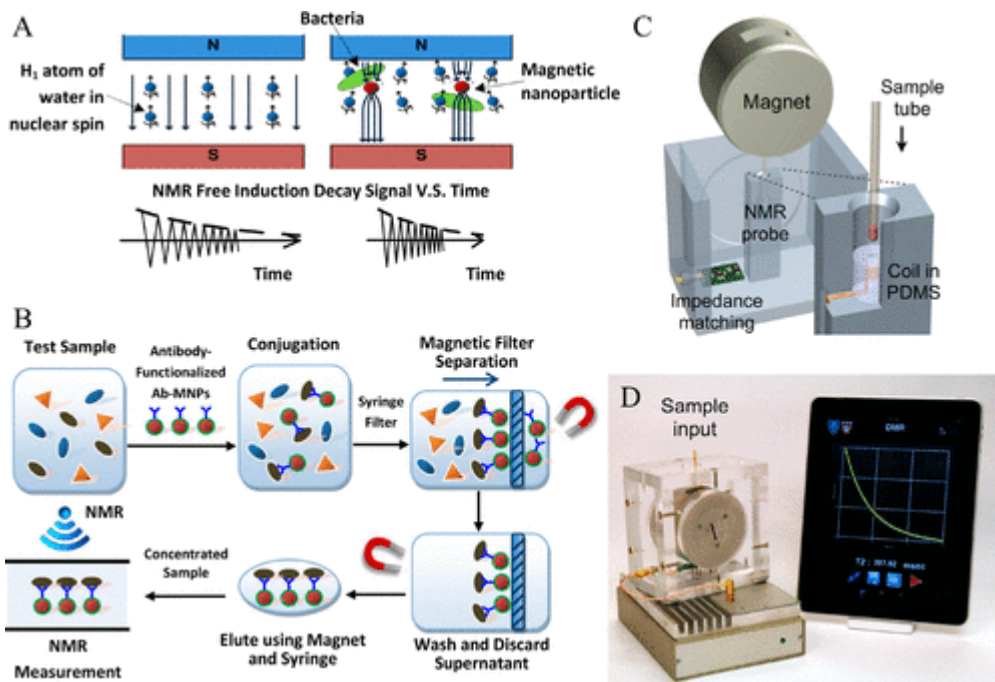


Figura 9. (A) Perturbaciones espaciales y temporales inducidas por MNP en la homogeneidad y la fuerza del campo magnético local. (B) Dibujo esquemático del principio de funcionamiento del biosensor basado en RMN para la detección de patógenos. (C) Vista esquemática del ensamblaje del imán y el diseño de la sonda de RMN. (D) Fotografía de un dispositivo de RMN portátil. Las imágenes en las partes A y B adaptadas de ref. (89) tienen licencia CC BY-ND 2.0. Las partes C y D fueron reproducidas con permiso de la ref. (134). Copyright 2011 La Sociedad Real de Química.

Un campo estático altamente homogéneo H_0 es el requisito previo para una plataforma de RMN de alta sensibilidad. Dichos sistemas requieren muestras altamente homogéneas, bobinas, un contenedor y coincidencia de susceptibilidad, que son los principales obstáculos para miniaturizar la RMN.(120) En los últimos años, ha habido muchos avances en la miniaturización de las plataformas de RMN, como el montaje de componentes electrónicos en chips de circuitos integrados, la implementación de bobinas de RMN más pequeñas o planas y los imanes permanentes compactos y el montaje de canales de microfluidos. (120-130) Estas plataformas de micro-NMR (μ NMR) de bajo costo han demostrado portabilidad, robustez, versatilidad e incluso mayor sensibilidad que los sistemas convencionales. Hay muchos libros y reseñas que destacan los avances recientes de los sistemas μ NMR, así como la μ NMR para aplicaciones de la vida real, y enumeramos algunos de ellos para información de los lectores.(130-133).

La Figura 9 B muestra los pasos del inmunoensayo basado en RMN con interacción MNP-patógeno, separación magnética y filtración. Como se mencionó en la sección 3.3, para las plataformas de biodetección basadas en volumen, el paso de filtración podría reducir efectivamente la interferencia de los MNP no unidos. La separación magnética y la filtración no son necesarias pero se prefieren para los inmunoensayos de alta sensibilidad.

Issadore et al. informó una plataforma de RMN miniaturizada para diagnósticos POC.(134) En la Figura 9 se muestra una fotografía y el esquema de la plataforma de RMN portátil.C,D. The magnet, microcoils, and RF matching circuits are assembled into a thermally insulating shell. The circuits can provide NMR pulse sequences, collect NMR

signals, and communicate with external terminals. Samples are loaded to polyimide tubes and inserted into the microcoil bore for NMR measurements. A modular coil is plugged into the system to accommodate sample volumes (i.e., from 1 to 100 mL). This portable NMR platform with automatic measurement setting tuning provides users with an easy-to-use interface and offers a sensitive on-site diagnosis. With these capabilities, it is expected that an NMR hand-held device can be an essential tool for personal care and accurate diagnostics for infectious diseases in rural areas and mitigates the healthcare burden.

4.2. NMR Platforms

Los recientes avances en micro y nanofabricación han acelerado el desarrollo de dispositivos portátiles de RMN. Alocilja y Luo informaron sobre la detección de la bacteria transmitida por los alimentos *E. coli* O157:H7 en muestras de agua potable y leche utilizando una plataforma de RMN portátil.⁽⁸⁹⁾ El sistema NMR puede generar 0,47 T de campo magnético y un transmisor de RF pulsado de alta potencia con circuitos de detección de ruido ultrabajo. En su trabajo, las bacterias se marcan con MNP a través de interacciones anticuerpo-patógeno. Se lleva a cabo un paso de filtración de 20 a 30 minutos seguido de 1 minuto de recolección de señales de RMN.

Lion et al. informó la detección de ácidos nucleicos basada en una estrategia de código de barras magnético,⁽⁹⁰⁾ donde los genes de micobacterias amplificados por PCR se capturan específicamente en las microesferas y se etiquetan mediante MNP y luego se detectan mediante la técnica de RMN. Todos los componentes y pasos están integrados en un cartucho de fluidos para simplificar los ensayos en chip. Como se muestra en la [Figura 10 A](#), las muestras de esputo se procesan primero para extraer ADN de *M. tuberculosis* seguido de amplificación por PCR. Los amplicones son capturados por perlas poliméricas que están recubiertas con hebras de ADN de captura complementarias. Luego, las MNP modificadas con hebras de ADN sonda se unen al otro extremo del amplicón. Este esquema de captura de ADN-ADN objetivo-ADN de sonda mejora la especificidad de detección y ofrece una cinética de unión rápida. Después de la eliminación de los MNP no unidos, las muestras se someten a mediciones de RMN. Los MNP capturados debido al ADN objetivo provocan una relajación más rápida de la señal de RMN de ^1H , y la tasa de decaimiento es directamente proporcional a la cantidad de MNP (y la cantidad de ADN inicial), lo que permite la cuantificación de las hebras de ADN objetivo. El dispositivo de microfluidos para mediciones de RMN en chip se muestra en la [Figura 10 B](#). Los MNP y los tampones se precargan en cámaras cerradas y, después de amplificar por PCR las hebras de ADN objetivo, los amplicones se mezclan con perlas de captura. Luego, los complejos de perlas y ADN se mezclan con MNP y se pasan a los canales de mezcla. Las perlas marcadas con MNP se filtran mediante una membrana en línea, que se muestra en la [Figura 10 C](#), y se concentran en la cámara de RMN para las mediciones.

Figura 10

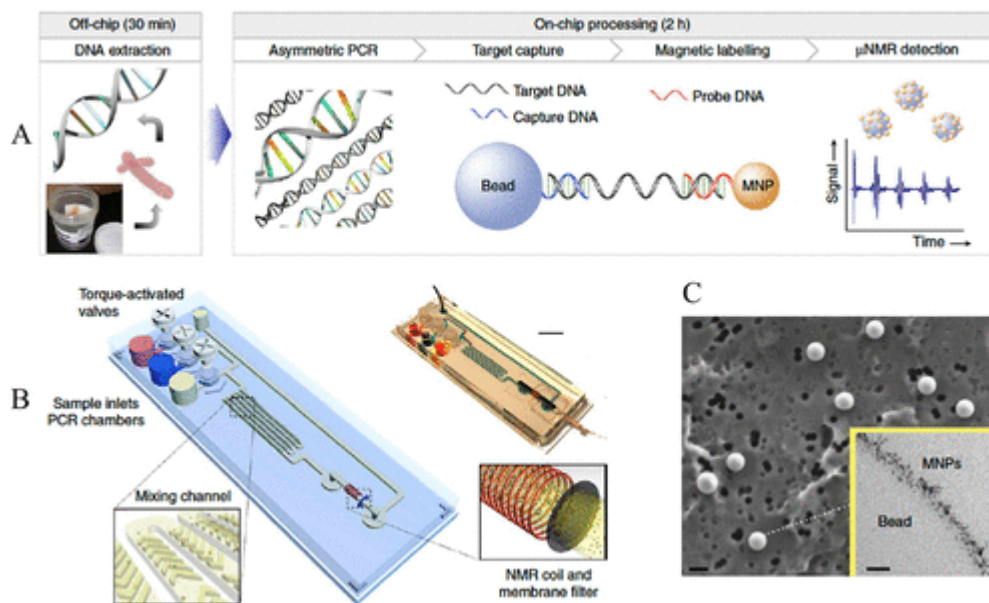


Figura 10. (A) Procedimiento de ensayo. (B) Cámaras de PCR con integración de cartucho fluídico, un canal de mezcla y una microbobina para mediciones de RMN. Todo el cartucho es desechable. (C) Imagen SEM de la perla capturada por el filtro de membrana. Barra de escala = 1 μm . La imagen SEM insertada muestra que las perlas están etiquetadas de manera eficiente con MNP. Barra de escala = 30 nm. Reproducido con permiso de ref. (90). Derechos de autor 2013 Naturaleza de Springer.

In addition to the bioassay applications, saturation-transfer-difference (STD) NMR has emerged as a robust tool for characterizing protein binding and ligand screening. (135) It is used for identifying the underlying mechanisms of Hepatitis B virus X protein (HBx)-mediated carcinogenesis. Yue et al. used a NMR-based metabolomic approach to study the effects of HBx on cell metabolism. (136) Kusunoki et al. used NMR to characterize interactions between the HBx BH3-like motif and Bcl_{xL} and showed that this motif binds to the common BH3-binding hydrophobic groove of Bcl_{xL} with a binding affinity of 89 μM . (137) NMR is applied for assessing the ability of an artificially designed oligopeptide in binding to Ebola virus Viral Protein 24 (VP24). (138) The successful protein-protein binding could inhibit the interaction of Ebola virus VP24 with the human protein Karyopherin, thus reducing the Ebola virus virulence. Vasile et al. used NMR to study the interactions between the sialic acid and influenza hemagglutinin (HA) from human and avian strains. (139) Screening of the HA ligand-protein interactions could yield useful information for an efficient drug design.

Aquí, hemos revisado diferentes nanosensores magnéticos e incluido la literatura más representativa. Las ventajas y desventajas de cada plataforma se enumeran y comparan en la [Tabla 2](#). Cabe señalar que los pros y los contras enumerados en la [Tabla 2](#) se basan en tecnología, pero no en valores límite teóricos. Hay varios documentos que comentan sobre las sensibilidades limitantes de diferentes nanosensores magnéticos para referencia de los lectores. ([94,140-146](#))

Tabla 2. Ventajas y desventajas de diferentes nanosensores magnéticos

plataforma	ventajas	desventajas
GMR	alta sensibilidad	Por lo general, se requieren múltiples pasos de lavado, por lo que se necesitan técnicos bien capacitados, pero puede ser sin lavado, lo que reduce la sensibilidad.
	disponibilidad de un dispositivo portátil	pérdida de tiempo
	capacidad de producción en masa	alto costo por prueba; Se requiere nanofabricación de biosensores GMR
MTJ	alta sensibilidad	Por lo general, se requieren múltiples pasos de lavado, por lo que se necesitan técnicos bien capacitados, pero puede ser sin lavado, lo que reduce la sensibilidad.
	capacidad de producción en masa	alto ruido; gran distancia desde el MNP hasta la superficie del sensor
		respuesta lineal difícil de adquirir
		complicado proceso de fabricación
		pérdida de tiempo
		alto costo por prueba; Se requiere nanofabricación de biosensores MTJ
MPS, de superficie	alta sensibilidad	Por lo general, se requieren múltiples pasos de lavado, por lo que se necesitan técnicos bien capacitados, pero puede ser sin lavado, lo que reduce la sensibilidad.
	bajo costo por prueba	pérdida de tiempo
	disponibilidad de un dispositivo portátil	
MPS, basado en volumen	Detección sin lavado de un paso permitida	sensibilidad media
	inmunoensayos que pueden ser	

plataforma	ventajas	desventajas
	manejados por no técnicos	
	bajo costo por prueba	
	disponibilidad de un dispositivo portátil	
RMN	disponibilidad de un dispositivo portátil	Por lo general, se requieren múltiples pasos de lavado, por lo que se necesitan técnicos bien capacitados, pero puede ser sin lavado, lo que reduce la sensibilidad.
		pérdida de tiempo
		sensibilidad media

To evaluate a bioassay platform, the assay sensitivity (positive percent agreement) and specificity (negative percent agreement) are usually of interest. Sensitivity refers to the bioassay platform's ability to correctly detect the sick people who do have the illness. This parameter is determined by both the concentration level of target analytes from the sample and the volume of the sample available for testing. In addition, a bioassay platform should be sufficiently sensitive so that the concentration/quantity level of target analytes falls within the dynamic range of the assay. The sensitivity of a platform can be increased when coupled with amplification techniques (such as RT-PCR) when nucleic acids are detected. Thus, the assay sensitivity of a platform depends on the intrinsic property of the sensor: the dynamic range. External factors such as the sample volume available for testing, whether it is coupled with amplification techniques, can also affect the platform sensitivity. Thus, in [Table 2](#), the sensitivity of each bioassay platform is only evaluated by its intrinsic sensitivity without considering external factors.

Por otro lado, la especificidad es que el ensayo medirá solo los analitos objetivo y no el sustrato ni ningún otro analito. Se pueden tomar medidas para mejorar la especificidad del ensayo. Tomando como ejemplo el inmunoensayo basado en antígeno-anticuerpo, se desea obtener anticuerpos que tengan una alta especificidad de unión y afinidad para los analitos objetivo. Dichos anticuerpos deben caracterizarse rigurosamente en las condiciones reales del ensayo para garantizar que tengan la especificidad deseada. Además, la alta especificidad del bioensayo suele ser difícil de alcanzar cuando se analiza a partir de una matriz de muestra compleja. Por ejemplo, el método de ensayo sin lavado de un solo paso podría tener una menor especificidad de ensayo. Por lo tanto, la especificidad del ensayo de una plataforma depende de factores externos como los anticuerpos y el formato del ensayo. [Tabla 2](#).

5. Otros métodos de bioensayo magnético

En la mayoría de los nanosensores magnéticos, los MNP se utilizan como etiquetas (p. ej., sensores MR y plataformas MPS) o potenciadores de contraste (p. ej., plataformas NMR) debido a sus propiedades magnéticas únicas, gran relación superficie-volumen, buena estabilidad y biocompatibilidad, y fácil funcionalización de superficies con una gran variedad de reactivos. Además de las tecnologías anteriores, también se han informado ampliamente otras plataformas que utilizan MNP como herramientas auxiliares para la detección de virus y patógenos. En esta sección, revisamos algunos trabajos representativos que utilizan nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares para la detección de virus y patógenos de alta sensibilidad, como se resume en la [Tabla 3](#).

Tabla 3. Nanomateriales magnéticos como herramientas auxiliares en otras plataformas de bioensayo

plataforma	tiempo de ensayo	patógeno	LOD
EM MALDI-TOF	1 hora	H5N2	$10^{4,5} - 10^{5,5}$ DICT ₅₀
RMF	N / A	<i>cholerae</i>	1 pM en una muestra de 1 μ L
		virus zika	100 aM en una muestra de 1 μ L
RLS	12 horas	VHA	18:20
	20 minutos	JEV	13:30
SERS	25 minutos	H3N2	10^2 TCID ₅₀ /mL en una muestra de 100 μ L
RT-PCR	2 horas	VHB	10 copias en una muestra de 1 μ L
		VHC	10 copias en una muestra de 1 μ L
		VIH	100 copias en una muestra de 1 μ L
fluorometría	2 horas	EIV	1,3 ng/ml de antígeno EIV
		EIAV	1,2 ng/ml de antígeno VAIE
	30 minutos	<i>E. coli</i>	N / A
		<i>S. aureu</i>	
	N / A	especies de alternaria	0,25 pg/mL para AME
	1 hora	HTLV-II	0,22 fM para detección de ADN

Chou et al. Utilice MNP funcionalizados en superficie como sondas para una separación magnética eficiente para lograr una detección de virus rápida y sensible.(147)En su trabajo, los MNP se funcionalizan con anticuerpos virales H5N2 dirigidos a la proteína HA. En combinación con la separación magnética, estos MNP muestran un aislamiento efectivo de H5N2 del lisado para la lectura directa de espectrometría de masas de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz (MALDI-TOF MS) sin ningún paso de elución. Se logra un LOD en el rango de $10^{4.5} - 10^{5.5}$ TCID₅₀ dentro de un tiempo de diagnóstico de 1 h. Las sondas MNP funcionalizadas pueden diferenciar inequívocamente los virus H5N2 de otros subtipos, como los virus H5N1, con una alta especificidad y, por lo tanto, pueden utilizarse para la detección rápida de diferentes subtipos de virus.

Tian et al. informaron biosensores homogéneos y volumétricos basados en resonancia ferromagnética (FMR) para la detección de ADN.(148)Este método cuantifica el ADN objetivo midiendo el cambio de campo FMR de la suspensión. La estrategia de detección del ADN diana se basa en una amplificación isotérmica seguida de hibridación con MNP modificados con anticuerpos de detección. En presencia de hebras de ADN diana, los complejos anticuerpo-MNP forman agregados, lo que reduce la anisotropía neta y aumenta el campo de resonancia. Para los ensayos FMR basados en amplificación de círculo rodante (RCA), se obtiene un LOD de 1 pM y un rango de detección lineal de 7,8 a 250 pM para detectar el ADN diana sintético de *Vibrio cholerae* a partir de soluciones tampón. Para los ensayos FMR basados en amplificación isotérmica mediada por bucle, se obtiene un LOD de 100 aM para la detección de un oligonucleótido diana sintético del virus del Zika a partir de muestras de suero al 20 %.

Barrios-Gumiel et al. informaron MNP decorados con carbosilano-dendro con grupos carboxilo y carboxilato periféricos para la captura y concentración de las cepas R5-HIV-1_{NLAD8} y X4-HIV-1_{NL4.3}.(149) Los MNP de carboxilo y carboxilato ayudan a lograr diagnósticos rápidos y fáciles y reducen/eliminan el riesgo de transmisión del VIH-1.

Zhang et al. sintetizó un complejo de polímero impreso molecularmente magnético (MIP) de virus bajo un campo magnético aplicado.(150)La existencia de Fe₃O₄ MNPs puede acelerar el proceso de preparación del complejo. Debido a que los virus fueron capturados específicamente en la superficie del MIP magnético, el tamaño y la forma de las partículas cambiaron, lo que provocó un cambio en la señal de dispersión de luz por resonancia magnética (RLS). El rango de concentración lineal para el virus de la hepatitis A fue de 0,02 a 1,4 nM, con un LOD de 6,2 pM. También se empleó una configuración similar para detectar el virus de la encefalitis japonesa (JEV) con un LOD de 1,3 pM en suero humano.(151)

Además, los MNP se han combinado con frecuencia con varios otros materiales no magnéticos como Au, sílice, poros fluorescentes y puntos cuánticos (QD) en diferentes plataformas de bioensayo.

sol et al. informó un método de inmunoensayo magnético basado en la espectroscopia de dispersión Raman mejorada en la superficie (SERS) para detectar el virus de la influenza H3N2 (A/Shanghai/4084T/2012) a través de un complejo de estructura sándwich que consta de etiquetas SERS, el virus de la influenza objetivo y Fe₃O₄/Au MNPs como soporte y captura de sustratos.(152)Usando un espectrómetro Raman portátil, se logra un LOD de 10^2 TCID₅₀/mL y un rango de detección lineal de $10^2 - 5 \times 10^3$ TCID₅₀/mL.

Wang et al. empleó dos tipos de etiquetas para el anticuerpo del virus y el antígeno por separado.(153) Los antígenos del virus se funcionalizaron con MNP codificados con fluorescencia, mientras que los anticuerpos se conjugaron con CdTe QD emisores de verde. Mediante la aplicación de diferentes tipos de nanocompuestos fluorescentes a los antígenos, se logró la detección multiplexada del virus de la influenza equina (EIV) y el virus de la anemia infecciosa equina (EIAV) con sensibilidades de 1,3 y 1,2 ng/mL para los antígenos EIV y EIAV, respectivamente.

Alí et al. emplearon MNP en una plataforma de RT-PCR para la detección multiplexada del VHB, el virus de la hepatitis C (VHC) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).(154) Se utilizaron MNP recubiertas de sílice durante la extracción de ácido nucleico. Después del proceso de RT-PCR, los virus fueron capturados por MNP recubiertos con sondas modificadas con amino y carboxilo. La detección multiplexada se realizó con la capacidad de detectar menos de 100 copias de virus por microlitro de suero.

Zong et al. conjugaron tres proteínas fluorescentes (FP) diferentes a un MNP. Tras la interacción con las bacterias objetivo, los niveles característicos de estos FP se desplazan dependiendo de la fuerza de unión entre los MNP, FP y bacterias cuaternizados.(155) Las longitudes de onda de excitación/emisión de estos FP son 380/450, 480/510 y 555/585 nm para proteínas fluorescentes azules, verdes y rojas, respectivamente. Los patrones de respuesta de fluorescencia se analizan mediante análisis de componentes principales y análisis discriminante lineal. Esta tecnología puede detectar y distinguir rápidamente diferentes tipos de bacterias con un primer discriminante del 89,7 % en 30 minutos.

Kim et al. informó la detección de catepsina L (asociada con algunas células cancerosas) mediante el control de las agregaciones de puntos de polímero (CPdots) y MNP.(156) En presencia de catepsina L, la fluorescencia y la relajación de la RM cambian debido a las agregaciones de CPdots y MNP. Este método de detección también se puede aplicar en la detección de virus y patógenos.

Hombre et al. informó un inmunoensayo fluorométrico mediante la introducción de la extinción de la fluorescencia mediada por H_2O_2 de QD de CdTe rematados con ácido mercaptopropiónico (QD de MPA-CdTe) en un inmunoensayo basado en MNP para la detección de alternariol monometil éter (AME).(157) AME es una micotoxina producida por la especie *Alternaria*. Aquí, la AME libre de la muestra compite con la AME marcada con catalasa (CAT) para unirse a los anticuerpos monoclonales (mAb) en las MNP. La extinción de la fluorescencia de MPA-CdTe QD se puede utilizar para cuantificar AME de la muestra. Sin embargo, debido a la gran escala de los instrumentos de detección y la complejidad de la preparación de muestras, todos los métodos de detección de AME informados solo se utilizan en instalaciones de laboratorio.

Zheng et al. desarrolló un biosensor fluorescente para la detección de ADN del virus linfotrópico T humano tipo II (HTLV-II) basado en MNP y amplificación de señal de polimerización radical por transferencia atómica (ATRP).(158) El buen desempeño de este biosensor se debe principalmente a la amplificación de la señal ATRP, la separación magnética de las MNP y la alta especificidad de las cadenas de ADN. En este estudio, utilizaron la sustancia fluorescente polímero de metacrilato de 9-antracencilmetilo (pAMMA) como unidad de información de la señal y ADN en horquilla como sonda de captura para la detección del ADN de HTLV-II. Para ser específicos, los MNP se modifican con sondas de ADN en horquilla (pDNA), en presencia de ADN objetivo (tDNA), el pDNA se hibrida con el

tDNA y, por lo tanto, la estructura en horquilla se abre y el grupo azida se aleja del MNP. Luego, los iniciadores se introducen en el pDNA mediante una reacción de cicloadición de alquino-azida catalizada por Cu (I) para iniciar la reacción de ATRP. Posteriormente, el pAMMA se ancla en los MNP para generar largas cadenas poliméricas,

Los sensores MR discutidos en la [sección 2](#) han sido la técnica de bioensayo magnético más popular. Sin embargo, estos nanodispositivos sufren un alto ruido de fondo, lo que dificulta la sensibilidad de estos biosensores a temperatura ambiente. Tian et al. informó la detección volumétrica de ADN utilizando cambios de FMR. [\(148\)](#) La agregación de las MNP fue causada por la unión de la secuencia de ADN diana de *V. cholerae*, lo que dio lugar a cambios significativos de FMR en comparación con las MNP no agregadas. Sin embargo, esta técnica implica la inserción de muestras MNP dentro de una cavidad electromagnética, que no es una detección de frecuencia a nanoescala. La primera viabilidad de la biodetección basada en frecuencias a nanoescala fue realizada por un grupo de la Universidad de Australia Occidental. Sin embargo, su trabajo, que incluye tanto simulación como demostraciones experimentales, se limitó a la detección de MNP utilizando cristales magnónicos y nanopuntos. [\(159-161\)](#) La física detrás del funcionamiento de tales dispositivos es que, a nanoescala, la frecuencia FMR del dispositivo interactúa directamente con los campos dipolares de los MNP, lo que, como resultado, provoca un cambio en la frecuencia máxima. La principal ventaja del enfoque basado en frecuencia sobre la técnica basada en MR es que la frecuencia de funcionamiento de estos dispositivos es alta (del orden de terahercios) y, por lo tanto, hay una reducción significativa del ruido $1/f$. Sobre esta base, Saha et al. demostró por primera vez la viabilidad de un biosensor basado en frecuencia a través de un estudio de simulación. [\(162\)](#) Este trabajo demostró la viabilidad de utilizar un dispositivo nanooscilador de corriente de espín como biosensor basado en frecuencia. Señaló cómo el biosensor basado en frecuencia es sensible a la posición, además de demostrar sensibilidad molecular única a temperatura ambiente. Además, Bai et al., muy recientemente, demostraron la detección de terahercios de las células HeLa de *Pseudomonas*, que se basa en metamateriales integrados monolíticos como emisores de terahercios espintrónicos. [\(163\)](#) Un emisor espintrónico hecho de W/CoFeB/Pt ofrece la posibilidad de una opción de biosensor sin etiquetas, de terahercios de campo cercano y de costo extremadamente bajo con alta sensibilidad y alta resolución espacial. El hecho de que este biosensor de terahercios no tenga etiquetas reduce significativamente el costo de comprar biomarcadores, etiquetas magnéticas o MNP.

6. Discusiones

SECCIONES DEL ARTÍCULO

[Salta a](#)

6.1. LOD

Este documento de revisión se centra en los nanosensores magnéticos para la detección de patógenos y virus, y en la [Tabla 1](#) se informan y clasifican diferentes herramientas de detección. Cabe señalar que, en el contexto de LOD, es mucho más fácil detectar virus/bacterias que moléculas pequeñas (es decir, antígenos, anticuerpos). Las moléculas pequeñas, como los antígenos, albergan menos sitios de unión para etiquetas magnéticas

(es decir, MNP), mientras que un solo virus/bacteria puede albergar cientos o miles de sitios de unión según el objetivo. Por lo tanto, la sensibilidad se amplificará drásticamente cuando se utilicen métodos de detección de moléculas pequeñas en virus/bacterias.

6.2. Plataformas de detección categorizadas por biomarcadores objetivo

Las plataformas de detección también se pueden categorizar por los biomarcadores objetivo, como las pruebas de ácido nucleico y proteínas (antígenos proteicos y anticuerpos). Otras herramientas de diagnóstico no magnéticas, como las tomografías computarizadas y el análisis de ácidos nucleicos, se utilizan predominantemente para diagnosticar y detectar la COVID-19. [\(164-168\)](#) Sin embargo, al final, una pregunta muy básica aún persiste en nuestra mente: ¿Dónde están estos nanosensores cuando el mundo está luchando contra una pandemia de salud global? ¿Por qué no se ponen en comercialización? Esto se puede responder desde varios puntos de vista. Desde un punto de vista técnico, un biosensor ideal debe cumplir con la mayoría o todos los siguientes requisitos: alta sensibilidad, alta selectividad, rapidez, capacidades de multiplexación, múltiples modos de detección, descartabilidad, larga vida útil y facilidad de uso. Pros y contras de los biosensores magnéticos que figuran en la [Tabla 2](#) indican claramente que todas las tecnologías carecen de una cosa u otra desde el punto de vista técnico. Además, los avances en la plataforma de bioensayo requieren inversiones de la industria para que la tecnología particular sea fabricable en masa, autónoma y rentable. Hasta el momento, los biosensores magnéticos no se han comercializado en gran medida. Por eso, los nanosensores magnéticos portátiles no han sido un gran éxito en medio de esta pandemia mundial.

6.3. Método de preparación de muestras biológicas para diferentes biomarcadores diana

En este documento, presentamos brevemente los métodos de preparación de muestras biológicas para detectar diferentes biomarcadores. Los métodos de preparación para detectar ácido nucleico, antígenos y anticuerpos del SARS-CoV-2 se describen a continuación:

Extracción de ácido nucleico y antígenos de SARS-CoV-2 de muestras de hisopos nasales y nasofaríngeos

En general, las muestras de hisopos nasales y nasofaríngeos se colocan en medios de transporte universales o virales después de la recolección. Antes de la prueba, las muestras se someten a mezcla mediante vórtex. Para la detección de ácidos nucleicos, se utiliza un volumen específico de la muestra eluida del hisopo para extraer el ARN mediante reactivos comerciales de extracción de ARN. Para la detección de antígenos, la muestra eluida del hisopo se usa directamente sin más extracción.

Extracción de Anticuerpos de SARS-CoV-2 de Muestras de Sangre

Para la detección de anticuerpos, se utilizan sangre entera, suero o plasma. En general, la sangre completa se procesa en suero o plasma para su almacenamiento si no se analiza el

mismo día. El suero se genera dejando la sangre completa a temperatura ambiente después de la recolección durante unos 30 minutos para que se coagule. Luego se centrifuga la sangre para separar el suero claro del coágulo. Para el plasma, la sangre completa se recolecta en un tubo estéril que contiene un anticoagulante. Luego, el plasma se separa de las células sanguíneas restantes mediante centrifugación.

6.4. Dispositivos POC basados en nanosensores magnéticos en el mercado

Según nuestro conocimiento, a partir de julio de 2020, hay tres empresas que aplican plataformas GMR para el diagnóstico de enfermedades de la vida real, incluida Zepto Life Technology, LLC. (St. Paul, MN), Dongguan Bosh Biotechnologies, Ltd. (provincia de Guangdong, China) y Flux BioscFlux Biosciences, Inc. (San Francisco, CA). Recientemente, T2 Biosystems, Inc. (Lexington, MA), una empresa que desarrolla plataformas de diagnóstico de enfermedades basadas en RMN, lanzó el panel T2SARS-CoV-2 en respuesta a la pandemia de COVID-19. El panel ahora está disponible comercialmente y ha sido validado de acuerdo con los requisitos de autorización de uso de emergencia de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Actualmente se distribuye de acuerdo con la guía de la FDA.

7. Conclusiones y Perspectivas

SECCIONES DEL ARTÍCULO

[Salta a](#)

En resumen, en medio de la pandemia de COVID-19, la demanda de herramientas de prueba de enfermedades altamente sensibles, de bajo costo, rápidas, fáciles de usar y confiables está aumentando. Las pruebas de diagnóstico actuales para SARS-CoV-2, el virus responsable de COVID-19, se basan en el ensayo RT-PCR en tiempo real. Aunque es sensible, la PCR requiere técnicos capacitados para realizar las pruebas y tiene largos tiempos de respuesta. Si bien las estrategias de PCR se limitan a la detección de ácidos nucleicos, los nanosensores magnéticos son más versátiles y se pueden aplicar para la detección de antígenos, anticuerpos y ácidos nucleicos. Las plataformas de nanosensores magnéticos a menudo se pasan por alto en comparación con los sensores ópticos, electroquímicos y mecánicos tradicionales. Además, Los dispositivos POC basados en nanosensores magnéticos se retrasan en lo que respecta a la comercialización a pesar de su prometedora alta sensibilidad y operación simple. Una desventaja común de la mayoría de las plataformas de nanosensores magnéticos es el hecho de que dependen del uso de etiquetas magnéticas para la detección y/o separación. Aunque las etiquetas magnéticas son ventajosas sobre las técnicas ópticas y electroquímicas que usan colorantes fluorescentes, enzimas inestables y radioisótopos en términos de biocompatibilidad y estabilidad en diferentes entornos biológicos, el requisito de una etiqueta en el proceso de detección podría dificultar muchas aplicaciones in vivo, así como introducir complejidad adicional.^(169,170) Para aplicaciones de bioensayo, se requiere que los tamaños de las etiquetas magnéticas sean comparables a las moléculas del analito. Con un tamaño a nanoescala, estas etiquetas magnéticas sufren de un momento magnético pequeño, una distribución de tamaño no uniforme, lo que puede causar variaciones en la señal, especialmente para la detección de cantidades ultrabajas de analitos objetivo, defectos superficiales severos causados por la gran relación superficie-volumen y efectos térmicos

no deseados. calefacción. La optimización de las etiquetas magnéticas, la mejora de la sensibilidad magnética y el desarrollo de biosensores magnéticos sin etiquetas son necesarios en el futuro para que las plataformas POC magnéticas sean más competitivas en el mercado. En general, las plataformas de nanosensores magnéticos se benefician de una preparación de muestras más sencilla en comparación con las técnicas ópticas, usan etiquetas magnéticas más seguras en comparación con las técnicas electroquímicas, y son capaces de una detección homogénea en comparación con las técnicas mecánicas. En vista de estas ventajas, podemos esperar que suplanten o complementen las técnicas de diagnóstico actuales que se basan en estrategias no magnéticas. Además, los investigadores en el campo de los nanosensores magnéticos están logrando avances significativos hacia dispositivos POC ampliados.[\(169,171\)](#)

A partir de julio de 2020, no existe una vacuna eficaz para prevenir la propagación de COVID-19. A medida que los investigadores de todo el mundo buscan curas efectivas para la COVID-19, también se toman medidas para buscar mejores y más rápidas herramientas de diagnóstico para el diagnóstico, manejo y control oportunos de la COVID-19. Revisamos la literatura sobre nanosensores magnéticos antes de la COVID-19 y destacamos algunas herramientas prometedoras para la detección de patógenos y virus con alta especificidad y sensibilidad. Todas las plataformas de detección revisadas en este documento pueden extenderse a la detección de otros microorganismos y/o virus con un cambio en los reactivos de los MNP. Se espera que los nanosensores magnéticos reformen los costosos y laboriosos diagnósticos actuales y hagan posibles protocolos de detección rentables y fáciles de usar, con una sensibilidad superior/comparable.

[Salta a](#)

Este estudio fue apoyado financieramente por el Instituto de Ingeniería en Medicina, la Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota y los Médicos de la Universidad de Minnesota y los Servicios de Salud de Fairview a través de una subvención de respuesta rápida COVID-19.

Referencias

SECCIONES DEL ARTÍCULO

[Salta a](#)

Este artículo hace referencia a otras 171 publicaciones.

1. [1](#)

Lu, H. ; Stratton, CW ; Tang, Y.-W. Brote de Neumonía de Etiología Desconocida en Wuhan, China: El Misterio y el Milagro . *J.Med. Virol.* **2020** , 92 (4), 401 – 402 , DOI: 10.1002/jmv.25678

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

2. 2

Zhu, N .; Zhang, D .; Wang, W .; Li, X .; Yang, B .; Canción, J .; Zhao, X .; Huang, B .; Shi, W .; Lu, R. Un nuevo coronavirus de pacientes con neumonía en China, 2019 . *N. ingl. J.Med.* **2020** , 382 , 727 , DOI: 10.1056/NEJMoa2001017

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

3. 3

Wu, F .; Zhao, S .; Yu, B .; Chen, Y.-M. ; Wang, W .; Song, Z.-G. ; Hu, Y .; Tao, Z.-W. ; Tian, J.-H. ; Pei, Y.-Y. Un nuevo coronavirus asociado con enfermedades respiratorias humanas en China . *Naturaleza* **2020** , 579 (7798), 265 – 269 , DOI: 10.1038/s41586-020-2008-3

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

4. 4

of the International, CSG The Species Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus: Classification 2019-NCoV and Naming It SARS-CoV-2 . *Nat. Microbiol.* **2020** , 5 , (4), 536 . DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

5. 5

Zhou, P .; Yang, X.-L. ; Wang, X.-G. ; Hu, B .; Zhang, L .; Zhang, W .; Sí, H.-R. ; Zhu, Y .; Li, B .; Huang, C.-L. Un brote de neumonía asociado con un nuevo coronavirus de probable origen murciélago . *Naturaleza* **2020** , 579 (7798), 270 – 273 , DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

6. 6

Chan, JF-W. ; Kok, K.-H. ; Zhu, Z .; Chu, H .; A, KK-W. ; Yuan, S .; Yuen, K.-Y. Caracterización genómica del nuevo coronavirus patógeno humano de 2019 aislado

de un paciente con neumonía atípica después de visitar Wuhan . *Los microbios emergentes infectan*. **2020** , 9 (1), 221 – 236 , DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

7. **7**

Khailany, RA ; Safdar, M .; Ozaslan, M. Caracterización genómica de un nuevo SARS-CoV-2 . *Gene Rep*. **2020** , 19 , 100682 , DOI: 10.1016/j.genrep.2020.100682

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

8. **8**

Sawicki, SG ; Sawicki, DL ; Siddell, SG Una visión contemporánea de la transcripción del coronavirus . *J.Virol*. **2007** , 81 (1), 20 – 29 , DOI: 10.1128/JVI.01358-06

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

9. **9**

Chen, N .; Zhou, M .; Dong, X .; Qu, J .; Gong, F .; Han, Y .; Qiu, Y .; Wang, J .; Liu, Y .; Wei, y. Características epidemiológicas y clínicas de 99 casos de neumonía por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo . *Lanceta* **2020** , 395 (10223), 507 – 513 , DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

10. **10**

Huang, C .; Wang, Y .; Li, X. .; Ren, L .; Zhao, J .; Hu, Y .; Zhang, L .; Abanico, G. ; Xu, J .; Gu, X. Características clínicas de los pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China . *Lanceta* **2020** , 395 (10223), 497 – 506 , DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

11. 11

Wang, D .; Hu, B .; Hu, C .; Zhu, F .;Liu, X .; Zhang, J .; Wang, B .; Xiang, H .; Cheng, Z .; Xiong, Y.Characterísticas clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China . *Jama* **2020** , 323 (11), 1061 – 1069 , DOI: 10.1001/jama.2020.1585

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

12. 12

Corman, VM ; Landt, O .; Kaiser, M .; Molenkamp, R .; Meijer, A .; Chu, DK ;Bleicker, T .; Brunink, S .; Schneider, J .; Schmidt, ML Detección del nuevo coronavirus de 2019 (2019-NCoV) mediante RT-PCR en tiempo real . *Eurovigilancia* **2020** , 25 (3), 2000045 , DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045

[[Referencia cruzada](#)], [Google Académico](#)

13. 13

Chu, DK ; Pan, Y .; Cheng, SM ; Hui, KP ; Krishnan, P .; Liu, Y .; Ng, DY ; Wan, CK ; Yang, P .; Wang, Q .; Peiris, M .; Poon, LLM Diagnóstico molecular de un nuevo coronavirus (2019-NCoV) que causa un brote de neumonía . *clin. química* **2020** , 66 (4), 549 – 555 , DOI: 10.1093/clinchem/hvaa029

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

14. 14

Kucirka, LM ; Lauer, SA ; Laeyendecker, O .; Boon, D .; Lessler, J. Variación en la tasa de falsos negativos de las pruebas de SARS-CoV-2 basadas en la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa por tiempo desde la exposición . *Ana. Interno. Medicina.* **2020** , 173 , 262 , DOI: 10.7326/M20-1495

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

15. 15

Qin, C .; Liu, F .; Yen, T.-C. ; Lan, X. 18 F-FDG PET/CT Hallazgos de COVID-19: una serie de cuatro casos altamente sospechosos . *EUR. J. Nucl. Medicina. mol. Imágenes* **2020** , 47 , 1281 – 1286 , DOI: 10.1007/s00259-020-04734-w

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

16. **dieciséis**

Li, D .; Wang, D .; Dong, J .; Wang, N .; Huang, H .; Xu, H .; Xia, C. Resultados falsos negativos de la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real para el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo: papel del diagnóstico por TC basado en aprendizaje profundo e información de dos casos . *coreano J. Radiol.* **2020** , 21 (4), 505 – 508 , DOI: 10.3348/kjr.2020.0146

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

17. **17**

Zhao, J .; Yuan, Q .; Wang, H .; Liu, W .; Liao, X .; Su, Y .; Wang, X .; Yuan, J .; Li, T ; li, j. Respuestas de anticuerpos al SARS-CoV-2 en pacientes con la nueva enfermedad por coronavirus 2019 . *clin. Infectar. Dis.* **2020** . DOI: 10.1093/cid/ciaa344

[[Referencia cruzada](#)], [Google Académico](#)

18. **18**

Arévalo-Rodríguez, I. ; Buitrago-García, D. ; Simancas-Racines, D. ; Zambrano-Acig, P. ; del Campo, R .; Ciapponi, A .; Sued, O .; Martínez-García, L. ; Rutjes, A .; Low, N. Resultados falsos negativos de los ensayos iniciales de RT-PCR para COVID-19: una revisión sistemática . *medRxiv* **2020** .

[Google Académico](#)

19. **19**

Zhen, W .; Smith, E .; Manji, R .; Schron, D .; Berry, GJ Evaluación clínica de tres plataformas de muestra a respuesta para la detección de SARS-CoV-2 . *J. Clin. Microbiol.* **2020** . 58 DOI: 10.1128/JCM.00783-20

[[Referencia cruzada](#)], [Google Académico](#)

20. **20**

Basu, A .; Zinger, T .; Inglima, K .; Woo, K .; Atie, O .; Yurasits, L .; Véase, B .; Agüero-Rosenfeld, ME Rendimiento de la prueba de amplificación rápida de ácido nucleico Abbott ID NOW COVID-19 en hisopos nasofaríngeos transportados en medios virales e hisopos nasales secos, en una institución académica de la ciudad de Nueva York . *J. Clin. Microbiol.* **2020** . DOI: 10.1128/JCM.01136-20

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [Google Académico](#)

21. **21**

Mitchell, SL ; George, KS Evaluación del ensayo COVID19 ID NOW EUA . *J. Clin. Virol.* **2020** , 128 , 104429 , DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104429

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

22. **22**

Amanat, F .; Stadlbauer, D .; Ströhmeier, S .; Nguyen, TH ; Chromikova, V .; McMahon, M .; Jiang, K .; Arunkumar, GA ; Jurczynszak, D .; Polanco, j. Un ensayo serológico para detectar la seroconversión de SARS-CoV-2 en humanos . *Nat. Medicina.* **2020** , 26 , 1033 – 1036 , DOI: 10.1038/s41591-020-0913-5

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

23. **23**

Beavis, KG ; Matushek, SM ; Abeleda, APF ; Betel, C .; Caza, C .; Gillen, S .; Morán, A .; Tesic, V. Evaluación del ensayo ELISA EUROIMMUN Anti-SARS-CoV-2 para la detección de anticuerpos IgA e IgG . *J. Clin. Virol.* **2020** , 129 , 104468 , DOI: 10.1016/j.jcv.2020.104468

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

24. 24

Liu, R .; Liu, X .; Yuan, L .; Han, H .; Shereen, MA ; Zhen, J .; Niu, Z .; Li, D .; Liu, F .; Wu, K .; Luo, Z .; Zhu, C. Análisis de la detección serológica adjunta a la prueba de ácido nucleico para el diagnóstico de infección por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) . *En t. inmunofarmacol.* **2020** , 86 , 106746 , DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106746

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

25. 25

Zhang, W .; Du, R.-H. ; Li, B .; Zheng, X.-S. ; Yang, X.-L. ; Hu, B .; Wang, Y.-Y. ; Xiao, G.-F. ; Yan, B .; Shi, Z.-L. ; Zhou, P. Investigación molecular y serológica de pacientes infectados con 2019-NCoV: Implicación de múltiples rutas de eliminación . *Los microbios emergentes infectan.* **2020** , 9 (1), 386 – 389 , DOI: 10.1080/22221751.2020.1729071

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

26. 26

Lv, H .; Wu, Carolina del Norte ; Tsang, OT-Y. ; Yuan, M .; Perera, RA ; Leung, WS ; Entonces, RT ; Chan, JMC ; Sí, GK ; Chik, TSH Respuesta de anticuerpos de reacción cruzada entre las infecciones por SARS-CoV-2 y SARS-CoV . *Rep. Celular* **2020** , 31 , 107725 , DOI: 10.1016/j.celrep.2020.107725

[[Crossref](#)], [[PubMed](#)], [[CAS](#)], [Google Académico](#)

27. 27

Liu, R.; Fu, A.; Deng, Z.; Li, Y.; Liu, T. Promising Methods for Detection of Novel Coronavirus SARS-CoV-2. *View* **2020**, 1 (1), e4 DOI: 10.1002/viw.2.4

[[Crossref](#)], [Google Scholar](#)

28. 28

Xie, C .; Jiang, L .; Huang, G .; Pu, H .; Gong, B .; lin, h.; Ma, S.; Chen, X.; Long, B.; Si, G. Comparison of Different Samples for 2019 Novel Coronavirus Detection by Nucleic Acid Amplification Tests. *Int. J. Infect. Dis.* **2020**, *93*, 264, DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.050

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

29. **29**

Pang, J .; Wang, MX ; Ang, IYH ; Bronceado, SHX; Lewis, R. F.; Chen, J. I.-P.; Gutierrez, R. A.; Gwee, S. X. W.; Chua, P. E. Y.; Yang, Q. Potential Rapid Diagnostics, Vaccine and Therapeutics for 2019 Novel Coronavirus (2019-NCoV): A Systematic Review. *J. Clin. Med.* **2020**, *9* (3), 623, DOI: 10.3390/jcm9030623

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

30. **30**

Wang, M .; Fu, A .; Hu, B .; Tong, Y .; Liu, R .; Liu, Z.; Gu, J.; Xiang, B.; Liu, J.; Jiang, W. Nanopore Targeted Sequencing for the Accurate and Comprehensive Detection of SARS-CoV-2 and Other Respiratory Viruses. *Small* **2020**, *16* (32), 2002169, DOI: 10.1002/sml.202002169

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

31. **31**

Shan, B.; Broza, Y. Y.; Li, W.; Wang, Y.; Wu, S.; Liu, Z.; Wang, J.; Gui, S.; Wang, L.; Zhang, Z. Multiplexed Nanomaterial-Based Sensor Array for Detection of COVID-19 in Exhaled Breath. *ACS Nano* **2020**, *14*, 12125, DOI: 10.1021/acsnano.0c05657

[\[ACS Full Text\]](#) , [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

32. **32**

Su, D.; Wu, K.; Krishna, V.; Klein, T.; Liu, J.; Feng, Y.; Perez, A. M.; Cheeran, M. C.; Wang, J.-P. Detection of Influenza a Virus in Swine Nasal Swab Samples With a Wash-Free Magnetic Bioassay and a Handheld Giant Magnetoresistance Sensing System. *Front. Microbiol.* **2019**, *10*, 1077, DOI: 10.3389/fmicb.2019.01077

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

33. **33**

Rettcher, S.; Jungk, F.; Kühn, C.; Krause, H.-J.; Nölke, G.; Commandeur, U.; Fischer, R.; Schillberg, S.; Schröper, F. Simple and Portable Magnetic Immunoassay for Rapid Detection and Sensitive Quantification of Plant Viruses. *Appl. Environ. Microbiol.* **2015**, *81* (9), 3039– 3048, DOI: 10.1128/AEM.03667-14

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

34. **34**

Aytur, T.; Foley, J.; Anwar, M.; Boser, B.; Harris, E.; Beatty, P. R. A Novel Magnetic Bead Bioassay Platform Using a Microchip-Based Sensor for Infectious Disease Diagnosis. *J. Immunol. Methods* **2006**, *314* (1), 21– 29, DOI: 10.1016/j.jim.2006.05.006

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

35. **35**

Hash, S.; Martinez-Viedma, M. P.; Fung, F.; Han, J. E.; Yang, P.; Wong, C.; Doraisamy, L.; Menon, S.; Lightner, D. Nuclear Magnetic Resonance Biosensor for Rapid Detection of *Vibrio Parahaemolyticus*. *Biomed. J.* **2019**, *42* (3), 187– 192, DOI: 10.1016/j.bj.2019.01.009

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

36. **36**

Lin, H.; Lu, Q.; Ge, S.; Cai, Q.; Grimes, C. A. Detection of Pathogen *Escherichia Coli* O157: H7 with a Wireless Magnetoelastic-Sensing Device Amplified by Using Chitosan-Modified Magnetic Fe₃O₄ Nanoparticles. *Sens. Actuators, B* **2010**, *147* (1), 343– 349, DOI: 10.1016/j.snb.2010.03.011

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

37. **37**

Zou, D.; Jin, L.; Wu, B.; Hu, L.; Chen, X.; Huang, G.; Zhang, J. Rapid Detection of Salmonella in Milk by Biofunctionalised Magnetic Nanoparticle Cluster Sensor Based on Nuclear Magnetic Resonance. *Int. Dairy J.* **2019**, *91*, 82– 88, DOI: 10.1016/j.idairyj.2018.11.011

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

38. **38**

Gao, Y.; Huo, W.; Zhang, L.; Lian, J.; Tao, W.; Song, C.; Tang, J.; Shi, S.; Gao, Y. Multiplex Measurement of Twelve Tumor Markers Using a GMR Multi-Biomarker Immunoassay Biosensor. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *123*, 204– 210, DOI: 10.1016/j.bios.2018.08.060

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

39. **39**

Wang, T.; Yang, Z.; Lei, C.; Lei, J.; Zhou, Y. An Integrated Giant Magnetoimpedance Biosensor for Detection of Biomarker. *Biosens. Bioelectron.* **2014**, *58*, 338– 344, DOI: 10.1016/j.bios.2014.03.008

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

40. **40**

Klein, T.; Wang, W.; Yu, L.; Wu, K.; Boylan, K. L.; Vogel, R. I.; Skubitz, A. P.; Wang, J.-P. Development of a Multiplexed Giant Magnetoresistive Biosensor Array Prototype to Quantify Ovarian Cancer Biomarkers. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *126*, 301– 307, DOI: 10.1016/j.bios.2018.10.046

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

41. **41**

Wang, W.; Wang, Y.; Tu, L.; Klein, T.; Feng, Y.; Li, Q.; Wang, J.-P. Magnetic Detection of Mercuric Ion Using Giant Magnetoresistance-Based Biosensing System. *Anal. Chem.* **2014**, *86* (8), 3712– 3716, DOI: 10.1021/ac404015j

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

42. **42**

Vidal, J. C.; Bertolín, J. R.; Bonel, L.; Asturias, L.; Arcos-Martínez, M. J.; Castillo, J. R. Rapid Determination of Recent Cocaine Use with Magnetic Particles-Based Enzyme Immunoassays in Serum, Saliva, and Urine Fluids. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2016**, *125*, 54– 61, DOI: 10.1016/j.jpba.2016.03.004

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

43. **43**

Krishna, V. D.; Wu, K.; Su, D.; Cheeran, M. C.; Wang, J.-P.; Perez, A. Nanotechnology: Review of Concepts and Potential Application of Sensing Platforms in Food Safety. *Food Microbiol.* **2018**, *75*, 47, DOI: 10.1016/j.fm.2018.01.025

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

44. **44**

Wu, K.; Su, D.; Saha, R.; Liu, J.; Chugh, V. K.; Wang, J.-P. Magnetic Particle Spectroscopy: A Short Review of Applications Using Magnetic Nanoparticles. *ACS Appl. Nano Mater.* **2020**.

[Google Scholar](#)

45. **45**

Pastucha, M.; Farka, Z.; Lacina, K.; Mikušová, Z.; Skládal, P. Magnetic Nanoparticles for Smart Electrochemical Immunoassays: A Review on Recent Developments. *Microchim. Acta* **2019**, *186* (5), 312, DOI: 10.1007/s00604-019-3410-0

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

46. **46**

Schotter, J.; Kamp, P. B.; Becker, A.; Puhler, A.; Reiss, G.; Bruckl, H. Comparison of a Prototype Magnetoresistive Biosensor to Standard Fluorescent DNA Detection. *Biosens. Bioelectron.* **2004**, *19* (10), 1149– 1156, DOI: 10.1016/j.bios.2003.11.007

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

47. **47**

Thomson, W. On the Electro-Dynamic Qualities of Metals:—Effects of Magnetization on the Electric Conductivity of Nickel and of Iron. *Proc. R. Soc. London* **1857**, (8), 546– 550

[Google Scholar](#)

48. **48**

McGuire, T.; Potter, R. L. Anisotropic Magnetoresistance in Ferromagnetic 3d Alloys. *IEEE Trans. Magn.* **1975**, *11* (4), 1018– 1038, DOI: 10.1109/TMAG.1975.1058782

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

49. **49**

Fert, A.; Campbell, I. A. Electrical Resistivity of Ferromagnetic Nickel and Iron Based Alloys. *J. Phys. F: Met. Phys.* **1976**, *6* (5), 849, DOI: 10.1088/0305-4608/6/5/025

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

50. **50**

Baibich, M. N.; Broto, J. M.; Fert, A.; Van Dau, F. N.; Petroff, F.; Etienne, P.; Creuzet, G.; Friederich, A.; Chazelas, J. Giant Magnetoresistance of (001)Fe/(001)Cr Magnetic Superlattices. *Phys. Rev. Lett.* **1988**, *61* (21), 2472– 2475, DOI: 10.1103/PhysRevLett.61.2472

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

51. **51**

Binasch, G.; Grünberg, P.; Saurenbach, F.; Zinn, W. Enhanced Magnetoresistance in Layered Magnetic Structures with Antiferromagnetic Interlayer Exchange. *Phys. Rev. B: Condens. Matter Mater. Phys.* **1989**, *39* (7), 4828– 4830, DOI: 10.1103/PhysRevB.39.4828

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

52. **52**

Parkin, S.; Jiang, X.; Kaiser, C.; Panchula, A.; Roche, K.; Samant, M. Magnetically Engineered Spintronic Sensors and Memory. *Proc. IEEE* **2003**, *91* (5), 661– 680, DOI: 10.1109/JPROC.2003.811807

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

53. **53**

Bernardi, J.; Hütten, A.; Thomas, G. Electron Microscopy of Giant Magnetoresistive Granular Au– Co Alloys. *J. Magn. Magn. Mater.* **1996**, *157*, 153– 155, DOI: 10.1016/0304-8853(95)01022-X

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

54. **54**

Hütten, A.; Bernardi, J.; Friedrichs, S.; Thomas, G.; Balcells, L. Microstructural Influence on Magnetic Properties and Giant Magnetoresistance of Melt-Spun Gold-Cobalt. *Scr. Metall. Mater.* **1995**, *33* (10–11), 1647– 1666, DOI: 10.1016/0956-716X(95)00401-G

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

55. **55**

Garcia-Torres, J.; Vallés, E.; Gómez, E. Giant Magnetoresistance in Electrodeposited Co–Ag Granular Films. *Mater. Lett.* **2011**, *65* (12), 1865– 1867, DOI: 10.1016/j.matlet.2011.03.077

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

56. **56**

Kenane, S.; Voiron, J.; Benbrahim, N.; Chaînet, E.; Robaut, F. Magnetic Properties and Giant Magnetoresistance in Electrodeposited Co–Ag Granular Films. *J. Magn. Magn. Mater.* **2006**, *297* (2), 99– 106, DOI: 10.1016/j.jmmm.2005.02.068

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

57. **57**

Odnodvoretz, L. V.; Protsenko, I. Y.; Tkach, O. P.; Shabelnyk, Y. M.; Shumakova, N. I. Magnetoresistive Effect in Granular Film Alloys Based on Ag and Fe or Co. *J. Nano-Electron. Phys.* **2017**, *9* (2), 2021-1– 2021-4, DOI: 10.21272/jnep.9(2).02021

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

58. **58**

Melzer, M.; Karnaushenko, D.; Makarov, D.; Baraban, L.; Calvimontes, A.; Mönch, I.; Kaltfen, R.; Mei, Y.; Schmidt, O. G. Elastic Magnetic Sensor with Isotropic Sensitivity for In-Flow Detection of Magnetic Objects. *RSC Adv.* **2012**, *2* (6), 2284– 2288, DOI: 10.1039/c2ra01062c

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

59. **59**

Melzer, M.; Karnaushenko, D.; Lin, G.; Baunack, S.; Makarov, D.; Schmidt, O. G. Direct Transfer of Magnetic Sensor Devices to Elastomeric Supports for Stretchable Electronics. *Adv. Mater.* **2015**, *27* (8), 1333– 1338, DOI: 10.1002/adma.201403998

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

60. 60

Noh, E.-S.; Ulloa, S. E.; Lee, H.-M. A Theoretical Study of an Amorphous Aluminium Oxide Layer Used as a Tunnel Barrier in a Magnetic Tunnel Junction. *Phys. Status Solidi B* **2007**, *244* (12), 4427– 4430, DOI: 10.1002/pssb.200777404

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

61. 61

Gloos, K.; Koppinen, P. J.; Pekola, J. P. Properties of Native Ultrathin Aluminium Oxide Tunnel Barriers. *J. Phys.: Condens. Matter* **2003**, *15* (10), 1733, DOI: 10.1088/0953-8984/15/10/320

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

62. 62

Parkin, S. S. P.; Kaiser, C.; Panchula, A.; Rice, P. M.; Hughes, B.; Samant, M.; Yang, S. H. Giant Tunnelling Magnetoresistance at Room Temperature with MgO (100) Tunnel Barriers. *Nat. Mater.* **2004**, *3* (12), 862– 867, DOI: 10.1038/nmat1256

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

63. 63

Yuasa, S.; Fukushima, A.; Nagahama, T.; Ando, K.; Suzuki, Y. High Tunnel Magnetoresistance at Room Temperature in Fully Epitaxial Fe/MgO/Fe Tunnel Junctions Due to Coherent Spin-Polarized Tunneling. *Jpn. J. Appl. Phys.* **2004**, *43* (4B), L588, DOI: 10.1143/JJAP.43.L588

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

64. 64

Ferreira, R.; Paz, E.; Freitas, P. P.; Wang, J.; Xue, S. Large Area and Low Aspect Ratio Linear Magnetic Tunnel Junctions with a Soft-Pinned Sensing Layer. *IEEE Trans. Magn.* **2012**, *48* (11), 3719– 3722, DOI: 10.1109/TMAG.2012.2200468

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

65. **65**

Chen, J. Y.; Feng, J. F.; Coey, J. M. D. Tunable Linear Magnetoresistance in MgO Magnetic Tunnel Junction Sensors Using Two Pinned CoFeB Electrodes. *Appl. Phys. Lett.* **2012**, *100* (14), 142407, DOI: 10.1063/1.3701277

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

66. **66**

Cao, J.; Freitas, P. P. Wheatstone Bridge Sensor Composed of Linear MgO Magnetic Tunnel Junctions. *J. Appl. Phys.* **2010**, *107* (9), 09E712, DOI: 10.1063/1.3360583

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

67. **67**

Nowak, E. R.; Weissman, M. B.; Parkin, S. S. P. Electrical Noise in Hysteretic Ferromagnet–Insulator–Ferromagnet Tunnel Junctions. *Appl. Phys. Lett.* **1999**, *74* (4), 600– 602, DOI: 10.1063/1.123158

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

68. **68**

Wu, K.; Su, D.; Liu, J.; Saha, R.; Wang, J.-P. Magnetic Nanoparticles in Nanomedicine: A Review of Recent Advances. *Nanotechnology* **2019**, *30* (50), 502003, DOI: 10.1088/1361-6528/ab4241

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

69. **69**

Moretti, D.; DiFrancesco, M. L.; Sharma, P. P.; Dante, S.; Albisetti, E.; Monticelli, M.; Bertacco, R.; Petti, D.; Baldelli, P.; Benfenati, F. Biocompatibility of a Magnetic Tunnel Junction Sensor Array for the Detection of Neuronal Signals in Culture. *Front. Neurosci.* **2018**, *12*, 909, DOI: 10.3389/fnins.2018.00909

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

70. **70**

Su, D.; Wu, K.; Saha, R.; Peng, C.; Wang, J.-P. Advances in Magnetoresistive Biosensors. *Micromachines* **2020**, *11* (1), 34, DOI: 10.3390/mi11010034

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

71. **71**

Baselt, D. R.; Lee, G. U.; Natesan, M.; Metzger, S. W.; Sheehan, P. E.; Colton, R. J. A Biosensor Based on Magnetoresistance Technology. *Biosens. Bioelectron.* **1998**, *13* (7), 731– 739, DOI: 10.1016/S0956-5663(98)00037-2

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

72. **72**

Krishna, V. D.; Wu, K.; Perez, A. M.; Wang, J. P. Giant Magnetoresistance-Based Biosensor for Detection of Influenza A Virus. *Front. Microbiol.* **2016**, *7*, 8, DOI: 10.3389/fmicb.2016.00400

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

73. **73**

Wu, K.; Klein, T.; Krishna, V. D.; Su, D.; Perez, A. M.; Wang, J.-P. Portable GMR Handheld Platform for the Detection of Influenza A Virus. *ACS Sens.* **2017**, *2*, 1594– 1601, DOI: 10.1021/acssensors.7b00432

[\[ACS Full Text !\[\]\(e3275251d0893157c3584e20c81dc3ba_img.jpg\)](#)], [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

74. **74**

Choi, J.; Gani, A. W.; Bechstein, D. J.; Lee, J.-R.; Utz, P. J.; Wang, S. X. Portable, One-Step, and Rapid GMR Biosensor Platform with Smartphone Interface. *Biosens. Bioelectron.* **2016**, *85*, 1– 7, DOI: 10.1016/j.bios.2016.04.046

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

75. **75**

Zhi, X.; Liu, Q. S.; Zhang, X.; Zhang, Y. X.; Feng, J.; Cui, D. X. Quick Genotyping Detection of HBV by Giant Magnetoresistive Biochip Combined with PCR and Line Probe Assay. *Lab Chip* **2012**, *12* (4), 741– 745, DOI: 10.1039/c2lc20949g

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

76. **76**

Zhi, X.; Deng, M.; Yang, H.; Gao, G.; Wang, K.; Fu, H.; Zhang, Y.; Chen, D.; Cui, D. A Novel HBV Genotypes Detecting System Combined with Microfluidic Chip, Loop-Mediated Isothermal Amplification and GMR Sensors. *Biosens. Bioelectron.* **2014**, *54*, 372– 377, DOI: 10.1016/j.bios.2013.11.025

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

77. **77**

Sun, X.; Lei, C.; Guo, L.; Zhou, Y. Separable Detecting of Escherichia Coli O157H: H7 by a Giant Magneto-Resistance-Based Bio-Sensing System. *Sens. Actuators, B* **2016**, *234*, 485– 492, DOI: 10.1016/j.snb.2016.04.183

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

78. **78**

Gupta, S.; Kakkar, V. DARPin Based GMR Biosensor for the Detection of ESAT-6 Tuberculosis Protein. *Tuberculosis* **2019**, *118*, 101852, DOI: 10.1016/j.tube.2019.07.003

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

79. **79**

Grancharov, S. G.; Zeng, H.; Sun, S.; Wang, S. X.; O'Brien, S.; Murray, C.; Kirtley, J.; Held, G. Bio-Functionalization of Monodisperse Magnetic Nanoparticles and Their Use as Biomolecular Labels in a Magnetic Tunnel Junction Based Sensor. *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109* (26), 13030– 13035, DOI: 10.1021/jp051098c

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

80. **80**

Shen, W.; Schrag, B. D.; Carter, M. J.; Xiao, G. Quantitative Detection of DNA Labeled with Magnetic Nanoparticles Using Arrays of MgO-Based Magnetic Tunnel Junction Sensors. *Appl. Phys. Lett.* **2008**, *93* (3), 033903, DOI: 10.1063/1.2963970

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

81. **81**

Shen, W.; Schrag, B. D.; Carter, M. J.; Xie, J.; Xu, C.; Sun, S.; Xiao, G. Detection of DNA Labeled with Magnetic Nanoparticles Using MgO-Based Magnetic Tunnel Junction Sensors. *J. Appl. Phys.* **2008**, *103* (7), 7A306, DOI: 10.1063/1.2832880

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

82. **82**

Gervasoni, G.; Carminati, M.; Ferrari, G.; Sampietro, M.; Albisetti, E.; Petti, D.; Sharma, P.; Bertacco, R. A 12-Channel Dual-Lock-in Platform for Magneto-Resistive DNA Detection with Ppm Resolution. *2014 IEEE Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS) Proceedings*; IEEE, 2014; pp 316– 319.

[Google Scholar](#)

83. **83**

Sharma, P. P.; Albisetti, E.; Massetti, M.; Scolari, M.; La Torre, C.; Monticelli, M.; Leone, M.; Damin, F.; Gervasoni, G.; Ferrari, G.; Salice, F.; Cerquaglia, E.; Falduti, G.; Cretich, M.; Marchisio, E.; Chiari, M.; Sampietro, M.; Petti, D.; Bertacco, R. Integrated Platform for Detecting Pathogenic DNA via Magnetic Tunneling Junction-Based Biosensors. *Sens. Actuators, B* **2017**, *242*, 280– 287, DOI: 10.1016/j.snb.2016.11.051

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

84. **84**

Li, L.; Mak, K. Y.; Zhou, Y. Detection of HIV-1 Antigen Based on Magnetic Tunnel Junction Sensor and Magnetic Nanoparticles. *Chin. Phys. B* **2020**, *29*, 088701, DOI: 10.1088/1674-1056/ab928d

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

85. **85**

Orlov, A. V.; Znoyko, S. L.; Cherkasov, V. R.; Nikitin, M. P.; Nikitin, P. I. Multiplex Biosensing Based on Highly Sensitive Magnetic Nanolabel Quantification: Rapid Detection of Botulinum Neurotoxins A, B, and E in Liquids. *Anal. Chem.* **2016**, *88* (21), 10419– 10426, DOI: 10.1021/acs.analchem.6b02066

[\[ACS Full Text\]](#) , [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

86. **86**

Orlov, A. V.; Khodakova, J. A.; Nikitin, M. P.; Shepelyakovskaya, A. O.; Brovko, F. A.; Laman, A. G.; Grishin, E. V.; Nikitin, P. I. Magnetic Immunoassay for Detection of Staphylococcal Toxins in Complex Media. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 1154– 1163, DOI: 10.1021/ac303075b

[\[ACS Full Text\]](#) , [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

87. **87**

Wu, K.; Liu, J.; Saha, R.; Su, D.; Krishna, V. D.; Cheeran, M. C.-J.; Wang, J.-P. Magnetic Particle Spectroscopy for Detection of Influenza A Virus Subtype H1N1. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12* (12), 13686– 13697, DOI: 10.1021/acsami.0c00815

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

88. **88**

Pietschmann, J.; Voepel, N.; Spiegel, H.; Krause, H.-J.; Schroeper, F. Brief Communication: Magnetic Immuno-Detection of SARS-CoV-2 Specific Antibodies. *bioRxiv* **2020**.

[Google Scholar](#)

89. **89**

Luo, Y.; Alocilja, E. C. Portable Nuclear Magnetic Resonance Biosensor and Assay for a Highly Sensitive and Rapid Detection of Foodborne Bacteria in Complex Matrices. *J. Biol. Eng.* **2017**, *11* (1), 14, DOI: 10.1186/s13036-017-0053-8

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

90. **90**

Liong, M.; Hoang, A. N.; Chung, J.; Gural, N.; Ford, C. B.; Min, C.; Shah, R. R.; Ahmad, R.; Fernandez-Suarez, M.; Fortune, S. M.; Toner, M.; Lee, H.; Weissleder, R. Magnetic Barcode Assay for Genetic Detection of Pathogens. *Nat. Commun.* **2013**, *4* (1), 1– 9, DOI: 10.1038/ncomms2745

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

91. **91**

Nikitin, P. I.; Vetoshko, P. M.; Ksenevich, T. I. New Type of Biosensor Based on Magnetic Nanoparticle Detection. *J. Magn. Magn. Mater.* **2007**, *311*, 445– 449, DOI: 10.1016/j.jmmm.2006.10.1180

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

92. **92**

Krause, H.-J.; Wolters, N.; Zhang, Y.; Offenhäusser, A.; Miethe, P.; Meyer, M. H.; Hartmann, M.; Keusgen, M. Magnetic Particle Detection by Frequency Mixing for Immunoassay Applications. *J. Magn. Magn. Mater.* **2007**, *311*, 436– 444, DOI: 10.1016/j.jmmm.2006.10.1164

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

93. **93**

Gleich, B.; Weizenecker, J. Tomographic Imaging Using the Nonlinear Response of Magnetic Particles. *Nature* **2005**, *435* (7046), 1214– 1217, DOI: 10.1038/nature03808

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

94. **94**

Wu, K.; Su, D.; Saha, R.; Wong, D.; Wang, J.-P. Magnetic Particle Spectroscopy-Based Bioassays: Methods, Applications, Advances, and Future Opportunities. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2019**, *52*, 173001, DOI: 10.1088/1361-6463/ab03c0

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

95. **95**

Zhang, X.; Reeves, D. B.; Perreard, I. M.; Kett, W. C.; Griswold, K. E.; Gimi, B.; Weaver, J. B. Molecular Sensing with Magnetic Nanoparticles Using Magnetic Spectroscopy of Nanoparticle Brownian Motion. *Biosens. Bioelectron.* **2013**, *50*, 441– 446, DOI: 10.1016/j.bios.2013.06.049

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

96. **96**

Khurshid, H.; Shi, Y.; Berwin, B. L.; Weaver, J. B. Evaluating Blood Clot Progression Using Magnetic Particle Spectroscopy. *Med. Phys.* **2018**, *45* (7), 3258– 3263, DOI: 10.1002/mp.12983

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

97. **97**

Znoyko, S. L.; Orlov, A. V.; Bragina, V. A.; Nikitin, M. P.; Nikitin, P. I. Nanomagnetic Lateral Flow Assay for High-Precision Quantification of Diagnostically Relevant Concentrations of Serum TSH. *Talanta* **2020**, *216*, 120961, DOI: 10.1016/j.talanta.2020.120961

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

98. **98**

Znoyko, S. L.; Orlov, A. V.; Pushkarev, A. V.; Mochalova, E. N.; Guteneva, N. V.; Lunin, A. V.; Nikitin, M. P.; Nikitin, P. I. Ultrasensitive Quantitative Detection of Small Molecules with Rapid Lateral-Flow Assay Based on High-Affinity Bifunctional Ligand and Magnetic Nanolabels. *Anal. Chim. Acta* **2018**, *1034*, 161– 167, DOI: 10.1016/j.aca.2018.07.012

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

99. **99**

Wu, K.; Liu, J.; Su, D.; Saha, R.; Wang, J.-P. Magnetic Nanoparticle Relaxation Dynamics-Based Magnetic Particle Spectroscopy for Rapid and Wash-Free Molecular Sensing. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2019**, *11* (26), 22979– 22986, DOI: 10.1021/acsami.9b05233

[\[ACS Full Text\]](#) , [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

100. **100**

Wu, K.; Schliep, K.; Zhang, X.; Liu, J.; Ma, B.; Wang, J. Characterizing Physical Properties of Superparamagnetic Nanoparticles in Liquid Phase Using Brownian Relaxation. *Small* **2017**, *13*, 1604135, DOI: 10.1002/smll.201604135

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

101. **101**

Wu, K.; Batra, A.; Jain, S.; Wang, J.-P. Magnetization Response Spectroscopy of Superparamagnetic Nanoparticles Under Mixing Frequency Fields. *IEEE Trans. Magn.* **2016**, *52*, 1– 4, DOI: 10.1109/TMAG.2015.2513746

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

102. **102**

Shi, Y.; Jyoti, D.; Gordon-Wylie, S. W.; Weaver, J. B. Quantification of Magnetic Nanoparticles by Compensating for Multiple Environment Changes Simultaneously. *Nanoscale* **2020**, *12* (1), 195– 200, DOI: 10.1039/C9NR08258A

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

103. **103**

Bragina, V. A.; Znoyko, S. L.; Orlov, A. V.; Pushkarev, A. V.; Nikitin, M. P.; Nikitin, P. I. Analytical Platform with Selectable Assay Parameters Based on Three Functions of Magnetic Nanoparticles: Demonstration of Highly Sensitive Rapid Quantitation of Staphylococcal Enterotoxin B in Food. *Anal. Chem.* **2019**, *91* (15), 9852– 9857, DOI: 10.1021/acs.analchem.9b01519

[\[ACS Full Text !\[\]\(3e2231b1ad3ca8da8658228c00dd08e0_img.jpg\)](#)], [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

104. **104**

Guteneva, N. V.; Znoyko, S. L.; Orlov, A. V.; Nikitin, M. P.; Nikitin, P. I. Rapid Lateral Flow Assays Based on the Quantification of Magnetic Nanoparticle Labels for Multiplexed Immunodetection of Small Molecules: Application to the Determination of Drugs of Abuse. *Microchim. Acta* **2019**, *186* (9), 621, DOI: 10.1007/s00604-019-3726-9

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

105. **105**

Wu, K.; Tu, L.; Su, D.; Wang, J.-P. Magnetic Dynamics of Ferrofluids: Mathematical Models and Experimental Investigations. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2017**, *50* (8), 085005, DOI: 10.1088/1361-6463/aa590b

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

106. **106**

Wu, K.; Su, D.; Saha, R.; Liu, J.; Wang, J.-P. Investigating the Effect of Magnetic Dipole–Dipole Interaction on Magnetic Particle Spectroscopy: Implications for Magnetic Nanoparticle-Based Bioassays and Magnetic Particle Imaging. *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2019**, *52* (33), 335002, DOI: 10.1088/1361-6463/ab2580

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

107. **107**

Draack, S.; Viereck, T.; Kuhlmann, C.; Schilling, M.; Ludwig, F. Temperature-Dependent MPS Measurements. *Int. J. Magn. Part. Imaging* **2017**, *3* (1).

[\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

108. **108**

Perreard, I.; Reeves, D.; Zhang, X.; Kuehlert, E.; Forauer, E.; Weaver, J. Temperature of the Magnetic Nanoparticle Microenvironment: Estimation from Relaxation Times. *Phys. Med. Biol.* **2014**, *59*, 1109, DOI: 10.1088/0031-9155/59/5/1109

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

109. **109**

Wu, K.; Liu, J.; Wang, Y.; Ye, C.; Feng, Y.; Wang, J.-P. Superparamagnetic Nanoparticle-Based Viscosity Test. *Appl. Phys. Lett.* **2015**, *107*, 053701, DOI: 10.1063/1.4928057

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

110. **110**

Utkur, M.; Muslu, Y.; Saritas, E. U. Relaxation-Based Viscosity Mapping for Magnetic Particle Imaging. *Phys. Med. Biol.* **2017**, *62* (9), 3422, DOI: 10.1088/1361-6560/62/9/3422

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

111. **111**

Liu, J.; Su, D.; Wu, K.; Wang, J.-P. High-Moment Magnetic Nanoparticles. *J. Nanopart. Res.* **2020**, *22* (3), 1– 16, DOI: 10.1007/s11051-020-4758-0

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

112. **112**

Anfossi, L.; Di Nardo, F.; Russo, A.; Cavallera, S.; Giovannoli, C.; Spano, G.; Baumgartner, S.; Lauter, K.; Baggiani, C. Silver and Gold Nanoparticles as Multi-Chromatic Lateral Flow Assay Probes for the Detection of Food Allergens. *Anal. Bioanal. Chem.* **2019**, *411* (9), 1905– 1913, DOI: 10.1007/s00216-018-1451-6

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

113. **113**

Ruppert, C.; Phogat, N.; Laufer, S.; Kohl, M.; Daigner, H.-P. A Smartphone Readout System for Gold Nanoparticle-Based Lateral Flow Assays: Application to Monitoring of Digoxigenin. *Microchim. Acta* **2019**, *186* (2), 119, DOI: 10.1007/s00604-018-3195-6

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

114. **114**

Wang, C.; Xiao, R.; Wang, S.; Yang, X.; Bai, Z.; Li, X.; Rong, Z.; Shen, B.; Wang, S. Magnetic Quantum Dot Based Lateral Flow Assay Biosensor for Multiplex and Sensitive Detection of Protein Toxins in Food Samples. *Biosens. Bioelectron.* **2019**, *146*, 111754, DOI: 10.1016/j.bios.2019.111754

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

115. **115**

Wang, J.; Meng, H.-M.; Chen, J.; Liu, J.; Zhang, L.; Qu, L.; Li, Z.; Lin, Y. Quantum Dot-Based Lateral Flow Test Strips for Highly Sensitive Detection of the Tetanus Antibody. *ACS Omega* **2019**, *4* (4), 6789– 6795, DOI: 10.1021/acsomega.9b00657

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

116. **116**

Zhu, M.; Jia, Y.; Peng, L.; Ma, J.; Li, X.; Shi, F. A Highly Sensitive Dual-Color Lateral Flow Immunoassay for Brucellosis Using One-Step Synthesized Latex Microspheres. *Anal. Methods* **2019**, *11* (22), 2937– 2942, DOI: 10.1039/C9AY00944B

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

117. **117**

Shultz, M. D.; Calvin, S.; Fatouros, P. P.; Morrison, S. A.; Carpenter, E. E. Enhanced Ferrite Nanoparticles as MRI Contrast Agents. *J. Magn. Magn. Mater.* **2007**, *311* (1), 464– 468, DOI: 10.1016/j.jmmm.2006.10.1188

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

118. **118**

Dash, A.; Blasiak, B.; Tomanek, B.; van Veggel, F. C. Validation of Inner, Second, and Outer Sphere Contributions to T1 and T2 Relaxation in Gd³⁺-Based Nanoparticles Using Eu³⁺ Lifetime Decay as a Probe. *J. Phys. Chem. C* **2018**, *122* (21), 11557– 11569, DOI: 10.1021/acs.jpcc.8b02807

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

119. **119**

Bonnet, C. S.; Fries, P. H.; Crouzy, S.; Delangle, P. Outer-Sphere Investigation of MRI Relaxation Contrast Agents. Example of a Cyclodecapeptide Gadolinium Complex with Second-Sphere Water. *J. Phys. Chem. B* **2010**, *114* (26), 8770– 8781, DOI: 10.1021/jp101443v

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

120. **120**

Dupré, A.; Lei, K.-M.; Mak, P.-I.; Martins, R. P.; Peng, W. K. Micro-and Nanofabrication NMR Technologies for Point-of-Care Medical Applications—A Review. *Microelectron. Eng.* **2019**, *209*, 66– 74, DOI: 10.1016/j.mee.2019.02.005

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

121. **121**

Zaleskiy, S. S.; Danieli, E.; Blümich, B.; Ananikov, V. P. Miniaturization of NMR Systems: Desktop Spectrometers, Microcoil Spectroscopy, and “NMR on a Chip” for Chemistry, Biochemistry, and Industry. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (11), 5641– 5694, DOI: 10.1021/cr400063g

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

122. **122**

Weissleder, R.; Lee, H.; Ham, D.; Sun, N.; Liu, Y. Miniaturized Magnetic Resonance Systems and Methods. Google Patent, 2011.

[Google Scholar](#)

123. **123**

Bemetz, J.; Wegemann, A.; Saatchi, K.; Haase, A.; Häfeli, U. O.; Niessner, R.; Gleich, B.; Seidel, M. Microfluidic-Based Synthesis of Magnetic Nanoparticles Coupled with Miniaturized NMR for Online Relaxation Studies. *Anal. Chem.* **2018**, *90* (16), 9975– 9982, DOI: 10.1021/acs.analchem.8b02374

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

124. **124**

Lee, H.; Sun, E.; Ham, D.; Weissleder, R. Chip–NMR Biosensor for Detection and Molecular Analysis of Cells. *Nat. Med.* **2008**, *14* (8), 869, DOI: 10.1038/nm.1711

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

125. **125**

Castro, C. M.; Ghazani, A. A.; Chung, J.; Shao, H.; Issadore, D.; Yoon, T.-J.; Weissleder, R.; Lee, H. Miniaturized Nuclear Magnetic Resonance Platform for Detection and Profiling of Circulating Tumor Cells. *Lab Chip* **2014**, *14* (1), 14– 23, DOI: 10.1039/C3LC50621E

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

126. **126**

Korvink, J. G.; MacKinnon, N.; Badilita, V.; Jouda, M. Small Is Beautiful” in NMR. *J. Magn. Reson.* **2019**, *306*, 112– 117, DOI: 10.1016/j.jmr.2019.07.012

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

127. **127**

Causier, A.; Carret, G.; Boutin, C.; Berthelot, T.; Berthault, P. 3D-Printed System Optimizing Dissolution of Hyperpolarized Gaseous Species for Micro-Sized NMR. *Lab Chip* **2015**, *15* (9), 2049– 2054, DOI: 10.1039/C5LC00193E

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

128. **128**

Kalfe, A.; Telfah, A.; Lambert, J.; Hergenröder, R. Looking into Living Cell Systems: Planar Waveguide Microfluidic NMR Detector for in Vitro Metabolomics of Tumor Spheroids. *Anal. Chem.* **2015**, *87* (14), 7402– 7410, DOI: 10.1021/acs.analchem.5b01603

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

129. **129**

Liu, Y.; Sun, N.; Lee, H.; Weissleder, R.; Ham, D. CMOS Mini Nuclear Magnetic Resonance System and Its Application for Biomolecular Sensing. *2008 IEEE International Solid-State Circuits Conference-Digest of Technical Papers*; IEEE, 2008; pp 140– 602.

[Google Scholar](#)

130. **130**

Blümich, B. Introduction to Compact NMR: A Review of Methods. *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2016**, *83*, 2– 11, DOI: 10.1016/j.trac.2015.12.012

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

131. **131**

Brand, O.; Fedder, G. K.; Hierold, C.; Tabata, O. *Micro and Nano Scale NMR: Technologies and Systems*; John Wiley & Sons, 2018.

[Google Scholar](#)

132. **132**

Lei, K.-M.; Mak, P.-I.; Law, M.-K.; Martins, R. P. *Handheld Total Chemical and Biological Analysis Systems*; Springer, 2018.

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

133. **133**

Lei, K.-M.; Sun, N.; Mak, P.-I.; Martins, R. P.; Ham, D. Micro-NMR on CMOS for Biomolecular Sensing. *CMOS Circuits for Biological Sensing and Processing*; Springer, 2018; pp 101– 132.

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

134. **134**

Issadore, D.; Min, C.; Liong, M.; Chung, J.; Weissleder, R.; Lee, H. Miniature Magnetic Resonance System for Point-of-Care Diagnostics. *Lab Chip* **2011**, *11* (13), 2282– 2287, DOI: 10.1039/c1lc20177h

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

135. **135**

Viegas, A.; Manso, J.; Nobrega, F. L.; Cabrita, E. J. Saturation-Transfer Difference (STD) NMR: A Simple and Fast Method for Ligand Screening and Characterization of Protein Binding. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88* (7), 990– 994, DOI: 10.1021/ed101169t

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

136. **136**

Yue, D.; Zhang, Y.; Cheng, L.; Ma, J.; Xi, Y.; Yang, L.; Su, C.; Shao, B.; Huang, A.; Xiang, R.; Cheng, P. Hepatitis B Virus X Protein (HBx)-Induced Abnormalities of Nucleic Acid Metabolism Revealed by ¹H-NMR-Based Metabonomics. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 1– 13, DOI: 10.1038/srep24430

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

137. **137**

Kusunoki, H.; Tanaka, T.; Kohno, T.; Kimura, H.; Hosoda, K.; Wakamatsu, K.; Hamaguchi, I. NMR Characterization of the Interaction between Bcl-XL and the BH3-like Motif of

Hepatitis B Virus X Protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2019**, *518* (3), 445– 450, DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.08.036

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

138. **138**

Dapiaggi, F.; Pieraccini, S.; Potenza, D.; Vasile, F.; Macut, H.; Pellegrino, S.; Aliverti, A.; Sironi, M. Computer Aided Design and NMR Characterization of an Oligopeptide Targeting the Ebola Virus VP24 Protein. *New J. Chem.* **2017**, *41* (11), 4308– 4315, DOI: 10.1039/C6NJ04014D

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

139. **139**

Vasile, F.; Gubinelli, F.; Panigada, M.; Soprana, E.; Siccardi, A.; Potenza, D. NMR Interaction Studies of Neu5Ac- α -(2, 6)-Gal- β -(1–4)-GlcNAc with Influenza-Virus Hemagglutinin Expressed in Transfected Human Cells. *Glycobiology* **2018**, *28* (1), 42– 49, DOI: 10.1093/glycob/cwx092

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

140. **140**

Weaver, J. B.; Shi, Y.; Ness, D. B.; Khurshid, H.; Samia, A. C. S. Sensitivity Limits for in Vivo Elisa Measurements of Molecular Biomarker Concentrations. *Int. J. Magn. Part. Imaging* **2017**, *3* (2).

[\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

141. **141**

Guedes, A.; Almeida, J. M.; Cardoso, S.; Ferreira, R.; Freitas, P. P. Improving Magnetic Field Detection Limits of Spin Valve Sensors Using Magnetic Flux Guide Concentrators. *IEEE Trans. Magn.* **2007**, *43* (6), 2376– 2378, DOI: 10.1109/TMAG.2007.893119

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

142. **142**

Lee, K.; Lee, S.; Cho, B. K.; Kim, K.-S.; Kim, B. The Limit of Detection of Giant Magnetoresistive (GMR) Sensors for Bio-Applications. *J. Korean Phys. Soc.* **2009**, *55* (1), 193– 196, DOI: 10.3938/jkps.55.193

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

143. **143**

Paysen, H.; Wells, J.; Kosch, O.; Steinhoff, U.; Franke, J.; Trahms, L.; Schaeffter, T.; Wiekhorst, F. Improved Sensitivity and Limit-of-Detection Using a Receive-Only Coil in Magnetic Particle Imaging. *Phys. Med. Biol.* **2018**, *63* (13), 13NT02, DOI: 10.1088/1361-6560/aacb87

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

144. **144**

Griffiths, L. Assay by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: Quantification Limits. *Analyst* **1998**, *123* (5), 1061– 1068, DOI: 10.1039/a800625c

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

145. **145**

Mompeán, M.; Sánchez-Donoso, R. M.; De La Hoz, A.; Saggiomo, V.; Velders, A. H.; Gomez, M. V. Pushing Nuclear Magnetic Resonance Sensitivity Limits with Microfluidics and Photo-Chemically Induced Dynamic Nuclear Polarization. *Nat. Commun.* **2018**, *9* (1), 1– 8, DOI: 10.1038/s41467-017-02575-0

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

146. **146**

Wang, S. X.; Li, G. Advances in Giant Magnetoresistance Biosensors with Magnetic Nanoparticle Tags: Review and Outlook. *IEEE Trans. Magn.* **2008**, *44* (7), 1687– 1702, DOI: 10.1109/TMAG.2008.920962

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

147. **147**

Chou, T.-C.; Hsu, W.; Wang, C.-H.; Chen, Y.-J.; Fang, J.-M. Rapid and Specific Influenza Virus Detection by Functionalized Magnetic Nanoparticles and Mass Spectrometry. *J. Nanobiotechnol.* **2011**, *9* (1), 52, DOI: 10.1186/1477-3155-9-52

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

148. **148**

Tian, B. ; Liao, X. ; Svedlind, P.; Strömberg, M.; Wetterskog, E. Ferromagnetic Resonance Biosensor for Homogeneous and Volumetric Detection of DNA. *ACS Sens.* **2018**, *3* (6), 1093– 1101, DOI: 10.1021/acssensors.8b00048

[\[ACS Full Text\]](#) , [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

149. **149**

Barrios-Gumiel, A. ; Sepúlveda-Crespo, D. ; Jiménez, JL ; Gómez, R. ; Muñoz-Fernández, M. Á.; de la Mata, F. J. Dendronized Magnetic Nanoparticles for HIV-1 Capture and Rapid Diagnostic. *Colloids Surf., B* **2019**, *181*, 360– 368, DOI: 10.1016/j.colsurfb.2019.05.050

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

150. **150**

Zhang, F. ; Luo, L. ; Gong, H. ; Chen, C. ; Cay, C. A Magnetic Molecularly Imprinted Optical Chemical Sensor for Specific Recognition of Trace Quantities of Virus. *RSC Adv.* **2018**, *8* (56), 32262– 32268, DOI: 10.1039/C8RA06204H

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

151. **151**

Luo, L .; Yang, J .; Liang, K .; Chen, C .; Chen, X .; Cai, C. Detección rápida y sensible del virus de la encefalitis japonesa basada en un sensor de dispersión de luz de resonancia de polímero impreso molecular magnético . *Talanta* **2019**, *202*, 21– 26, DOI: 10.1016/j.talanta.2019.04.064

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

152. **152**

Sun, Y.; Xu, L.; Zhang, F.; Song, Z.; Hu, Y.; Ji, Y.; Shen, J.; Li, B.; Lu, H.; Yang, H. A Promising Magnetic SERS Immunosensor for Sensitive Detection of Avian Influenza Virus. *Biosens. Bioelectron.* **2017**, *89*, 906– 912, DOI: 10.1016/j.bios.2016.09.100

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

153. **153**

Wang, G.; Gao, Y.; Huang, H.; Su, X. Multiplex Immunoassays of Equine Virus Based on Fluorescent Encoded Magnetic Composite Nanoparticles. *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *398* (2), 805– 813, DOI: 10.1007/s00216-010-4001-4

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

154. **154**

Ali, Z.; Wang, J.; Tang, Y.; Liu, B.; He, N.; Li, Z. Simultaneous Detection of Multiple Viruses Based on Chemiluminescence and Magnetic Separation. *Biomater. Sci.* **2017**, *5* (1), 57– 66, DOI: 10.1039/C6BM00527F

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

155. **155**

Zong, C.; Fang, L.; Song, F.; Wang, A.; Wan, Y. Fluorescent Fingerprint Bacteria by Multi-Channel Magnetic Fluorescent Nanosensor. *Sens. Actuators, B* **2019**, *289*, 234– 241, DOI: 10.1016/j.snb.2019.03.091

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

156. **156**

Kim, D.; Lee, Y.-D.; Jo, S.; Kim, S.; Lee, T. S. Detection and Imaging of Cathepsin L in Cancer Cells Using the Aggregation of Conjugated Polymer Dots and Magnetic Nanoparticles. *Sens. Actuators, B* **2020**, *307*, 127641, DOI: 10.1016/j.snb.2019.127641

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

157. **157**

Man, Y.; Jin, X.; Fu, H.; Pan, L. A Magnetic Nanoparticle Based Immunoassay for Alternariol Monomethyl Ether Using Hydrogen Peroxide-Mediated Fluorescence Quenching of CdTe Quantum Dots. *Microchim. Acta* **2019**, *186* (4), 221, DOI: 10.1007/s00604-019-3334-8

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [Google Scholar](#)

158. **158**

Zheng, X.; Zhao, L.; Wen, D.; Wang, X.; Yang, H.; Feng, W.; Kong, J. Ultrasensitive Fluorescent Detection of HTLV-II DNA Based on Magnetic Nanoparticles and Atom Transfer Radical Polymerization Signal Amplification. *Talanta* **2020**, *207*, 120290, DOI: 10.1016/j.talanta.2019.120290

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

159. **159**

Metaxas, P. J.; Sushruth, M.; Begley, R. A.; Ding, J.; Woodward, R. C.; Maksymov, I. S.; Albert, M.; Wang, W.; Fangohr, H.; Adeyeye, A. O.; Kostylev, M. Sensing Magnetic Nanoparticles Using Nano-Confined Ferromagnetic Resonances in a Magnonic Crystal. *Appl. Phys. Lett.* **2015**, *106* (23), 232406, DOI: 10.1063/1.4922392

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

160. **160**

Sushruth, M.; Ding, J.; Duczynski, J.; Woodward, R. C.; Begley, R. A.; Fangohr, H.; Fuller, R. O.; Adeyeye, A. O.; Kostylev, M.; Metaxas, P. J. Resonance-Based Detection of Magnetic Nanoparticles and Microbeads Using Nanopatterned Ferromagnets. *Phys. Rev. Appl.* **2016**, *6* (4), 044005, DOI: 10.1103/PhysRevApplied.6.044005

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

161. **161**

Albert, M.; Beg, M.; Chernyshenko, D.; Bisotti, M.-A.; Carey, R. L.; Fangohr, H.; Metaxas, P. J. Frequency-Based Nanoparticle Sensing over Large Field Ranges Using the Ferromagnetic Resonances of a Magnetic Nanodisc. *Nanotechnology* **2016**, *27* (45), 455502, DOI: 10.1088/0957-4484/27/45/455502

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

162. **162**

Saha, R.; Wu, K.; Su, D.; Wang, J.-P. Spin Current Nano-Oscillator (SCNO) as a Potential Frequency-Based, Ultra-Sensitive Magnetic Biosensor: A Simulation Study. *Nanotechnology* **2020**, *31*, 375501, DOI: 10.1088/1361-6528/ab9921

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

163. **163**

Bai, Z.; Liu, Y.; Kong, R.; Nie, T.; Sun, Y.; Li, H.; Sun, T.; Pandey, C.; Wang, Y.; Zhang, H. Near-Field Terahertz Sensing of Hela Cells and Pseudomonas Based on Monolithic Integrated Metamaterials with Spintronic Terahertz Emitter. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 35895, DOI: 10.1021/acsami.0c08543

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

164. **164**

Li, Y.; Xia, L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. *AJR, Am. J. Roentgenol.* **2020**, *214* (6), 1280– 1286, DOI: 10.2214/AJR.20.22954

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

165. **165**

Guo, L.; Ren, L.; Yang, S.; Xiao, M.; Chang, D.; Yang, F.; Dela Cruz, C. S.; Wang, Y.; Wu, C.; Xiao, Y. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* **2020**, *71*, 778, DOI: 10.1093/cid/ciaa310

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

166. **166**

Chan, J. F.-W.; Yip, C. C.-Y.; To, K. K.-W.; Tang, T. H.-C.; Wong, S. C.-Y.; Leung, K.-H.; Fung, A. Y.-F.; Ng, A. C.-K.; Zou, Z.; Tsoi, H.-W. Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hex Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated in Vitro and with Clinical Specimens. *J. Clin. Microbiol.* **2020**, *58* (5). DOI: 10.1128/JCM.00310-20

[\[Crossref\]](#), [Google Scholar](#)

167. **167**

Zhai, P.; Ding, Y.; Wu, X.; Long, J.; Zhong, Y.; Li, Y. The Epidemiology, Diagnosis and Treatment of COVID-19. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2020**, *55*, 105955, DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105955

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

168. **168**

Long, C.; Xu, H.; Shen, Q.; Zhang, X.; Fan, B.; Wang, C.; Zeng, B.; Li, Z.; Li, X.; Li, H. Diagnosis of the Coronavirus Disease (COVID-19): RRT-PCR or CT?. *Eur. J. Radiol.* **2020**, *126*, 108961, DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.108961

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

169. **169**

Denmark, D. J.; Bustos-Perez, X.; Swain, A.; Phan, M.-H.; Mohapatra, S.; Mohapatra, S. S. Readiness of Magnetic Nanobiosensors for Point-of-Care Commercialization. *J. Electron. Mater.* **2019**, *48* (8), 4749– 4761, DOI: 10.1007/s11664-019-07275-7

[\[Crossref\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

170. **170**

Nabaei, V.; Chandrawati, R.; Heidari, H. Magnetic Biosensors: Modelling and Simulation. *Biosens. Bioelectron.* **2018**, *103*, 69– 86, DOI: 10.1016/j.bios.2017.12.023

[\[Crossref\]](#), [\[PubMed\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

171. **171**

Udugama, B.; Kadhiresan, P.; Kozlowski, H. N.; Malekjahani, A.; Osborne, M.; Li, V. Y.; Chen, H.; Mubareka, S.; Gubbay, J. B.; Chan, W. C. Diagnosing COVID-19: The Disease and Tools for Detection. *ACS Nano* **2020**, *14* (4), 3822– 3835, DOI: 10.1021/acsnano.0c02624

[\[ACS Full Text\]](#), [\[CAS\]](#), [Google Scholar](#)

Cited By

This article is cited by 17 publications.

1. Ah Seong Jang, Panangattukara Prabhakaran Praveen Kumar, Dong-Kwon Lim. Attomolar Sensitive Magnetic Microparticles and a Surface-Enhanced Raman Scattering-Based Assay for Detecting SARS-CoV-2 Nucleic Acid Targets. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2022**, *14* (1) , 138-149. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
2. Nahid Rezvani Jalal, Parvaneh Mehrbod, Shahla Shojaei, Hagar Ibrahim Labouta, Pooneh Mokarram, Abbas Afkhami, Tayyebeh Madrakian, Marek J. Los, Dedmer Schaafsma, Michael Giersig, Mazaher Ahmadi, Saeid Ghavami. Magnetic Nanomaterials in Microfluidic Sensors for Virus Detection: A Review. *ACS Applied Nano Materials* **2021**, *4* (5) , 4307-4328. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>
3. Giorgia Giovannini, Hossam Haick, Denis Garoli. Detecting COVID-19 from Breath: A Game Changer for a Big Challenge. *ACS Sensors* **2021**, *6* (4) , 1408-1417. <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02624>

4. Mohammad Ali Derakhshan, Amir Amani, Reza Faridi-Majidi. State-of-the-Art of Nanodiagnosics and Nanotherapeutics against SARS-CoV-2. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2021**, 13 (13) , 14816-14843. <https://doi.org/10.1021/acsmi.0c22381>
5. Jialin Zhao, Zhao Fu, Haolin Li, Youlin Xiong, Shuangfei Cai, Chen Wang, Yunfa Chen, Ning Han, Rong Yang. Magnet-assisted electrochemical immunosensor based on surface-clean Pd-Au nanosheets for sensitive detection of SARS-CoV-2 spike protein. *Electrochimica Acta* **2022**, 404 , 139766. <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2021.139766>
6. Yingjie Yu, Jianxun Ding, Yunhao Zhou, Haihua Xiao, Guizhen Wu. Biosafety chemistry and biosafety materials: a new perspective to solve biosafety problems. *Biosafety and Health* **2022**, 19 <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2022.01.001>
7. Shiva Akhtarian, Saba Miri, Ali Doostmohammadi, Satinder Kaur Brar, Pouya Rezai. Nanopore sensors for viral particle quantification: current progress and future prospects. *Bioengineered* **2021**, 12 (2) , 9189-9215. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1995991>
8. Minh Dang Nguyen, Hung-Vu Tran, Shoujun Xu, T. Randall Lee. Fe₃O₄ Nanoparticles: Structures, Synthesis, Magnetic Properties, Surface Functionalization, and Emerging Applications. *Applied Sciences* **2021**, 11 (23) , 11301. <https://doi.org/10.3390/app112311301>
9. Anchal Pradhan, Preeti Lahare, Priyank Sinha, Namrata Singh, Bhanushree Gupta, Kamil Kuca, Kallol K. Ghosh, Ondrej Krejcar. Biosensors as Nano-Analytical Tools for COVID-19 Detection. *Sensors* **2021**, 21 (23) , 7823. <https://doi.org/10.3390/s21237823>
10. Siya Kamat, Madhuree Kumari, C. Jayabaskaran. Nano-engineered tools in the diagnosis, therapeutics, prevention, and mitigation of SARS-CoV-2. *Journal of Controlled Release* **2021**, 338 , 813-836. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.08.046>
11. Rashmi Mahajan, Subramanian Suriyanarayanan, Ian A. Nicholls. Improved Solvothermal Synthesis of γ -Fe₂O₃ Magnetic Nanoparticles for SiO₂ Coating. *Nanomaterials* **2021**, 11 (8) , 1889. <https://doi.org/10.3390/nano11081889>
12. Songlin Yang, Jin Zhang. Current Progress of Magnetoresistance Sensors. *Chemosensors* **2021**, 9 (8) , 211. <https://doi.org/10.3390/chemosensors9080211>
13. Abdelhadi Djaileb, Maryam Hojjat Jodaylami, Julien Coutu, Pierre Ricard, Mathieu Lamarre, Léa Rochet, Stella Cellier-Goetghebeur, Devin Macaulay, Benjamin Charron, Étienne Lavallée, Vincent Thibault, Keisean Stevenson, Simon Forest, Ludovic S. Live, Nanouk Abonnenc, Anthony Guedon, Patrik Quessy, Jean-François Lemay, Omar Farnós, Amine Kamen , Matthew Stuible , Christian Gervais , Yves Durocher , François Cholette , Christine Mesa , John Kim , Marie-Pierre Cayer , Marie-Joëlle de Grandmont , Danny Brouard , Sylvie Trottier , Denis Boudreau , Joelle N. Pelletier , Jean-Francois Masson . Validación cruzada de ELISA y un instrumento portátil de resonancia de plasmones de superficie para la serología de anticuerpos IgG con individuos SARS-CoV-2 positivos. *El Analista* **2021**, 146 (15), 4905-4917. <https://doi.org/10.1039/D1AN00893E>
14. Zhi Zhao , Changfu Huang , Ziyu Huang , Fengjuan Lin , Qinlin He , Dan Tao , Nicole Jaffrezic-Renault , Zhenzhong Guo . Avances en biosensores electroquímicos para la detección de virus respiratorios: una revisión. *Tendencias de TrAC en química analítica* **2021**, 139 , 116253. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116253>

15. Ulrich M. Engelmann , Ahmed Shalaby , Carolyn Shasha , Kannan M. Krishnan , Hans-Joachim Krause . Modelado comparativo de mediciones de mezcla de frecuencias de nanopartículas magnéticas utilizando simulaciones micromagnéticas y teoría de Langevin. *Nanomateriales* **2021**, 11 (5), 1257. <https://doi.org/10.3390/nano11051257>
16. R. de Fazio , A. Sponziello , D. Cafagna , R. Velazquez , P. Visconti . Una descripción general de las tecnologías y dispositivos contra la propagación de la pandemia de COVID-19: soluciones de detección y monitoreo de virus. *Revista internacional sobre detección inteligente y sistemas inteligentes* **2021**, 14 (1), 1-28. <https://doi.org/10.21307/ijssis-2021-003>
17. Devasena T.. Viral Assays to Detect the Effects of Nanoparticles on SARS CoV2. **2021**,, 127-136. https://doi.org/10.1007/978-981-33-6300-7_8