

BIOSENSORES ELECTROQUÍMICOS: ALIADOS FIABLES EN LA INVESTIGACIÓN E IMPLEMENTACIÓN DE LA MEDICINA DE PRECISIÓN Y EL CUIDADO DE LA SALUD

S. Campuzano, J.M. Pingarrón, M. Pedrero*

Departamento de Química Analítica. Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid
E-mail: mpedrero@quim.ucm.es

1. Medicina de precisión: un cambio de paradigma

La atención médica ha evolucionado mucho con el paso del tiempo, desde la medicina tradicional que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como “la suma de los conocimientos, habilidades y prácticas basadas en las teorías, creencias y experiencias indígenas de diferentes culturas, explicables o no, que se utilizan en el mantenimiento de la salud y la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas y mentales” [1], caracterizada por aplicar el mismo tratamiento a todos los pacientes sin tener en cuenta su idiosincrasia, hasta la Medicina de Precisión (MP, **Figura 1**) que decide como diagnosticar, tratar y prevenir enfermedades considerando el perfil genético individual, factores ambientales y el estilo de vida de cada persona [2-4]. La necesidad de la MP se justifica al demostrarse que la predisposición a desarrollar determinadas enfermedades depende de cada paciente, al igual que la respuesta a los tratamientos farmacológicos y la tendencia a sufrir efectos secundarios. Se puede concluir, por tanto, que la MP emplea la información genética y molecular para desarrollar medicamentos y/o tratamientos más específicos y adecuados con el fin de tratar a cada individuo con mayor eficacia y minimizar los posibles efectos secundarios [5].

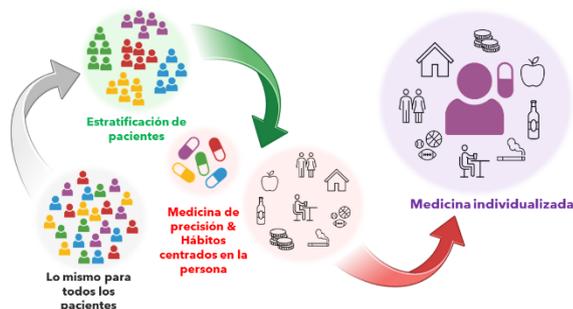


Figura 1: Concepto de MP.

1.1. Pilares

Los dos pilares fundamentales del desarrollo de la MP son, hoy en día, la genómica y la inteligencia artificial (IA) [6]. La MP se basa no sólo en la detección y determinación de biomarcadores relacionados con la presencia de patologías específicas, sino también de parámetros genéticos y ambientales puesto que, como se ya se ha comentado, considera el perfil genético del paciente, el entorno en el que vive y sus hábitos de vida. Para ello, se necesitan enfoques interdisciplinarios que incluyan, entre otras, avanzadas técnicas de diagnóstico,

nueva instrumentación de alto rendimiento, (nano)sensores, biosensores, materiales inteligentes, nuevos medicamentos y sistemas de administración, así como procedimientos de gestión de macrodatos (“big data”) [2]. El pilar fundamental de la MP es el gran avance de nuevas tecnologías que finalmente permitan llevarla a la vida cotidiana. El éxito de este enfoque está relacionado con la facultad de obtener datos de un solo paciente en tiempo real que posibiliten el diagnóstico y detección temprana de una determinada enfermedad [2]. La MP se basa tanto en datos clínicos y epidemiológicos relevantes, como en datos proporcionados por las tecnologías ómicas (genómica, transcriptómica, proteómica, epigenómica, microbiómica, etc.), actualmente en rápida evolución [7], así como en el estudio de las sustancias y los eventos a los que está expuesta una persona (por ejemplo, medicamentos, dieta y otros factores ambientales).

1.2. Campos de aplicación

Los principales campos de aplicación actuales de la MP abordan el desarrollo de sistemas de detección, tratamiento (farmacogenómica) y seguimiento de enfermedades prevalentes, entre las que cabe destacar el cáncer [8-10], enfermedades cardiovasculares [11, 12], enfermedades pulmonares [13, 14], enfermedades neurodegenerativas [15, 16], etc. De hecho, la MP actualmente puede estar presente en distintas etapas de la vida de una persona, como son la selección de embriones en fertilización *in vitro* en casos donde uno de los padres es portador de una variante patogénica que causa una enfermedad y se opta por seleccionar embriones no portadores, diagnóstico prenatal, diagnóstico de enfermedades raras, estudios de predisposición a enfermedades, estudios de marcadores pronósticos y predictivos en enfermos, terapias biológicas/inmunológicas dirigidas y autopsia genética/genómica, etc. La MP es un campo en continua evolución en el que diariamente se desarrollan nuevas herramientas para distintas necesidades en salud [5].

1.3. Beneficios

El desarrollo de la MP permite mejorar diferentes aspectos relacionados con la salud y atención médica, tales como [17]:

- Nuevos enfoques para proteger la privacidad de los pacientes y la confidencialidad de su información.
- Diseño de nuevas herramientas para obtener, analizar y compartir gran cantidad de información médica.

- Mejoras en la supervisión de pruebas y medicamentos, asegurando que sean seguros y efectivos.
- Nuevas asociaciones de científicos y organismos científicos enfocados a la defensa del paciente, así como universidades, compañías farmacéuticas y otros con oportunidad de contribuir al avance de la investigación.

Y, más a largo plazo y desde el punto de vista del profesional de la salud:

- Mayor habilidad para utilizar la información genética y otra información molecular del paciente como parte rutinaria de la atención de la salud.
- Mejor capacidad de predecir qué tratamientos funcionarán mejor para pacientes específicos.
- Mejor comprensión de los mecanismos subyacentes en el desarrollo de diversas enfermedades.
- Mejores enfoques para prevenir, diagnosticar y tratar un amplio rango de enfermedades.
- Mejor integración de registros médicos electrónicos en la atención del paciente, lo que permitirá a médicos e investigadores mejor acceso a la información médica.

Se puede afirmar, sin temor a equivocarse, que la MP ofrece esperanza a pacientes con enfermedades históricamente difíciles de tratar, enfermedades raras, que es eficaz reduciendo los procesos de toma de decisiones por parte de los profesionales de la salud, así como, disminuyendo los efectos secundarios y daños colaterales de los medicamentos y mejorando la eficacia de los tratamientos.

Además de ser un derecho para los pacientes, la MP puede jugar un papel clave en su compromiso para el autocuidado y, de cara a la sociedad, supone una utilización más racional de los recursos y un notable ahorro en costes sanitarios.

1.4. Desafíos

La MP se encuentra en continuo desarrollo y crecimiento y para poder llegar a ser una disciplina médica rutinaria necesita, en primer lugar, un aporte importante de fondos por parte de gobiernos, empresas y aseguradoras con el fin de contribuir a, entre otros [18]:

- El desarrollo de tecnologías que permitan estandarizar la recolección de datos clínicos y el diseño de bases de datos para almacenar grandes cantidades de información médica de pacientes de forma efectiva.
- El desarrollo de sistemas que permitan asegurar la privacidad de los pacientes y la confidencialidad de su información personal y de salud. Los pacientes participantes en estudios de investigación deben entender los riesgos y beneficios de participar para lo que deben definirse procesos rigurosos de consentimiento informado.
- El desarrollo de medicamentos específicos para tratar afecciones basadas en variaciones genéticas o moleculares.
- La formación específica de médicos y otros profesionales de la salud en genética molecular y bioquímica que les permita interpretar los resultados de pruebas genéticas, entender la relevancia de la información para los enfoques de tratamiento o

prevención y transmitir este conocimiento a sus pacientes.

La aplicación de la MP implica un espacio de decisión clínica complejo y en evolución que puede tener impactos intergeneracionales o de por vida, pero a menudo no hay evidencias disponibles a largo plazo y aspectos como la equidad y la ética preocupan considerablemente. El impacto presupuestario, el ahorro de costes y la rentabilidad de la MP son actualmente los determinantes más importantes en la toma de decisiones. Es por ello por lo que existe una necesidad urgente de modificar las directrices existentes para basar la toma de decisiones en resultados de investigación y desarrollo y en la posibilidad de acceso al mercado [19].

2. Biosensado electroquímico: avances y oportunidades en MP

Los biosensores electroquímicos, principalmente de afinidad, se están consolidando como alternativas analíticas competitivas para abordar los desafíos que supone la MP, fundamentalmente gracias a la sencillez tanto de la instrumentación requerida como de su manejo, su bajo coste y su compatibilidad con determinaciones multiplexadas o multiómicas en el punto de atención. Tal y como se esquematiza en la **Figura 2**, los grandes avances que se han dado durante los últimos años en diferentes disciplinas (fabricación de sustratos electrónicos y de componentes electrónicos, miniaturización, bioingeniería, etc...) han permitido el desarrollo de bioherramientas electroanalíticas de tecnología punta, con capacidad de monitorizar de forma sensible, selectiva, simple, continua y casi en tiempo real, marcadores moleculares pertenecientes a diferentes niveles ómicos y firmas moleculares directamente en fluidos biológicos extraídos, secretados de forma natural o estimulada o circulantes en el cuerpo humano, empleando biorreceptores inspirados en la naturaleza (anticuerpos, aptámeros, péptidos, etc.) [3, 20, 21]. Es más, cada vez se hacen más estudios dirigidos a aprovechar la gran aceptación que la telefonía móvil tiene hoy en día y su gran versatilidad para acoplarla con diferentes técnicas de biosensado que permitan la detección *in situ* de diversos biomarcadores y la gestión terapéutica en situaciones críticas. En concreto, se ha aprovechado la posibilidad de miniaturización y portabilidad de los detectores electroquímicos para transferir, ya sea por cable o por sistemas inalámbricos, los datos obtenidos a teléfonos móviles en los que se instalan aplicaciones que permiten mostrar y controlar los resultados obtenidos [22]. La llegada de la tecnología de red 5G ("quinta generación" de tecnología de transmisión inalámbrica) facilitará a los profesionales médicos la identificación de patrones, biomarcadores y tratamientos, acercándonos más a la promesa de la MP, ya que, permitirá una comunicación más rápida y fiable de datos médicos, así como la conexión remota de dispositivos médicos y sensores. Todo ello conllevará diagnósticos más rápidos, eficientes y precisos y mejores resultados para los pacientes [4].



Figura 2: El biosensado electroquímico en MP.

En las siguientes secciones se resumen las características, ventajas y retos por cumplir de algunas bioplataformas electroquímicas con aplicación en MP descritas recientemente en la bibliografía.

3. Aplicaciones de vanguardia de bioplataformas electroquímicas en MP

Estos últimos años hemos sido testigos privilegiados de la incursión valiente y exitosa de las bioplataformas electroquímicas en aplicaciones disruptivas que ponen sobre la mesa su potencial para contribuir tanto a la investigación como a la implementación de la MP, fundamentalmente de cáncer, pero también de otras enfermedades prevalentes, multifactoriales e infecciosas que amenazan nuestra supervivencia y calidad de vida, como la diabetes, la enfermedad de Alzheimer (EA) y el COVID-19 [20, 21, 23, 24]. Y es que las bioherramientas electroquímicas de vanguardia han desplegado su potencial, ofreciendo alternativas sin precedentes, en aplicaciones *in vitro* e *in vivo* y, no solo para determinar y demostrar el potencial clínico de marcadores moleculares con valor predictivo, de diagnóstico, de seguimiento, de recurrencia y terapéutico, sino también para detectar enfermedad mínima residual y descubrir otros marcadores aun no descritos en la literatura y que, de forma individual o colectiva (formando parte de firmas moleculares características) pueden resultar determinantes para mejorar nuestra supervivencia y calidad de vida. Y lo han hecho de la mano de:

- i) Los grandes avances acontecidos tanto en el diseño y fabricación de sustratos electroquímicos (en términos de uso: reutilizables o desechables; materiales de fabricación: papel, productos ingeribles, plástico, textiles, poliméricos, etc.; y propiedades: humectables, flexibles, estirables) como en electrónica miniaturizada. Estos avances se han combinado a la perfección en el desarrollo de nuevos formatos de biosensores electroquímicos: vestibles, implantables, ingeribles, en microagujas, etc.
- ii) La producción y aplicación de nuevos biorreceptores inspirados en la naturaleza entre los que deben mencionarse: interruptores y péndulos moleculares [25, 26], que han permitido el desarrollo de bioplataformas autogeneradoras de respuesta electroquímica capaces de realizar determinaciones de forma continua y casi en tiempo real en fluidos complejos; membranas celulares [27]; y otros (antígenos tumorales circulantes y

exosomales, proteoformas, péptidos aberrantes, y ectodominios de antígenos de proteínas virales) producidos por tecnologías de vanguardia como las de HaloTag, despliegue en fagos y mutación dirigida. El empleo de estos últimos, además de superar la limitación comercial de ciertos biorreactivos y/o las desventajas de las tecnologías convencionales para su producción, da ventaja a las bioplataformas frente a otras tecnologías convencionales como las ELISA o de blotting para el descubrimiento y evaluación del potencial clínico de nuevos marcadores moleculares.

iii) El desarrollo de nuevas estrategias para corregir la deriva de la línea de base experimentada por las respuestas electroquímicas *in vivo* y para corregir el efecto matriz, permitiendo el desarrollo de dispositivos capaces de realizar determinaciones en continuo y sin necesidad de calibración previa en matrices biológicas complejas.

iv) La preparación de superficies electrónicas con propiedades antibioensuciamiento [28] que permiten realizar determinaciones directas en biofluidos sin pretratar, modificándolas con recubrimientos poliméricos transitorios, monocapas autoensambladas que imitan la superficie de las membranas celulares o directamente con membranas celulares.

En este apasionante contexto, se han propuesto bioplataformas electroanalíticas, desarrolladas sobre sustratos desechables, de papel, flexibles o vestibles empleando diseños integrados o asistidos por el empleo de microsoportes magnéticos, aprovechando las ventajas que estos ofrecen para mejorar la eficiencia, sensibilidad y cinética de los bioensayos junto con una manipulación sencilla. Estas bioplataformas se han aplicado a la determinación individual o múltiple de biomarcadores relacionados con el epigenoma, genoma, proteoma, secretoma o transcriptoma en muestras celulares (lisados, secretomas, exosomas, etc.), tisulares y/o en biofluidos extraídos, secretados (de forma natural o estimulada) o circulantes.

Pueden mencionarse, como ejemplos representativos, las plataformas desarrolladas *para determinar y/o demostrar la utilidad clínica de* [21, 24]:

- Cortisol e insulina simultáneamente en microlitros de muestras de saliva, sangre y suero sin tratar para la gestión personalizada de los pacientes con diabetes [29].
- Eventos de metilación en ácidos nucleicos (DNAs, RNAs y microRNAs) tanto a nivel global como regional y con sensibilidad de base única para discriminar la

agresividad de las células cancerosas y los tejidos tumorales de los sanos, utilizando cantidades mínimas de material genético sin amplificación, transcripción inversa o fragmentación, o directamente en suero.

- Biomarcadores de RNA (lncRNAs y mRNAs) directamente en orina de pacientes con cáncer de próstata.

- Proteínas (E-CDH, CDH-17, GAS6, ST2, HIF-1 α , PD-L1, Hp y CD-147), modificaciones postraduccionales (e.g., proteínas glicosiladas y fosforiladas), receptores (IL-13R α 2) y proteasas (tripsina) relacionados con la presencia y agresividad (hipoxia tumoral y metástasis) del cáncer en circulación, secretomas, y células y exosomas (lisados y completos).

- Citoquinas (TGF- β , RANKL, BAFF y APRIL), proteínas transmembranales (canales de potasio) y estromales (MMP-9 y POSTN) implicadas en la invasión de células tumorales.

- El estado mutacional (e.g. detección del DNA salvaje y/o con la mutación puntual 600E en gen *BRAF*) en DNA extraído de células tumorales y tejidos de pacientes con cáncer.

- Biomarcadores proteicos (tau, p-tau, TDP-43, NfL, GFAP) a nivel circulante y tisular para el diagnóstico mínimamente invasivo de la EA.

- Proteínas virales, anticuerpos contra proteínas virales y biomarcador de inflamación permitiendo evaluar tres aspectos clave de las enfermedades infecciosas: la carga viral, la respuesta inmune y la gravedad.

- Niveles circulantes de medicamentos terapéuticos (e.g. antibióticos betalactámicos en pacientes con COVID-19 o 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer) para implementar estrategias de seguimiento personalizado que mejoren su eficiencia, minimicen los efectos secundarios y reduzcan la aparición de resistencias bacterianas [30, 31].

Se han desarrollado plataformas que han permitido *identificar nuevas firmas moleculares que comprenden autoanticuerpos séricos* frente a:

- Autoantígenos tumorales específicos producidos por tecnología HaloTag identificados en circulación [32] o en exosomas de células y tejidos de cáncer colorrectal (CCR) [33] e incluso frente a proteoformas (diferentes formas moleculares en las que se puede encontrar el producto proteico de un solo gen) [34] para el diagnóstico precoz y diferencial de esta neoplasia (**Figura 3, izda.**).

- Péptidos desplegados en fagos para el diagnóstico de la EA en etapas preclínicas (**Figura 3, centro**) [35].

Mencionar también plataformas que se han puesto a punto en tiempo récord para *asistir en la contención de la pandemia de COVID-19* determinando isotipos individuales y/o totales de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) específicos a ectodominios de proteínas virales producidos por mutación dirigida para diagnosticar pacientes con SARS-CoV-2 y con potencial para implementar estrategias personalizadas de vacunación, identificar variantes responsables de la infección y/o inmunidad natural y/o adquirida frente a ellas (**Figura 3, dcha.**) [36].

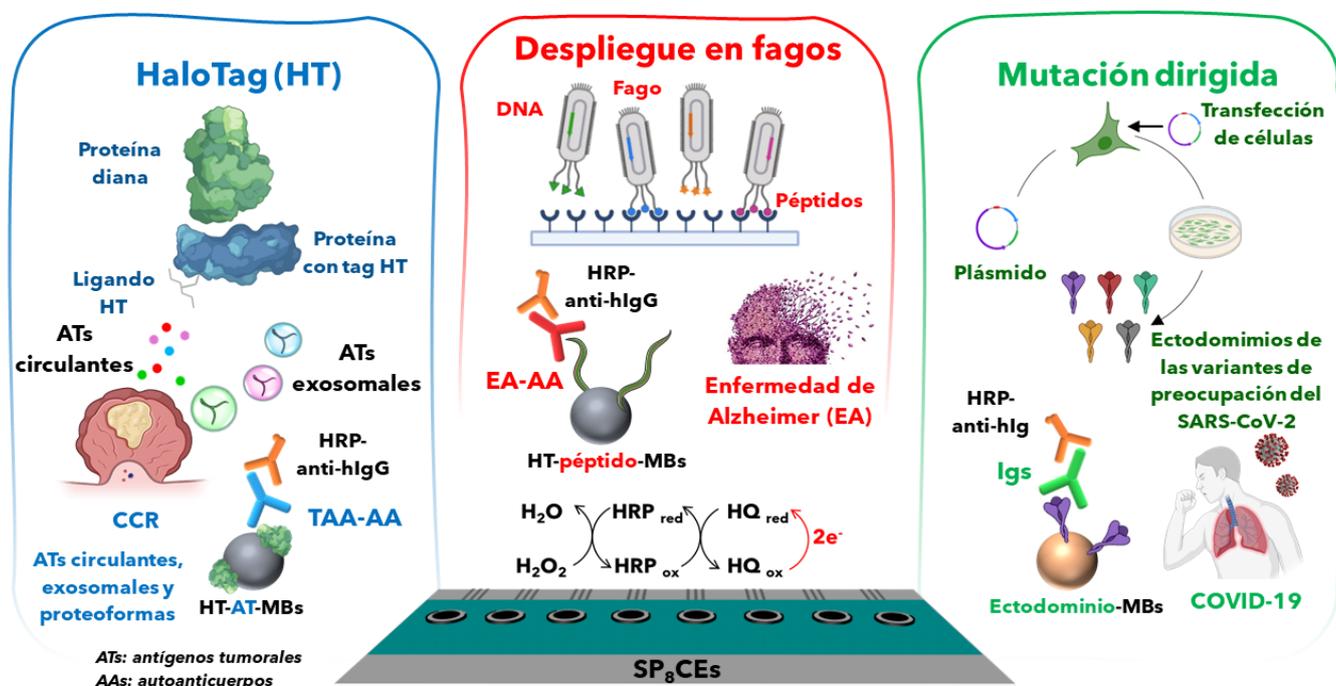


Figura 3: Bioplataformas electroquímicas basadas en el empleo de biorreceptores inspirados en la naturaleza y de inmunoensayos de tipo indirecto asistidos por partículas magnéticas (MBs) para el descubrimiento de firmas moleculares de autoanticuerpos para el diagnóstico temprano de CCR y EA y para la determinación de isotipos individuales y/o totales de inmunoglobulinas (IgG, IgM e IgA) específicos a ectodominios de proteínas virales.

4. Mensaje para quedarse, retos y próximos pasos

Es indudable que estamos inmersos en una revolución biomédica, que comprende tanto investigación como diagnóstico y manejo de enfermedades orientada a ofrecer una medicina y atención personalizada a la sociedad que supone una enorme oportunidad para los pacientes, pero también en términos económicos y de innovación.

Es más, alimentándose de los progresos producidos en diferentes disciplinas (fabricación y miniaturización de sustratos electrónicos y electrónica, bioingeniería, proteómica y mutación dirigida, etc.) es posible desarrollar bioherramientas electroanalíticas de última generación con la versatilidad y la eficacia necesarias para apoyar tanto la investigación como la futura implementación de una medicina y terapia de precisión con los incuestionables beneficios individuales y sociales que ello conlleva en términos de supervivencia, bienestar, igualdad y sostenibilidad.

Quien nos iba a decir que podríamos disponer de herramientas capaces de proporcionar en cualquier entorno información individual o múltiple, fiable, de marcadores moleculares de diferente naturaleza, casi en tiempo real, sin necesidad de calibración y de forma continua, directamente en biofluidos complejos de naturaleza desnaturalizante e incluso en nuestro cuerpo en formatos ingeridos, implantados o vestibles.

No obstante, debemos tener los pies en la tierra y ser conscientes de que, aunque se han dado pasos de gigante y la meta parece alcanzable, ni está próxima, ni el camino será sencillo.

A la par que se van sucediendo avances, van surgiendo multitud de retos, entre los que destacan la necesidad de que estos dispositivos demuestren su utilidad fuera de los laboratorios de investigación y se validen con cohortes mucho más grandes en diferentes entornos y por diferentes usuarios, lo que pasa por la participación de varios socios (por ejemplo, industria, hospitales y agencias gubernamentales), infraestructuras y flujos de trabajo específicos. Hasta ahora, las bioplataformas descritas han proporcionado datos en entornos de investigación y solo sobre un número limitado de muestras y dar por hecho que eso es extrapolable a la vida real es demasiado atrevido. Se requiere la implementación de planes estratégicos tanto a nivel nacional como internacional, para estandarizar protocolos, armonizar reglas internacionales y establecer pautas éticas y de seguridad, y que las administraciones aúnen esfuerzos y objetivos con las compañías innovadoras y el sector privado para priorizar y financiar estas actuaciones de máxima relevancia para la sociedad.

Combinando los avances, los desafíos a enfrentar y todos los actores que deben ser protagonistas de esta actuación global (ingenieros electrónicos, investigadores, bioestadísticos, biotecnólogos, médicos, pacientes, etc.) visualizamos para las bioherramientas electroanalíticas de vanguardia una hoja de ruta desafiante y emocionante tanto en investigación como en la implementación y consolidación de la MP. Es imprescindible que los investigadores nos mantengamos actualizados en los avances en nuestra disciplina y en todas aquellas de las que nos podamos favorecer, que apostemos por la colaboración para combinarlos de forma sinérgica y que tengamos el coraje de afrontar desafíos cada vez más

complejos y relevantes, que los productores se convenzan de que merece la pena invertir en que estos dispositivos puedan salir de su zona de confort y extender sus alas fuera de la investigación en los laboratorios, y que los usuarios finales y la sociedad den un voto de confianza a todo lo que estos dispositivos pueden ofrecer, y que sean curiosos, receptivos y participativos en su incursión en la vida cotidiana.

Sí nos atrevemos a aventurar que el futuro vendrá sin duda por aprovechar la naturaleza abierta interdisciplinar y comprometida con la sociedad de estas herramientas, su adaptabilidad y la versatilidad de diseño y aplicación para desarrollarlas a demanda, considerando múltiples factores (aplicación, entorno, perfil de usuario, etc.) y aprovechando las ventajas que ofrece en aras de su aplicación y/o robustez, el empleo de nuevos biorreceptores, nuevas tecnologías (edición genética, proteómica dirigida, ingeniería de tejidos y organoides, etc.) y las herramientas digitales de la Industria 4.0 (IoT, BDA, ML, DL, BA, AI, AR, redes neuronales, ciberseguridad, integración de sistemas, computación en la nube y en la niebla, sensores y teléfonos inteligentes) [37]. Y todo ello con el propósito de poner a disposición de la sociedad nuevos biodispositivos, que idealmente cumplan el criterio **"REASSURED"** (WHO, 2018, **"Real-time connectivity, Ease of sample collection, Affordable, Sensitive, Specific, User-friendly, Rapid and robust, Equipment-free or simple and Delivered to end-users"**), simples, asequibles, autónomos, con pocos requerimientos energéticos, que se nos ofrezcan familiares y cómodos, pero capaces de abordar aplicaciones cada vez más desafiantes y de proporcionar, en cualquier entorno, y de forma sostenible y equitativa, progresivamente más información y de mayor fiabilidad y calidad.

Con el desarrollo de estas nuevas bioherramientas, llegará el acceso a información individualizada, objetiva y cuantitativa, proporcionada de manera sostenible y equitativa, que adecuadamente procesada y evaluada nos otorgará la oportunidad de implicarnos en nuestro autocuidado, de vivir más y mejor y de garantizar la sostenibilidad de los limitados recursos sociales. Sigamos soñando y haciendo todo lo que esté en nuestra mano para que, entre todos, consigamos lograrlo y que llegue el día en que todos tengamos a nuestra disposición estos biodispositivos, y que los consideremos aliados fiables e imprescindibles de nuestro día a día para reinventar nuestra manera de investigar y de gestionar la salud, la enfermedad y la terapia de forma individualizada, igualitaria y sostenible.

5. Agradecimientos

Se agradece la financiación del Proyecto PID2019-103899RB-I00 financiado por MCIN/AEI /10.13039/501100011033 y del FEI-EU-22-08 (UCM, Ecsel-783132-Position-II-2017-IA). Se agradece a R.M. Torrente-Rodríguez, V. Ruiz-Valdepeñas-Montiel, E. Povedano, M. Gamella y V. Serafín miembros del Grupo de Electroanálisis y (Bio)sensores Electroquímicos de la Universidad Complutense de Madrid (GEBE-UCM) y al Grupo ProteoFun de la Unidad de Proteómica Funcional del Instituto de Salud Carlos III por sus contribuciones a esta línea de investigación y a los miembros indicados del

grupo GEBE-UCM también la preparación de las ilustraciones de este artículo.

6. Referencias

- [1] Organización Mundial de la Salud. 2023. Última consulta 04/11/2023. <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/traditional-medicine>.
- [2] M.M. Calabretta, M. Zangheri, A. Lopreside, E. Marchegiani, L. Montali, P. Simoni, A. Roda. *Analyst* 145 (2020) 2841–2853.
- [3] S. Campuzano, R. Barderas, P. Yáñez-Sedeño, J.M. Pingarrón. *Curr. Opin. Electrochem.* 28 (2021) 100703. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2021.100703>.
- [4] C.C. Kang, T.Y. Lee, W.F. Lim, W.W.Y. Yeo. *Clin. Transl. Sci.* In press. <https://doi.org/10.1111/cts.13640>.
- [5] C. Hurtado. *Rev. Med. Clin. Condes* 33(1) (2022) 7–16.
- [6] H. Mumtaz, M. Saqib, S. Jabeen, M. Muneeb, W. Mughal, H. Sohail, M. Safdar, Q. Mehmood, M.A. Khan, S.M. Ismail. *Front. Med.* 10 (2023) 1227168. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1227168>.
- [7] S. Singh, D.K. Sarma, V. Verma, R. Nagpal, M. Kumar. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 682 (2023) 1–20.
- [8] A. Edsjö, L. Holmquist, B. Georger, F. Nowak, G. Gomon, C. Alix-Panabières, J. Staaf, C. Ploeger, U. Lassen, C. Le Tourneau, et al. *J. Intern. Med.* 294 (2023) 455–481.
- [9] S. Liu, C.-Y. Yu, H. Wei. *Mater. Today Bio* 22 (2023) 100750. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2023.100750>.
- [10] T. Minaguchi, A. Shikama, A. Akiyama, T. Satoh. *Oncol. Lett.* 26(4) (2023) 426. <https://doi.org/10.3892/ol.2023.14012>.
- [11] S.A. Sebastian, V. Panthangi, Y. Sethi, I. Padda, U. Khan, Z.R. Affas, C. Mareddy, L. Dolack, G. Johal. *P. Curr. Probl. Cardiol.* 48(12) (2023) 101990. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101990>.
- [12] F. Mohsen, B. Al-Saadi, N. Abdi, S. Khan, Z. Shah. *J. Pers. Med.* 13 (2023) 1268. <https://doi.org/10.3390/jpm13081268>.
- [13] T. Karampitsakos, B.M. Juan-Guardela, A. Tzouveleakis, J.D. Herazo-Maya. *eBioMedicine* 95 (2023) 104766. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2023.104766>.
- [14] G.W. Canonica, G. Varricchi, G. Paoletti, E. Heffler, J.C. Virchow. *J. Allergy Clin. Immunol.* 152(4) (2023) 835–840.
- [15] S.P. Raikwar, N.S. Kikkeri, R. Sakuru, D. Saeed, H. Zahoor, K. Premkumar, S. Mentor, R. Thangavel, I. Dubova, M.E. Ahmed, et al. *J. Neuroimmune Pharmacol.* 14 (2019) 608–641.
- [16] S. L. Rossi, P. Subramanian, D.E. Bovenkamp. *Front. Aging Neurosci.* 15 (2023) 1128619. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1128619>.
- [17] MedlinePlus en español. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (USA) Actualizado 14/06/2022. Última consulta 04/11/2023. <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/medicinadeprecision/beneficiospotenciales/>.
- [18] MedlinePlus en español. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (USA). Actualizado 14/06/2022. Última consulta 04/11/2023. <https://medlineplus.gov/spanish/genetica/entender/medicinadeprecision/retos/>.
- [19] W. Chen, Y. Wang, Y. Zemlyanska, D. Butani, N.C.B. Wong, S. Virabhak, D.B. Matchar, Y. Teerawattananon. *Value Health* 26(9) (2023) 1425–1434.
- [20] S. Campuzano, M. Gamella, M. Pedrero, J.M. Pingarrón. *TrAC - Trends Anal. Chem.* 163 (2023) 117064. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2023.117064>.
- [21] S. Campuzano, R. Barderas, M.T. Moreno-Casbas, Á. Almeida, J.M. Pingarrón. *Anal. Bioanal. Chem.* In press. <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04805-5>.
- [22] H. Kholafazad-Kordasht, M. Hasanzadeh, F. Seidi. *TrAC, Trends Anal. Chem.* 145 (2021) 116455. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2021.116455>.
- [23] S. Campuzano, J.M. Pingarrón. *ACS Sens.* 8 (2023) 3276–3293.
- [24] S. Campuzano, J.M. Pingarrón. *Curr. Opin. Electrochem.* 41 (2023) 101359. <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2023.101359>.
- [25] A. Clifford, J. Das, H. Yousefi, A. Mahmud, J.B. Chen, S.O. Kelley. *J. Am. Chem. Soc.* 143 (2021) 5281–5294.
- [26] S.M. Silva, M. Li, A.X. Mendes, S.E. Moulton. *Analyst* 148 (2023) 1930–1938.
- [27] E. Vargas, F. Zhang, A. Ben Hassine, V. Ruiz-Valdepeñas Montiel, R. Mundaca-Urbe, P. Nandhakumar, P. He, Z. Guo, Z. Zhou, R.H. Fang, et al. *J. Am. Chem. Soc.* 144 (2022) 17700–17708.
- [28] M.J. Russo, M. Han, P.E. Desroches, C.S. Manasa, J. Dennaoui, A.F. Quigley, R.M.I. Kapsa, S.E. Moulton, R.M. Guijt, G.W. Greene, S.M. Silva. *ACS Sens.* 6 (2021) 1482–1507.
- [29] E. Vargas, E. Povedano, S. Krishnan, H. Teymourian, F. Tehrani, S. Campuzano, E. Dassau, J. Wang. *Biosens. Bioelectron.* 167 (2020) 112512. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112512>.
- [30] M. Johnston, H.C. Ates, R.T. Glatz, H. Mohsenin, R. Schmachtenberg, N. Göppert, D. Huzly, G.A. Urban, W. Weber, C. Dincer. *Mater. Today* 61 (2022) 129–138.
- [31] A. Chamorro-García, J. Gerson, C. Flatebo, L. Fetter, A.M. Downs, N. Emmons, H.L. Ennis, N. Milosavić, K. Yang, M. Stojanovic, et al. *ACS Sens.* 8 (2023) 150–157.
- [32] M. Garranzo-Asensio, A. Guzmán-Aránguez, E. Povedano, V. Ruiz-Valdepeñas Montiel, C. Poves, M.J. Fernández-Aceñero, A. Montero-Calle, G. Solís-Fernández, S. Fernández-Diez, J. Camps, et al. *Theranostics* 10(7) (2020) 3022–3034.
- [33] A. Montero-Calle, I. Aranguren-Abeigon, M. Garranzo-Asensio, C. Poves, M.J. Fernández-Aceñero, J. Martínez-Useros, R. Sanz, J. Dziaková, J. Rodríguez-Cobos, G. Solís-Fernández, et al. *Engineering* 7 (2021) 1393–1412.
- [34] A. Montero-Calle, M. Garranzo-Asensio, R.M. Torrente-Rodríguez, V. Ruiz-Valdepeñas Montiel, C. Poves, J. Dziakova, R. Sanz, C. Diaz del Arco, J.M. Pingarrón, M.J. Fernández-Aceñero, et al. *Cancers* 15 (2023) 2102. <https://doi.org/10.3390/cancers15072102>.
- [35] A. Valverde, A. Montero-Calle, B. Arevalo, P. San Segundo-Acosta, V. Serafin, M. Alonso-Navarro, G. Solís-Fernández, J.M. Pingarrón, S. Campuzano, R. Barderas. *Analysis & Sensing* 1 (2021) 161–165.
- [36] R.M. Torrente-Rodríguez, A. Montero-Calle, C. San Bartolomé, O. Cano, M. Vázquez, M. Iglesias-Caballero, A. Corral-Lugo, M.J. McConnell, M. Pascal, V. Mas, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* 61 (2022) e202203662. <https://doi.org/10.1002/anie.202203662>.
- [37] G.F. Giordano, L.F. Ferreira, Í.R.S. Bezerra, J.A. Barbosa, J.N.Y. Costa, G.J.C. Pimentel, R.S. Lima. *Anal. Bioanal. Chem.* 415 (2023) 3683–3692.