

Trabajos

Título:

Perspectivas y estrategias de Biodetección y nuevos tratamientos en Nanomedicina con un enfoque sobre el Corona Virus

Martin Amé[3], EsraaSamy Abu Serea[4], [5], Ahmed EsmailShalan[4], [5] and A.
Guillermo Bracamonte[1], [2]*

[1] Instituto de Investigaciones en Físico Química de Córdoba (INFIQC),
Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad
Nacional de Córdoba (UNC). Ciudad Universitaria, 5000 Córdoba, Argentina.

[2] Departement de chimie and Centre d'optique, photonique et laser (COPL),
Université Laval, Québec (QC), Canada, G1V 0A6.

[3] Hospital Privado e Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba,
Córdoba, Argentina.

[4] BCMaterials, Basque Center for Materials, Applications and Nanostructures,
Martina Casiano, UPV/EHU Science Park, Barrio Sarriena s/n, Leioa 48940,
Spain.

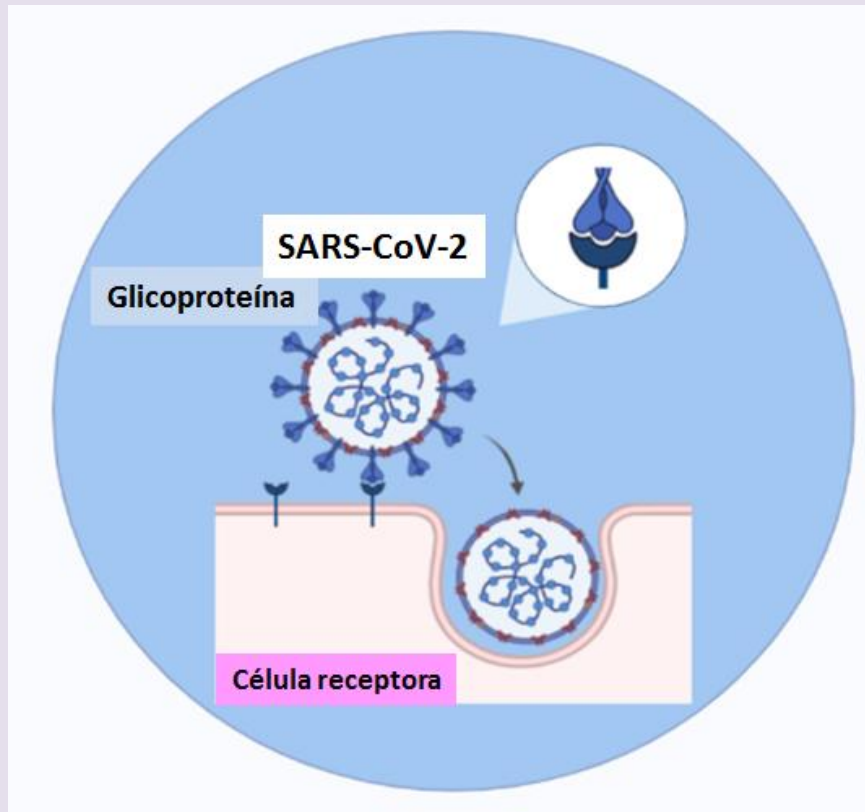
[5] Central Metallurgical Research and Development Institute (CMRDI), P.O. Box
87, Helwan, Cairo 11421, Egypt.

Resumen

El diseño de nuevas drogas, moléculas, Nano- y Microestructuras para determinadas aplicaciones durante el paso del tiempo en la historia de la química y análisis clínico mostro ser de gran impacto en ciencias de la vida. En este contexto, y principalmente ante la Pandemia del Corona Virus, se debe resaltar la importancia de una respuesta rápida en lo que respecta a nuevas estrategias de detección y desarrollo de nuevos tratamientos. Así, el diseño de nuevos sistemas de detección más sensibles acompañados con tratamientos más eficaces son requeridos. En este sentido, en esta comunicación se discutieron las últimas publicaciones más reciente de más alto impacto relacionadas con la detección del Corona Virus y tratamiento al SARS CoV2. De esta manera se discutieron los siguientes tópicos: i) la importancia de las interacciones no-covalentes en los eventos de reconocimiento de anticuerpo-antígeno, ii) la importancia del factor genómico, iii) la utilización de interacciones no-covalentes en diferentes sistemas de detección, Nanoplateformas de diagnóstico, y otros arreglos en la Nano-, y Micro-escala al igual que nuevos dispositivos instrumentales. Además, se discutió tópicos relacionados del desarrollo de nuevos tratamientos en progreso, vacunas, en la presente situación de pandemia. Entonces, en base a la presentación de los anteriores temas se intentó estimular el desarrollo mejoramiento de nuevos dispositivos Multifuncionales Fotónicos acoplados a nuevos tratamientos en tiempo real al momento de la misma detección.

Perspectivas y estrategias de Biodetección y nuevos tratamientos en Nanomedicina con un enfoque sobre el Corona Virus

Resumen Gráfico

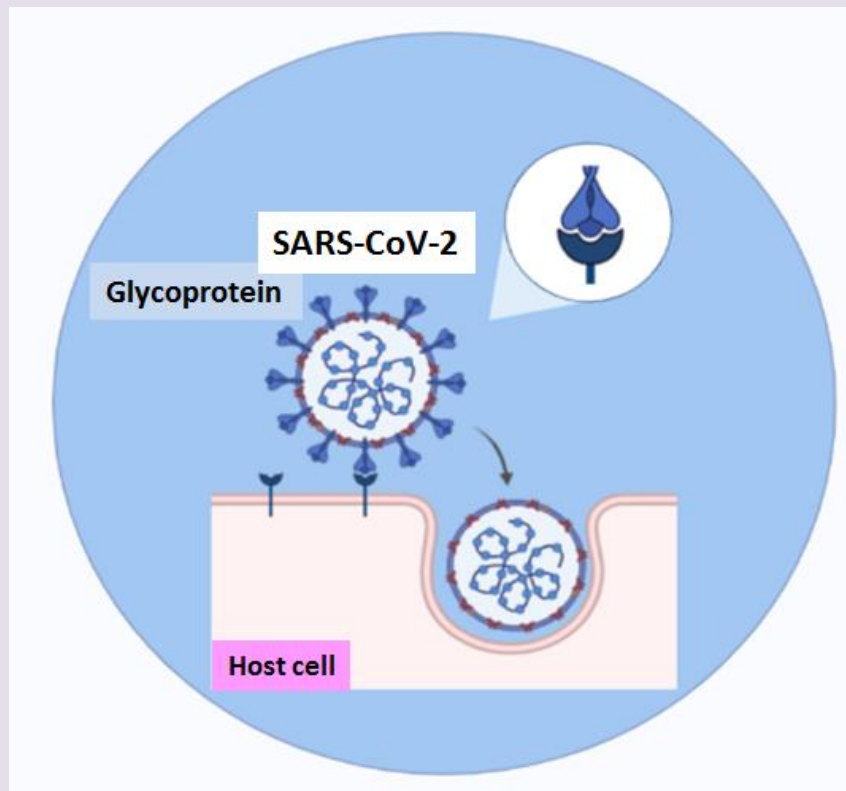


Palabras claves

Corona Virus, SARS CoV-2, Biodetección, Nanoplateformas de Diagnostico, Nanoparticulas, Interacciones Antígeno-Anticuerpo.

Perspectives and strategies of Biodetection and new Nanomedicine treatments focused on the Corona Virus

Graphical abstract



Key words

Corona Virus, SARS CoV-2, Biodetection, Lab-On-particles, Nanoplatfoms, Antibody-antigen interactions.

Abstract

The design of new Drugs, Molecules, Nano-, and Microstructures for targeted applications along the pass of the time within the history of Chemistry and Clinical Analysis showed to be of high impact on Life Sciences. In this context, and mainly for the actual Corona Virus Pandemic status, it should be highlighted the importance of a fast response. Thus, the developments of different approaches looking for improved and higher sensitive solutions in the Biodetection field accompanied with new treatments of SARS CoV-2 are required. In this way, in this short communication based on the latest Research publications it was afforded and discussed the following topics: i) the importance of non-covalent interactions from antibody-antigen recognition events, ii) the genomic factor, and iii) the use of non-covalent interactions in different Optical detection systems and Lab-On particles. Moreover, it was afforded the theme related with the importance of new treatments in progress, such development of new vaccines; and current state of the pandemic situation. So, it was discussed and stimulated the improvement of innovative Multifunctional Nanophotonic approaches intended for SARS CoV-2 detection accompanied with potential targeted treatments.

Índice

1. Introducción
2. El factor genómico y estrategias a aplicar para evitar el problema
3. Biodetección del SARS CoV-2 y nuevos avances desde la Nano-Biotecnología
4. Conclusiones

1. Introducción

La enfermedad producida por el Corona Virus que produce un un problema respiratorio nominado como Síndrome Respiratorio Agudo 2 (del Ingles conocido como *SevereacuteRespiratorySyndrome Coronavirus 2, SARS CoV-2*) en el ultimo tiempo fue mostrado su importancia e impacto a nivel global. En este contexto muchos campos de Investigaciónestán aportando y demostrando su conocimiento para proponer nuevas estrategias para el tratamiento de esta enfermedad y relacionadas.

De esta manera, desde las últimas y más recientes publicaciones se pueden discutir muchos aspectos para tener en cuenta para proponer nuevas soluciones, tratamiento en base a nuevos desarrollos innovadores. Y es allí en donde los Quimicos son parte de una gran vasta áreas de la ciencias , de donde se pueden contribuir en un desafío el cual debe ser contemplado como Multi-disciplinario. Es allí en donde, un factor extra es adicionado a este desafío.

Por ejemplo, se puede mencionar la Biosíntesis de Anticuerpos, desde pequeños animales luego aplicados en los primeros ensayos en Vivo.¹ En este sentido, en busca de desarrollos, se ha reportado formulaciones de Anticuerpos de la proteína característica del SARS-CoV-2 (conocida del Inglés como "*spikedprotein*"), los cuales previnieron estrategias biológicas de escape

mediante mutaciones en presencia de anticuerpos individuales.² Así, se muestran un posible potencial tratamiento contemplando esta particular característica de rápida mutación genómica de este Virus. De similar manera se realizaron estudios con Anticuerpos mono-clonales relacionados con el Corona Virus y el SARS-CoV-2.³ Hay que mencionar que aun si estas Bioestructuras son naturales y obtenidas mediante un mecanismo Bio-sintético, se debe remarcar la importancia de la pureza y calidad de estas estructuras biológicas para las aplicaciones buscadas. Es así, que cuando fue evaluado una vacuna en base a ADN para el Virus Zika obtenidas de animales o de ensayos clínicos, fue observado una respuesta diferenciada dependiendo de la calidad de los anticuerpos generados.⁴ Por lo tanto, la respuesta inmunológica y sus usos pueden tomar un importante rol en la exactitud y precisión de funcionalidades requeridas las cuales deben ser ensayadas y mejoradas.

Este importante factor mencionado, debe ser considerado para nuevas estrategias sintéticas basadas en el desarrollo de precisas estructuras en 3D, tales como químicas, biológicas, y Nano-Biofotónicas en donde diferentes variables se deben contemplar. Por ejemplo, la dimensión de la proteína para la detección del Corona Virus se encuentra en el orden de 1 nm, de la cual se han obtenidos imágenes y caracterizada espectroscópicamente mediante diferentes técnicas (**Figura 1**).⁵

Y es a partir de mencionados estudios de donde se debe adicionar múltiple sitios antigénicos determinados en estudios estructurales de la proteína característica del SARS-CoV 2 (del Inglés *spikedprotein*), la cual dependiendo de los diferentes tipos de mutaciones pueden ser más o menos efectivas.

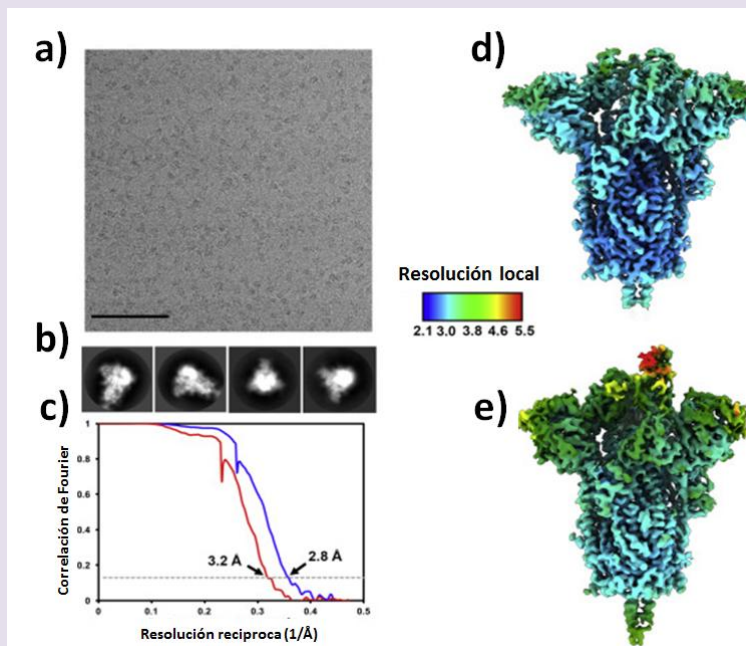
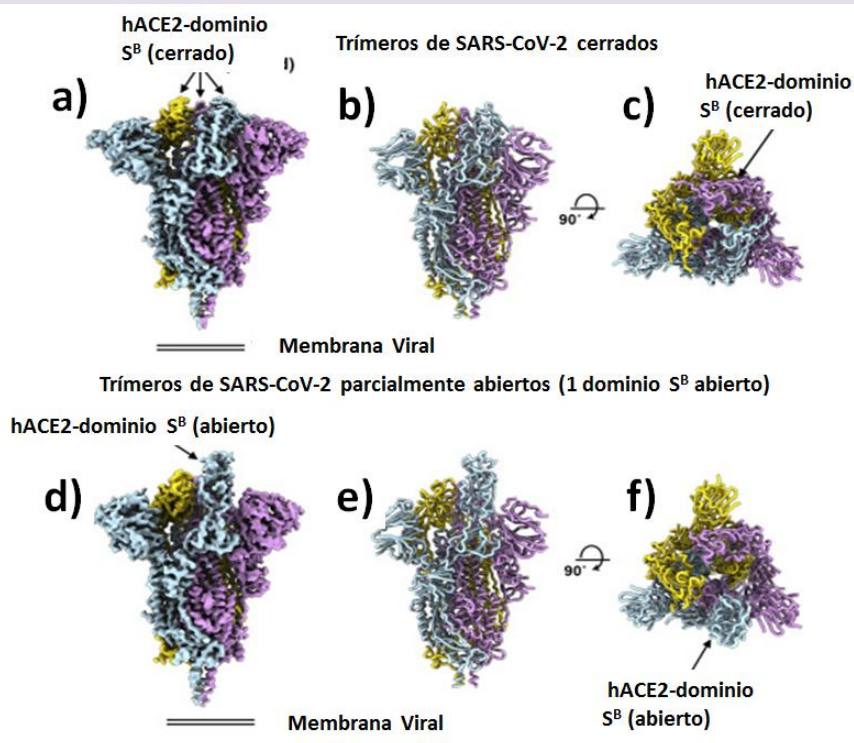


Figura 1.a y b) Micrografías Electrónicas e imágenes con aumento respectivamente, c) Curvas estándares de correlaciones de Fourier con coberturas de oro, d y e) estructuras denominadas como cerrada y parcialmente abierta respectivamente. Re-impreso con permisos de D. Veessler et al. (cite 5), Cell, Elsevier 2020.

De esta manera, fue recientemente publicado el estudio de la Dinámica de interacción mediante Interferometría de bicapas, del cual se pudo evidenciar la co-existencia de diferentes constantes de asociación dependiendo de la composición de aminoácidos. Los diferentes dominios de interacción. Los diferentes sitios receptores en la glicoproteína del SARS-CoV-2 S, fueron caracterizados mediante Microscopía Electrónica Criogénica (Cryo-EM). De esta manera fue demostrado, como pequeñas diferencias, tales como a partir de 4 aminoácidos en los centros de interacción, los cuales pueden modificar drásticamente la fuerza en enlaces no-covalentes con una consecuente diferenciación en el Bio-reconocimiento (**Figura 2**).⁵



Figur2. Estructuras de la Glicoproteína del SARS-CoV-2 determinadas mediante Cryo-EM: a) denominación como cerrada de los trómeros señalados, b y c) vistas ortogonales lateral, y superior respectivamente, d) estructura abierta, e y f) vistas laterales de los trómeros señalados. Los glicanos fueron omitidos para una mayor claridad. Re-impreso con permisos de D. Veessler et al. (cite 5),Cell, Elsevier 2020.

2. El factor genómico y estrategias a aplicar para evitar el problema

El factor genómico en esta clase de Bioestructuras debido a la amplia variabilidad genómica observada en el SARS CoV-2 originalmente observada en la provincia de Guandong, en China.⁶ En la mencionada región se realizó un estudio genómico el cual mostro una amplia multiplicidad genética de este Virus, con el cual se llegó a detectar 53 genomas en diferentes individuos infectados en la región de Guangdong. Para la realización de este trabajo de Investigación se aplicaron técnicas de secuenciamiento de Metagenómica y métodos de amplificación modificados de PCR (*del Inglés "tilingampliconmethods"*). De esta manera se llegó a estudiar esta gran variedad genética que permitió posteriormente estudiar los diferentes tipos de interacciones involucradas en base a sus diferencias estructurales. Sin embargo, es muy importante destacar que el control de la dispersión del Virus se logró con el control del acceso a los lugares infectadosmientras fue desarrollado el correspondiente tratamiento. Es así, que durante ese periodo la variabilidad genética se logró controlar en la

región mediante restricciones de viajes en la región. De igual manera, se realizaron controles para restringir el desplazamiento de potenciales vectores que podrían esparcir estas Bioestructuras.

Además, fue mostrada una alta importancia de la capacidad de análisis a nivel genómico para demostrar la importancia de dicho factor y sus consecuentes implicaciones Biológicas.⁷ En este sentido, así como fue mencionado que para el diseño de nuevas estructuras químicas para su detección y tratamiento se debe conocer su estructura tridimensional con resolución a nivel molecular, de igual manera estas variables deben ser contempladas para la aplicación de anticuerpos. A este nivel, la arquitectura del anticuerpo posee una gran impacto en la interacción con Bioestructuras de reducidas dimensiones del Orden de los 100 nm.⁸

Además de la variabilidad estructural de las Bioestructuras implicadas, se debe contemplar diferencias genéticas de los individuos los cuales están asociadas a variables respuestas inmunológicas. Estas variaciones pueden afectar en gran medida desde la detección hasta su tratamiento al igual que su transmisión.⁹

3. Biodetección del SARS CoV-2 y nuevos avances desde la Nano-Biotecnología

Variadas estrategias pueden ser utilizadas en base al control de la Nanoescala y sus propiedades. La detección de Virus considerados como Bioestructuras con carga de información genética pueden ser detectados mediante diferentes tecnologías de secuenciamiento tales como la nocida PCR (*del Inglés PolymeraseChainReaction*)¹⁰ y técnicas relacionadas en base a modificaciones del método enzimático de PCR.¹¹ Estas técnicas pueden sin problemas contemplar las variaciones genéticas con gran precisión y exactitud.¹² Sin embargo, existen otras técnicas las cuales conociendo fehacientemente la secuencia a identificar. Es así, que en la actualidad el ADN como estructura biológica es ampliamente utilizada para el desarrollo de nuevas Nanotecnologías para diferentes aplicaciones. En este sentido, se encuentran muchos desarrollos para el diseño de Nanoplatasformas funcionales para detección y diagnostico (*del Inglés Lab. onparticles*).^{13,14}

En este tipo de Nanoparticulas se pueden modificar su superficies dependiendo de sus necesidades de manera de conferirle funcionalidad. Y en este punto, es importante destacar la importancia de su Nanoarquitectura con exactitud a nivel molecular dependiendo de la Bioestructura a detectar. En

particular, para el seguimiento de Virus los cuales están relacionados con variables dimensiones en el intervalo de dimensiones en la Nanoescala es de gran importancia su control en los Nanomateriales desarrollados. De esta manera, en la actualidad se encuentran muchos desarrollos de Nanoplateformas Ópticamente activas las cuales pueden ser incorporadas como Nano-herramientas en variables arreglos Ópticos. Estos nuevos sistemas instrumentales permiten la fabricación de instrumentación portable y de reducidas dimensiones. En esta área, se puede mencionar como ejemplo una reciente publicación de Nanopartículas modificadas con Polidopamina para la captura y detección del Corona Virus mediante una estrategia sinérgica de Diagnóstico por imágenes Fotoacústica y terapia Fototérmica.¹⁵ Al igual que el aporte de estructuras orgánicas, tal como los puntos cuánticos de Carbono modificados para la detección del Corona Virus.¹⁶

Además, se debe destacar las potenciales futuras perspectivas relacionadas con el desarrollo de materiales para la fabricación de: i) canales de longitudes de onda de sílica (*del Inglés, "Waveguides"*)¹⁷ ii) superficies sensibles a la técnica de dispersión Óptica de luz lateral (WOLS *del Inglés Wave Optical Light Scattering*)¹⁸ y iii) Microfluídica hacia iv) Nanofluídica en la búsqueda de confinar Bioestructuras individuales.¹⁹ Esta mención, es simplemente para contemplar diferentes estrategias para la mejora de los tiempos de análisis y versatilidad en las Multifuncionalidades sinérgicas que pueden ser incorporadas. De similar manera y en el mismo sentido de mencionar posibles estrategias adicionales, se puede contemplar la liberación controlada de Luz no clásica de variable longitudes de ondas aplicado a tratamiento Fototérmicos.^{20,21}

Luego, estos desarrollos pueden ser incorporados como parte de nuevos desarrollos de Instrumentos, y dispositivos funcionales; al igual que en Instrumentos ya desarrollados. Esta incorporación puede ser parte de una mejora, o adición de una funcionalidad suplementaria. En este sentido, se pueden mencionar arreglos ópticos previamente desarrollados e incorporados en el mercado tal como Espectroscopia Raman Superficial Aumentada (*SERS, del Inglés Surface Enhanced Raman Spectroscopy*). La técnica SERS ha mostrado una alta sensibilidad que permitió desarrollos al nivel de la detección de Moléculas Individuales (*SMD, del Inglés Single Molecule Detection*)²² y su aplicación a la detección de moléculas de ADN²³. En esta área de Investigación y desarrollo, recientemente se puede citar una reciente publicación sobre Termo-Plasmónica para la detección del SARS CoV-2 basada en SERS (**Figura 3**).²⁴ En esta publicación fue descrito el trabajo de desarrollo para la combinación de propiedades Térmicas de origen Plasmónico con la Resonancia Superficial Incrementada Plasmónica (*LSPR, del Inglés Localized Surface Plasmon Resonance*). Así, el tratamiento de PPT fue generado luego de la detección de material genético sobre Nanoplateformas modificadas con hebras complementarias. De esta manera se obtuvieron altas sensibilidades para detección del SARS CoV-2 en base a la hibridación de las correspondiente

doble hebras de ADN sobre superficies Plasmónicas estimuladas con excitación Laser. Los valores de Límites de detección determinados estuvieron por debajo de los 0.22 pM.

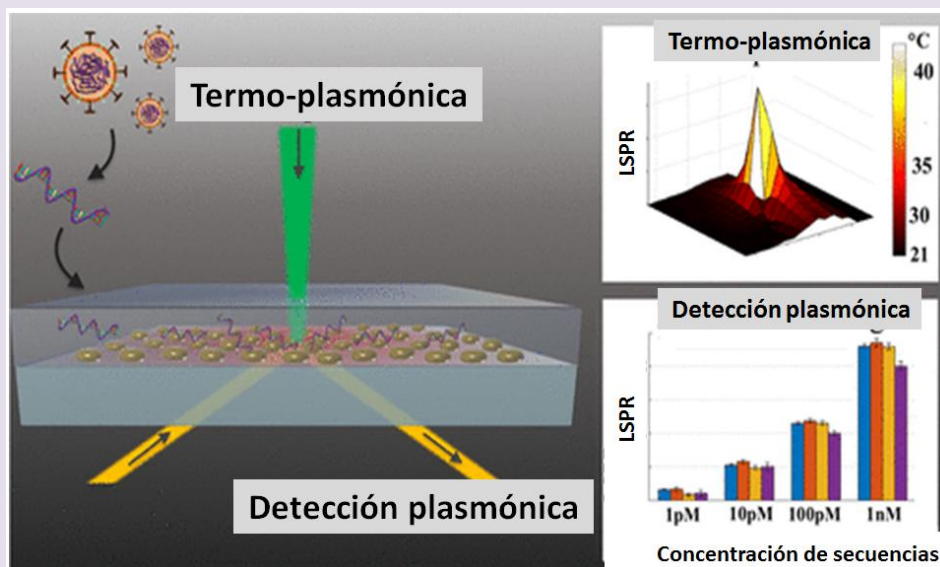


Figure 3. Esquema del diseño de detección en base a propiedades Termo-Plasmónicas mediante SERS. Re-impreso con permisos de J. Wang et al. (cite 24), ACS NANO, ACS 2020.

Igualmente, bajos Límites de detección pueden ser obtenidos mediante el desarrollo de Nanoplateformas Ópticamente activas con la generación de diagnóstico por Nanoimágenes en sistemas de flujo. Es así, que mediante el apropiado diseño de la estrategia estímulo-respuesta se obtuvo valores tan bajos como femto-M con cadenas de longitud similar a las requeridas para la detección del Corona Virus.²⁵ En este diseño fue combinada la Transferencia de Energía de Fluorescencia Resonante (**FRET**, del Inglés *Fluorescence Resonance Energy Transfer*) y la Fluorescencia Aumentada por el Metal (**MEF**, del Inglés *Metal Enhanced Fluorescence*)²⁶. El mencionado método de detección de ADN fue validado en muestras reales de sangre para el genotipo de la región genómica determinante del género sexual humano (SRY)²⁷. Así, mediante un nuevo sistema óptico acoplado a la mencionada Nanoplateforma Ópticamente activa, solamente en presencia de la hebra de ADN complementaria se obtuvieron incrementos de la emisión fluorescente a partir del análisis de eventos de detección a un nivel de Moléculas individuales (**SMD** del Inglés, *Single Molecule Detection*) (**Figura 4**).²⁸ En este sentido igualmente es importante destacar el diseño de Instrumentación miniaturizada o de reducidas dimensiones portable para la realización de medidas en el medioambiente exterior. Así, se

puede mencionar una reciente patente del Grupo de D. Boudreau et al. relacionado con dispositivos en fluídica.²⁹

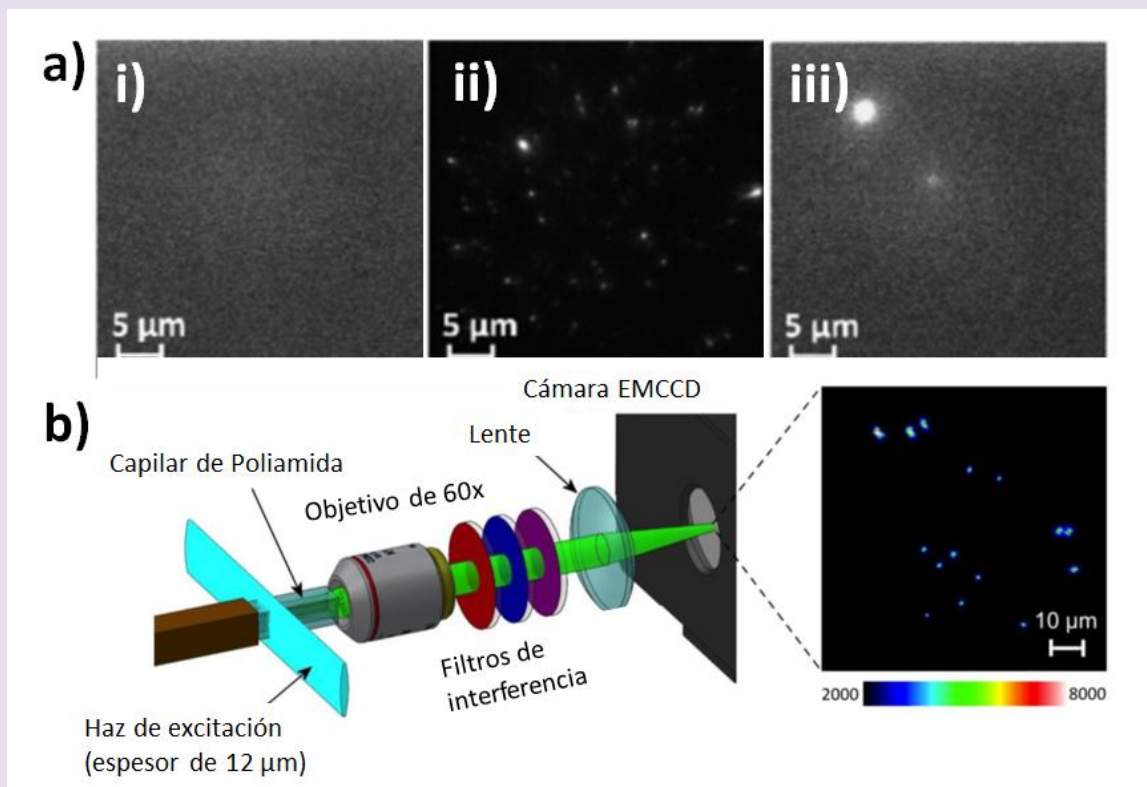


Figura 4. a) Nanoimágenes tomadas a partir de videos grabados en el sistema en Flujo diseñado. (i) y (ii) detección del Nano-Biosensor en ausencia y presencia del polímero fluorescente transductor de la señal de detección; y (iii) en presencia de la hebra complementaria mediante la detección de los fenómenos MEF-FRET, b) Esquema del diseño del Sistema Óptico utilizado. Imagen incorporada: resultado representativo del fenómeno de detección del ADNRe-impresso con permisos de D. Boudreau et al. (cita 28) Analytical Methods RSC 2020.

Por lo tanto, el desarrollo en búsqueda de la innovación, y en combinación en base a la unión de diferentes propiedades, componentes de sistemas complejos, tales como sistemas Nanofónicos pueden proveer nuevas oportunidades para la obtención de nuevo conocimiento desde la Investigación básica hacia aplicaciones. En este sentido el diseño de nuevas Nanoplataformas Multifuncionales fotónicas pueden generar nuevas vías alternativas de detección acoplados a otras respuestas según se requiera, tal como desde el inicio del tratamiento acompañado con la administración de un fármaco con un seguimiento en tiempo real, en vivo, y en el mismo lugar en donde ocurrió la

detección. Así, funcionalidades que pueden mencionarse tales como liberación de Luz no-clásica³⁰, drogas, Biomoléculas³¹, Bioestructuras como por ejemplo antígenos³², genes^{33, 34} y tratamientos Fototérmicos^{35,36}.

Además, se puede contemplar interacciones tales como las involucradas en la proteína característica del SARS CoV-2 con los receptores celulares hacia la internalización con la consecuente proliferación del Virus, para el desarrollo de tratamientos combinados.³⁷ Así, por ejemplo se puede mencionar los diferentes ambientes químicos en las respectivas interacciones, y variable composiciones de aminoácidos posibles en la proteína a detectar. En las mencionadas, las mutaciones pueden hacer variar diferencias en las diferentes regiones y dominios, tales como zonas hidrofóbicas alifáticas, núcleos aromáticos, tioles, sulfuros, grupos carboxílicos, hidroxilos, acompañados con diferentes propiedades hidrofílicas. De igual manera, luego de la internalización las posteriores interacciones hasta la replicación del RNA (**Figura 5**).

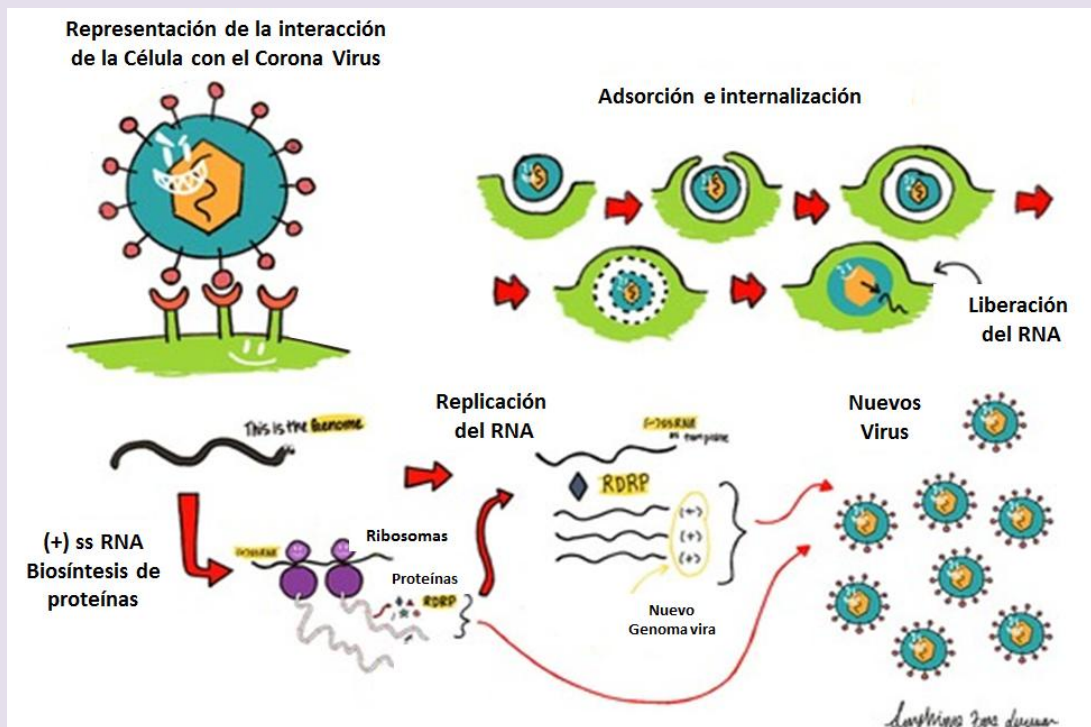


Figura 5. Ciclo de vida del Corona Virus mediante su entrada a la célula receptora. La hebra (+) de ARN es liberada luego de la entrada, en donde se inicia la protección del Virus y replicación del su ARN. Re-impreso con permisos de R. Liu et al. (cita 37), *ChemBioChem*, *Chem. Europe* 2020.

A través de las diferentes etapas de acción del Virus, pueden ser utilizadas como estrategias para el desarrollo de nuevas Biotecnologías. En este contexto, se debe destacar la importancia del diseño y fabricación de nuevas vacunas.³⁸ Finalmente, se puede mencionar la importancia del análisis de

especialistas en esta temática relacionada con la dispersión de enfermedades a escala global tal como de las Naciones Unidas (UN)³⁹basadas en previas experiencias⁴⁰. En este contexto, se remarca la importancia de nuevos tratamientos⁴¹mediante la combinación de prevención y aplicación de diferentes tratamientos en situaciones Pandémicas.⁴²Igualmente, se debe mencionar la implicación de las nuevas tecnologías en los diferentes niveles de análisis para dar soluciones a la actual situación de emergencia social sanitaria, en donde se pueden llegar a recurrir a variados desarrollos tecnológicos, tales como desde la Ciencia de la Robótica con aplicaciones en la Macro-, Micro-, y hasta aun Nano-escala⁴³dependiendo de la situación y particulares necesidades⁴⁴.

4. Conclusiones

En esta comunicación se ha mostrado y discutido la importancia e impacto de las interacciones no-covalentes para la detección del SARS CoV-2 y para el desarrollo de nuevos tratamientos. Se destacó la importancia e implicación de la variabilidad genética que puede afectar en gran medida las interacciones de las células receptoras hasta el desarrollo de la enfermedad.

En ese contexto, se discutieron nuevos diseños y desarrollos para la detección del SARS CoV-2 basada en el diseño de nuevas Nanoplataformas de Detección y Diagnostico. En mencionados diseños, las interacciones no-covalentes acopladas a diferentes propiedades físicas permitieron la detección y captura del Corona Virus. Así, interacciones entre anticuerpos y antígenos fueron discutidas, y contempladas posibles variaciones explicadas por sus diferentes estructuras químicas e interacciones. Además, se abordó el problema de la variabilidad genética en la propagación de esta enfermedad mediante la mención de la utilización de técnicas conocidas como PCR, y modificadas, al igual que nuevas metodologías con la incorporación de Biosensores y Nanoplataformas con respuestas inteligentes. De esta manera fue introducida la discusión de desarrollos en Biotecnología basados en Nanofotónica y Biofotónica, de donde sistemas de detección mejorados en combinación a la aplicación del correspondiente tratamiento.

Agradecimientos

En esta sección se agradece especialmente a todas las Subvenciones otorgadas para el desarrollo de Actividades de Investigación en las diferentes áreas involucradas discutidas en este artículo. Así, es importante mencionar a CONICET, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (National Research Council of Argentine), a la ANPCyT, Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica (National Agency of Scientific and Technology Promotion of Argentine); y especialmente a SECyT (Secretary of Science and Technology from the National University of Córdoba, UNC, Argentina) por el otorgamiento de la Subvención para jóvenes Investigadores al autor A. G. B. del INFIQC, FCQ, UNC, Argentina.

Además, se agradece al Profesor Denis Boudreau del “Département de chimie y Centre d’optique, photonique et laser (COPL)”, Québec, Canada, por su contribución y trabajo en colaboración en progreso; al igual que por su apoyo en demandas de subvenciones relacionadas en curso. De igual manera, se agradece a la Profesora Valeria Ame del “Centro de Investigaciones en Bioquímica Clínica e Inmunología (CIBICI), Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Ciencias, Químicas, UNC”, Argentina, por su colaboración en proyectos relacionados.

Por último se agradece al Profesor Ahmed E. Shalan perteneciente al “BCMaterials, Basque Center for Materials, Applications and Nanostructures, igualmente asociado a Central Metallurgical Research and Development Institute (CMRDI)”, Egipto; por su participación en este artículo. Y en especial a su estudiante Esraa S. A. Serea por el diseño del Resumen gráfico.

Literatura

- ¹ T. F. Rogers, F. Zhao, D. Huang, N. Beutler, A. Burns, W.-ting He, O. Limbo, C. Smith, G. Song, J. Woehl, L. Yang, R. K. Abbott, S. Callaghan, E. Garcia, J. Hurtado, M. Parren, L. Peng, S. Ramirez, J. Ricketts, M. J. Ricciardi, S. A. Rawlings, N. C. Wu, M. Yuan, D. M. Smith, D. Nemazee, J. R. Teijaro, J. E. Voss, I. A. Wilson, R. Andrabi, B. Briney, E. Landais, D. Sok, J. G. Jardine, D. R. Burton, Isolation of potent SARS-CoV-2 neutralizing antibodies and protection from disease in a small animal model, *Science*, 10.1126/science.abc7520 (2020) 1-13
- ² A. Baum, B. O. Fulton, E. Wloga, R. Copin, K. E. Pascal, V. Russo, S. Giordano, K. Lanza, N. Negron, M. Ni, Y. Wei, G. S. Atwal, A. J. Murphy, N. Stahl, G. D. Yancopoulos, C. A. Kyratsous, Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies, *Science*, 10.1126/science.abd0831 (2020) 1-8.
- ³ A. Z. Wec, D. Wrapp, A. S. Herbert, D. P. Maurer, D. Haslwanter, M. Sakharkar, R. K. Jangra, M. E. Dieterle, A. Lilov, D. Huang, L. V. Tse, N. V. Johnson, C.-Lin Hsieh, N. Wang, J. H. Nett, E. Champney, I. Burnina, M. Brown, S. Lin, M. Sinclair, C. Johnson, S. Pudi, R. Bortz, A. S. Wirchnianski, E. Laudermitch, C. Florez, J. M. Fels, C. M. O'Brien, B. S. Graham, D. Nemazee, D. R. Burton, R. S. Baric, J. E. Voss, K. Chandran, J. M. Dye, J. S. McLellan, L. M. Walker, Broad neutralization of SARS-related viruses by human monoclonal antibodies, *Science*, 10.1126/science.abc7424 (2020) 1-12.
- ⁴ S. Maciejewski, T. J. Ruckwardt, K. M. Morabito, B. M. Foreman, K. E. Burgomaster, D. N. Gordon, R. S. Pelc, C. R. DeMaso, S.-YoulKo, B. E. Fisher, E. Sung Yang, D. Nair, K. E. Foulds, J. Paul Todd, W.-Pui Kong, V. Roy, M. Aleshnick, S. D. Speer, N. Bourne, A. D. Barrett, M. C. Nason, M. Roederer, M. R. Gaudinski, G. L. Chen, K. A. Dowd, J. E. Ledgerwood, G. Alter, J. R. Mascola, B. S. Graham, T. C. Pierson, Distinct neutralizing antibody correlates of protection among related Zika virus vaccines identify a role for antibody quality, *Science*, 368, 6496 (2020) 1-5.
- ⁵ A. C. Walls, Y.-Jun Park, M. A. Tortorici, A. Wall, A. T. McGuire, D. Velesler, Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein, *Cell*, [181, 2](#), (2020) 281-292.e6.
- ⁶ J. Lu, L. du Plessis, Z. Liu, V. Hill, M. Kang, H. Lin, J. Sun, S. François, M. U G Kraemer, N. R Faria, J. T McCrone, J. Peng, Q. Xiong, R. Yuan, L. Zeng, P. Zhou, C. Liang, L. Yi, Jun Liu, J. Xia, J. Hu, T. Liu, W. Ma, W. Li, J. Su, H. Zheng, B. Peng, S. Fang, W. Su, K. Li, R. Sun, R. Bai, X. Tang, M. Liang, J. Quick, T. Song, A. Rambaut, N. Loman, J. Raghvani, O. G Pybus, C. Ke, Genomic epidemiology of SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China, *Cell*, 181, 5 (2020) 997-1003
- ⁷ K. Kupferschmidt, Genome analyses help track coronavirus moves, *Science*, 367, 6483 (2020) 1176-1177.
- ⁸ D. Kim, J. Y. Lee, J. Sun Yang, J. W. Kim, V. Narry Kim, H. Chang, The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome, *Cell*, 181 (2020) 914-921.
- ⁹ D. Ellinghaus, T. H. Krlsen et al., The ABO blood group locus and a chromosome 3 gene cluster associate with SARS-CoV-2 respiratory failure in an Italian-Spanish genome-wide association analysis, *medRxiv* (2020) 1-23.

-
- ¹⁰ R. Liua, H. Hana, F. Liu, Z. Lv K. Wu, Y. Liu, Y. Feng, C. Zhu, Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020, *ClinicaChimicaActa*, 505 (2020) 172-175.
- ¹¹J. Fuk-Woo Chan, C. Chik-Yan Yip, K. Kai-Wang To, T. Hing-Cheung Tang, S. Cheuk-Ying Wong, K.-Hang Leung, A. Yim-Fong Fung, A. Chin-Ki Ng, Z. Zou, Hoi-Wah Tsoi, G. Kwan-Yue Choi, A. Raymond Tam, V. Chi-Chung Cheng, K.-Hung Chan, O. Tak-Yin Tsang, K.-Yung Yuen, Improved Molecular Diagnosis of COVID-19 by the Novel, Highly Sensitive and Specific COVID-19-RdRp/Hel Real-Time Reverse Transcription-PCR Assay Validated *In Vitro* and with Clinical Specimens, *J. of Clinical Biology* (2020) 1-10.
- ¹² M. J. van Gils et al., Potent neutralizing antibodies from COVID-19 patients define multiple targets of vulnerability, *Science* 10.1126/science.abc5902 (2020) 1-14.
- ¹³ A. Burns, H. Ow, U. Wiesner, Fluorescent core-shell silica nanoparticles: towards “Lab on a Particle” architectures for nanobiotechnology, *Chem. Soc. Rev.*, 35 (2006) 1028-1042.
- ¹⁴ C. Salinas, G. Bracamonte, Design of Advanced Smart Ultraluminous Multifunctional Nanoplatfoms for Biophotonics and Nanomedicine applications, *Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research*, 1, 1 (2018) 1-8.
- ¹⁵ R. Zhong, R. Wang, X. Hou, L. Song, Y. Zhang, Polydopamine doped virus like structured nanoparticles for photoacoustic imaging guided synergistic chemo-/ Photothermal therapy, *RSC Adv.*, 10, 18016 (2020) 18016 –18024.
- ¹⁶A. Loczechin, K. Séron, A. Barras, E. Giovanelli, S. Belouzard, Y.-Ting Chen, N. Metzler-Nolte, R. Boukherroub, J. Dubuisson, S. Szunerits, Functional Carbon Quantum Dots as Medical Countermeasures to Human Coronavirus, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11 (2019) 42964–42974.
- ¹⁷A. Grégoire, D. Boudreau (2017) Chapter 28: Metal-Enhanced fluorescence in plasmonic waveguides, *springer science business media dordrecht B. Di Bartolo et al. (eds.), Nano-Optics: Principles Enabling Basic Research and Applications, NATO Science for Peace and Security Series B: Physics and Biophysics. DOI 10.1007/978-94-024-0850-8_28*
- ¹⁸ H. Yu, C. M. Eggleston, J. Chen, W. Wang, Q. Dai, et al., Optical waveguide lightmode spectroscopy (owls) as a sensor for thin film and quantum dot corrosion, *Sensors*, 12 (. (2012) 17330-17342.
- ¹⁹C. Salinas, A. G. Bracamonte, From Microfluidics to Nanofluidics and signal Waveguiding for Nanophotonics, Biophotonics resolution and Drug Delivery, *Frontiers in Drug, Chemistry and Clinical Research*, 2 (2019) 1-6.
- ²⁰ S. Dufour, Y. De Koninck, Optrodes for combined optogenetics and electrophysiology in live animals. *Neurophotonics* 2 (2015) 1-14.
- ²¹C. Salinas, M. Valeria Ame, A. G. Bracamonte, Synthetic non-classical luminescence generation by Enhanced Silica Nanophotonics based on Nano-Bio-FRET, *RSC Advances*, 10 (2020) 20620 – 20637.

-
- ²² Y. Yu, T.-Hui Xiao, Y. Wu, W. Li, Q.-Guang Zeng, L. Long, Z.-Yuan Li, Roadmap for single-molecule surface-enhanced Raman spectroscopy, *Advanced Photonics*, 2, 1, 014002 (2020) 1-20.
- ²³ E. Pyrak, J. Krajczewski, A. Kowalik, A. Kudelski, A. Jaworska, Surface Enhanced Raman Spectroscopy for DNA Biosensors-How Far Are We?, *Molecules*, 24, 4423 (2020) 1-31.
- ²⁴ G. Qiu, Z. Gai, Y. Tao, J. Schmitt, G. A. Kullak-Ublick, J. Wang, Dual-Functional Plasmonic Photothermal Biosensors for Highly Accurate Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection, *ACS NANO*, 14, 5 (2020) 5268–5277.
- ²⁵ D. Brouard; M. Lessard Viger; A. G. Bracamonte; D. Boudreau, Label-free biosensing based on multilayer fluorescent nanocomposites and a cationic polymeric transducer, *ACS Nano*, 5 (2011) 1888-1896.
- ²⁶ D. Brouard, O. Ratelle, A. G. Bracamonte, M. St-Louis, D. Boudreau, Direct molecular detection of SRY gene from unamplified genomic DNA by metal-enhanced fluorescence and FRET, *Analytical Methods*, 5 (2013) 6896-6899.
- ²⁷ D. Brouard, O. Ratelle, J. Perreault, D. Boudreau, St.-Louis, PCR free blood group genotyping using a nanobiosensor, *VoxSanguinis*, 108, 2 (2014) 1-9.
- ²⁸ Supporting Information. D. Brouard, O. Ratelle, A. G. Bracamonte, M. St-Louis, D. Boudreau, *Analytical Methods*, 5 (2013) 6896 - 6899.
- ²⁹ D. Boudreau et al., Patterned Capillary Device and Process for Fabricating Thereof, US 62/002,522, United States Patent Application Publication, Pub. No. US 10,094,762 B2 (2018) 1-22.
- ³⁰ S. Yazdi, J.R. Daniel, N. Large, G. C. Schatz, D. Boudreau, E. Ringe, Reversible Shape and Plasmon Tuning in Hollow AgAu Nanorods, *Nano Lett.*, 16 (2016) 6939–6945.
- ³¹ P. Ghosh, G. Han, M. De, C. Kyu Kim, V. M. Rotello, Gold nanoparticles in delivery applications, *Advanced Drug Delivery Reviews*, 60 (2008) 1307–1315.
- ³² Xiaoyu Hong¹, Xiaofang Zhong¹, Guangsheng Du¹, Yingying Hou¹, Yunting Zhang¹, Zhirong Zhang¹, Tao Gong¹, Ling Zhang^{2*}, Xun Sun, The pore size of mesoporous silica nanoparticles regulates their antigen delivery efficiency, *Sci. Adv.*; 6 : eaaz4462 (2020) 1-14.
- ³³ T. J. Thomas, H.-Ali Tajmir-Riahi, C. K. S. Pillai, Biodegradable Polymers for Gene Delivery, *Molecules*, 24, 3744 (2019) 1-24.
- ³⁴ S. Huo, N. Gong, Y. Jiang, F. Chen, H. Guo, Y. Gan, Z. Wang, A. Herrmann, X.-Jie Liang, Gold-DNA nanosunflowers for efficient gene silencing with controllable transformation, *Sci. Adv.*, 5 : eaaw6264 (2019) 1-11.
- ³⁵ T. Zhao, L. Li, S. Li, X. Fang Jiang, C. Jiang, N. Zhou, N. Gao, Q. Hua Xu, Gold nanorod-enhanced two-photon excitation fluorescence of conjugated oligomers for two-photon imaging guided photodynamic therapy, *J. of Material Chemistry C*, 7, 46 (2019) 14693-14700.
- ³⁶ M. Mousavi, L. Tan Moriyama, C. Grecco, M. Saito Nogueira, K. Svanberg, C. Kurachi Stefan, A.-Engels, Photodynamic therapy dosimetry using multiexcitation multiemission wavelength: toward real-time prediction of treatment outcome, *J. Biomed. Opt.* 25, 6, 063812 (2020) 1-15.
-

³⁷J. S. Morse, T. Lalonde, S. Xu, W. R. Liu, [Learning from the Past: Possible Urgent Prevention and Treatment Options for Severe Acute Respiratory Infections Caused by 2019-nCoV](#), *ChemBioChem*, 21 (2020) 30-738

³⁸F. Amanat, F. Krammer, **SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report, Immunity, Cell press, 52 (2020) 583-588.**

³⁹<https://www.un.org/en>

⁴⁰ Intermedium Updated Planning Guidance on Allocating and Targeting Pandemic Influenza Vaccine during an Influenza Pandemic, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for disease Control and Prevention (2018) 1-25 (Accessible version at: <https://www.cdc.gov/flu/pandemic-resources/pdf/2018-Influenza-Guidance.pdf>).

⁴¹COVID-19 Research in Brief: December, 2019 to June, 2020, News 26 June 2020, *Nature Medicine*, (2020) 1-2.

⁴²M. S. Cohen, L. Corey, Combination prevention for COVID-19, *Science*, 368, 6491 (2020) 551.

⁴³Guo et al., A highly sensitive, self-powered triboelectric auditory sensor for social robotics and hearing aids, *Science Robotics, Sci. Robot*, 3, eaat2516 (2018) 1-9.

⁴⁴R. R. Murphy, Robots and pandemics in Science fiction, *Science Robotics*, 5, 42, eabb9590 (2020)1-4.