

Biochips, aplicaciones convencionales e innovación: Una revisión documental

Biochips, conventional applications and innovation: A documentary review

William Fernando Rodríguez Sarmiento , Juan Sebastián Vargas Vélez 

Universidad Distrital Francisco José de Caldas
Bogotá D.C, Colombia

Open Access

Recibido:

3 diciembre de 2018

Aceptado:

7 marzo de 2019

Publicado:

1 julio de 2019

Correspondencia:

wifrodriguez@correo.udistrital.edu.co
Jsvargasv@correo.udistrital.edu.co

DOI:

<https://doi.org/10.17081/invinno.7.2.3086>



© Copyright: Investigación e Innovación en Ingenierías

Resumen

Objetivo: Analizar las tendencias de la aplicación convencional de los biochips, para lo cual se realizó una revisión documental en torno a las tendencias en la creación de biochips a partir de una búsqueda y análisis de los trabajos publicados desde el año 2012 hasta el 2017 en la base de datos de la National Center for Biotechnology Information (NCBI). **Resultados:** Se encontró que las tendencias en la creación de biochips se han configurado como una innovación relativamente nueva en el campo de la Ingeniería Bioinformática aplicada en otras áreas, y en particular la medicina, para el tratamiento y diagnóstico de enfermedades como el cáncer. Asimismo, se encontró que desde la química y la genética se han desarrollado materiales para la fabricación de los biochips, haciéndolos biocompatibles para el organismo humano. **Conclusiones:** El desarrollo de nuevas tecnologías, usando biochips para la detección y monitoreo de enfermedades, permite la creación de tratamientos más efectivos y puntuales en pro de la salud y la calidad de vida. Así se evitan, además, complicaciones futuras de los pacientes, dado que su implementación sugiere una técnica menos traumática e invasiva.

Palabras claves: Biochips, optimización, algoritmo, herramientas, aplicaciones médicas, biomedicina.

Abstract

Objective: This paper aims to analyze conventional trends related to application of Biochips, for which a documentary review was carried out around the trends in the creation of biochips from a search and analysis of the works published from 2012 to 2017 in the database of the National Center for Biotechnology Information (NCBI). **Results:** As result, trends for Biochips creation have become a recent relative innovation within bioinformatics which involve other fields such as : medicine specially for cancer treatment and diagnosis. Likewise, in chemistry and genetic fields, materials for the manufacture of biochips has been developed, making them more bio-compatible for human beings. **Conclusions:** New technologies development have improved health, quality of life and help to avoid further complications for patients, taking into account that its implantation suggest a less invasive and traumatic technique.

Keywords: biochips, optimization, algorithm, tools, medical applications, biomedicine.

Como citar (IEEE): W. Rodríguez - Sarmiento., y J. Vargas -Vélez, "Biochips, aplicaciones convencionales e innovación: Una revisión documental", *Investigación e Innovación en Ingenierías*, vol. 7, n°. 2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.17081/invinno.7.2.3086>

Introducción

Los biochips son microchips implantados, que pueden ser usados en la biología y permiten a los investigadores diagnosticar diversas enfermedades o detectar agentes de bioterrorismo. Contienen millones de elementos sensoricos individuales, definidos como biosensores, los cuales pueden decodificar genes en pocos segundos, e incorporar material biológico y orgánico por medio de un chip de ADN (gen), un chip de proteína o un chip biosensor.

Los biochips utilizan el sistema de procesamiento de identificación por radiofrecuencia, haciendo uso de señales de radio de baja frecuencia para lograr la comunicación entre el transpondedor y el lector, siendo estos los principales componentes de un biochip. En su funcionamiento, el transpondedor envía una pequeña cantidad de carga eléctrica para la activación del sistema, en tanto que el lector escanea los datos que recibe del biochip, como su número de identificación. Este último es amplificado y digitalizado, mostrando su lectura en una LCD [1].

Existen diversas aplicaciones y optimizaciones que buscan sacar el máximo provecho a las ventajas y características físicas y programables a este dispositivo. En primera instancia, por ejemplo, se destaca el desarrollo de un método para reducir el tiempo en la identificación de infecciones bacterianas del torrente sanguíneo, usando una micro-matriz de anticuerpos acoplada a un generador de imágenes de resonancia superficial, que demuestra la viabilidad del proyecto en muestras humanas [2].

Como aplicación reciente de la temática se expone el éxito en la detección de biomarcadores y antígenos al monitorear los niveles de estos biomarcadores del cáncer de manera continua, apoyando a los médicos en la comprensión de la progresión del cáncer y en la toma de decisiones en cuanto a su tratamiento. El dispositivo incluye microcanales para detectar el flujo de muestra de sangre sin necesidad de dispositivos externos, así como un mecanismo de detección de capacitancia con electrodos en la superficie de los microcanales para detectar la formación del complejo antígeno (Ag) antígeno de cáncer (Ab) [3].

Se dispone también de biochips para la detección de bajas concentraciones de metalo-proteinasa (MMP9) relacionada con la enfermedad del ojo seco. Para esto último se usan diferentes diseños de transductores con una superficie de detección óptima y una respuesta adecuada de curva de detección de reconocimiento. Este biochip fue evaluado en lágrimas artificiales con concentraciones conocidas de MMP9 y, posteriormente, en dos muestras reales de pacientes, demostrando su efectividad [4].

Revisión documental

Campo biomédico

Los biochip son la tecnología más avanzada en el campo biomédico, donde ayudan a identificar los analitos biológicos requeridos, como el ADN, toxinas y proteínas. En este caso se implementa la arquitectura Farrar para la alineación de secuencias biológicas con el fin de lograr un alto rendimiento. Este algoritmo evidencia el mayor rendimiento a medida que aumenta la variación de la secuencia corta. La variación de aceleración indica que alcanza una variación lineal de hasta 16 núcleos de procesamiento, y que cuando hay un mayor aumento en el núcleo de procesamiento conduce a un comportamiento sub-lineal gradual en el logro de la velocidad, mientras que la estructura SIMD y multi-núcleo logra la aceleración en valores (los más altos posibles) con 32 núcleos [5].

Puede incluso valerse de sistemas de ensayo simple, precisos y con características multi-analíticas para el diagnóstico temprano del cáncer de próstata por medio de tres tipos de biochips basados en vidrio sin etiquetas e integrados en un dispositivo microfluídico, que permite la detección simultánea de un antígeno prostático y las células tumorales circulantes. El uso efectivo de este sistema presenta un amplio rango de trabajo, alta especificidad, alta velocidad, estabilidad y bajo costo de detección [6]. Encontramos también diseños de biochips fotónicos, capaces de detectar los niveles de glucosa en la orina. Esta tecnología permite un análisis espectral preciso de la muestra de orina, disminuyendo la contaminación transmitida por el aire a que se exponen los procesos tradicionales. Finalmente, este sistema proporciona un método de detección no invasivo, rentable y altamente preciso en la identificación de "Glicosuria", "Diabetes mellitus" o enfermedades relacionadas con el mal funcionamiento del hígado y los riñones [7].

Es pertinente abordar el término de DMFB, haciendo referencia a los Biochips Digitales Micro-fluídicos, como auge en este campo de la ciencia, que pueden detectar la concentración y el volumen de productos intermedios mediante sensores, evitando el desperdicio de reactivos. En este sentido, el primer algoritmo de co-ubicación de módulo y sensor considera la confiabilidad de los electrodos y la evitación de contaminación de los sensores, minimizando el tiempo de finalización del bioensayo. Se adopta, además, la estimación de la propagación de errores para insertar puntos de control de manera efectiva. Al respecto, se propone un método denominado 3D-DDMS (Manufactura directa digital 3D, simultánea) para colocar las operaciones y sensores reconfigurables simultáneamente [8]. Existe también un método para el monitoreo de cambios en las cantidades de oxígeno disuelto (DO) en solución acuosa por medio de electrodos

amperimétricos y el biochip G, el cuál mide temperatura, pH e impedancia (contaminación del medio). Todo esto en combinación con el bio-transductor viviente *Algae Chlorella vulgaris*, el cual es altamente sensible y aporta de igual manera medición de parámetros en la contaminación del agua. Esta producción de oxígeno por la fotosíntesis del bio-transductor se detecta con luz artificial simulada, mostrando reducción en DO cuando no se activa esta luz [9].

Es claro, por otra parte, que en el desarrollo de diversas aplicaciones e investigaciones sobre los biochips surgen desafíos y oportunidades, como por ejemplo la crio-preservación en biochips, que ilustra estrategias que podrían emplearse para mantener los productos biológicos en el chip, al alargar la vida de los biochips mediante tecnologías de vitrificación a bajas temperaturas sin hielo [10].

Retomando el tema de los ácidos nucleicos, se enuncia la purificación del ADN en biochips y la identificación de la secuencia en menos tiempo. La recuperación de errores evita la pérdida de muestras de ADN valiosas debido al funcionamiento del dispositivo. Los biochips han optimizado el calentador auto-adaptativo y la purificación. En este caso, se ha demostrado la cuantificación del ADN, al reducirse la cantidad de área del chip y aumentar la reconfigurabilidad del mismo [11]. Los biochips son capaces de atrapar glóbulos blancos individuales por medio de series de micro-orificios diseñados con precisión, que confinan las células individuales en un espacio estrecho y tridimensional, y las inmovilizan mecánicamente. Todo ello tiene una eficiencia superior al 87% y puede atrapar eficazmente hasta 7500 células para estudios detallados en el laboratorio [12].

Procesos programables

Es frecuente aludir a los biochips bajo el nombre de Bioquímica programable automatizada y miniaturizada. Aquí se enfoca en las operaciones programables para síntesis en Digital Micro Fluidic Biochips (DMFB), realizando las operaciones directamente en este dispositivo y colocando, en concreto, nodos programables en una cola de prioridad denominada nodo de entrada. Cuando un recurso está disponible, el nodo de mayor prioridad se elimina de la cola, actualizando así la cola de prioridad. De esta manera se aplica la programación de listas dirigidas a la fuerza, que consiste en la programación de listas con función de prioridad basada en programación dirigida a la fuerza a partir de la síntesis de alto nivel de circuitos digitales [13]. Así es como se desarrolla un biochip de proteína multiplex de alto rendimiento para detectar biomarcadores del líquido cefalorraquídeo presentes en la enfermedad del Alzheimer, innovador biochip que permite, justamente, la identificación de pacientes con Alzheimer con una precisión del 92% en un solo paso analítico [14].

Entre otras innovaciones se destaca el micro-mecanizado láser ultrarrápido de materiales transparentes para la fabricación de biochips funcionales. En este caso, las configuraciones miniaturizadas creadas dentro del vidrio permiten el uso de pequeñas cantidades de reactivos para pruebas biológicas. Debido a la flexibilidad de adaptar geometrías 3D, los componentes funcionales se pueden fabricar en dispositivos micro-fluídicos para ensayos biológicos específicos. El vidrio es un material adecuado para la plataforma de biochips debido a la transparencia, robustez, fácil manipulación y alta portabilidad, mientras que las estructuras poliméricas proporcionan las características submicrométricas y la elasticidad necesarias para aplicaciones biomédicas específicas [15].

Se diseñó un biochip altamente confiable para la determinación de especies de micro-bacterias en un lapso corto de 6 horas. Para comprobar su eficiencia, se realizaron pruebas en cultivos aislados micro-bacterianos tuberculosos y no tuberculosos, así como en bacterias y muestras de esputo comparándolas con secuencias de ADN, y se obtuvieron concordancias del 100% [16]. También se ha desarrollado una plataforma capaz de aislar las células tumorales circulantes (CTC) capturadas en el nivel de una sola célula del biochip. Éste podría adaptarse a la caracterización genotípica de las células individuales usando la amplificación del genoma completo; herramienta aplicable a la genómica y transcriptómica [17].

Dermatológicamente, se desarrolla un método para la detección de anticuerpos presentes en una enfermedad de la piel denominada Penfigoide Bulloso, que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos circulantes que reconocen proteínas específicas de la epidermis. Este método utiliza la tecnología de los biochips a partir de una proteína recombinante y sus resultados pueden ser utilizados para identificar a los pacientes con esta enfermedad de la piel [18].

Algoritmo

Se ha propuesto una técnica de prueba para biochip de microfluidos con el objetivo de minimizar el tiempo de prueba. El análisis de bioensayos simultáneos y múltiples presenta una complejidad operativa al respecto. En biochips complejos, pueden surgir, por otra parte, varios tipos de defectos de fabricación y de defectos físicos que pueden conducir, a su vez, a una falla permanente o temporal de los biochips. Con el algoritmo “Droplet routing” aplicado al dispositivo, se prueba entonces todo el biochip usando menor tiempo [19]. Con relación a nucleicos, se ha desarrollado, por último, un biochip conformado por un aptámero de ARN para la captura de células tumorales y la detección de resistencia a células individuales [20].

Fabricación

Existen propuestas de nuevas tecnologías de microfabricación para producir moldes de inyección de metal microprocesados usados en la obtención de biochips con canales micro fluidicos. En este sentido, se realizaron pruebas que determinaron una alta calidad en la fabricación usando procesos de micro fresado para la estructura del molde y un chorro de polvo para quitar las rebabas causadas por el mecanizado [21]. Esto se aplica en desarrollos como conjunto de biosensores de ADN CMOS completamente integrado para clínicas, capaces de reaccionar en cadena ante la polimerasa multiplex (PCR) en una cámara de reacción; para esto se usa termociclado en el chip, detección de hibridación de amplicon-sonda en tiempo real y análisis de curva de fusión en fase sólida [22].

Procesos químicos

En este campo se enuncian alternativas diferentes, como el funcionamiento de superficies de nanorod de oro a través de enlaces covalentes, que reduce problemas en los métodos convencionales, ya que implican la modificación de nano-partículas en varios pasos para reemplazar la bicapa del tensioactivo. Este novedoso proceso permite así la fácil funcionalización del ensamble de nanorod de oro al sustrato de vidrio para las construcciones de biochips específicos [23].

Computación

El desarrollo de un algoritmo de detección de fallas implementado en lenguaje C en un chip Intel en la plataforma Linux, es lo que cabe destacar ahora. En simulación, el estándar in-vitro, proteína y algunos puntos de referencia de pruebas se han utilizado junto con algunos puntos de referencia de la vida real, como el análisis de proteínas, sacarosa y PCR. La precisión del algoritmo se establece por medio de la relación entre el número de fallas detectadas y el número total de fallas presentes [24].

Existen, además, propuestas de biochips a base de hidrogeles hemisféricos que contienen proteínas y oligosacáridos inmovilizados, los cuales permiten la detección temprana de anticuerpos presentes en el cáncer colo-rectal. Este tipo de biochip, denominado glycochip, reconoce anticuerpos contra glicanos asociados a tumores en sueros de pacientes [25].

Estadística

Se diseñó un biochip combinado con un cálculo estadístico para realizar una detección cuantitativa absoluta de las moléculas de ácido nucleico. Este se basa en el algoritmo para calcular la probabilidad de distribución de moléculas completamente aleatorias en soluciones de pequeño volumen y permite que el biochip realice una detección cuantitativa absoluta para las moléculas de ácido nucleico [26].

Más concretamente, se ha desarrollado un biochip microfluídico híbrido de polímero y papel para el diagnóstico de meningitis [27]. Como optimización también se implementa un algoritmo que considera simultáneamente el enrutamiento y la generación de restricciones por pin. El enfoque del estudio muestra que es posible reducir en forma significativa el número de pin de control en un biochip de referencias cruzadas con un efecto mínimo en el tiempo de enrutamiento [28].

Tendencias y proyección

Se han realizado investigaciones sobre la aplicación de un nuevo tipo de encapsulación por medio de un marco orgánico de metal para el recubrimiento de biochips. Este tipo de encapsulamiento permitiría evitar la rápida degradación que se presenta con los materiales comúnmente usados como sacarosa o fibroina de seda. Los resultados muestran que el recubrimiento supera los otros revestimientos bajo varias condiciones adversas como temperatura a 80°C, y también presentan una estabilidad en ambientes húmedos. Los autores consideran que este estudio ampliará la forma de preservar diferentes tipos de reactivos en chips y biosensores [29]. Se presentan algunas técnicas de diseño asistido por computador (CAD) como son: Difusión de Direccionamiento-Electrodo, Pin-Count y técnicas de enrutamiento para el diseño de biochips. Por medio de estas técnicas se genera más intereses de investigación en el desarrollo de herramientas CAD para biochip, que se espera allanen el camino para el despliegue y uso de biochips en el mercado emergente [30].

Con toda la información expuesta, podríamos complementar el concepto de biochip, definiéndolo finalmente como una amplia gama de protocolos de laboratorio bioquímicos, informática y optimización en un pequeño dispositivo automático con alto rendimiento, alta sensibilidad, control y bajo costo. Por todas estas características son considerados para varias aplicaciones de la vida real de alta relevancia.

Conclusión

- El desarrollo de nuevas tecnologías usando biochip para la detección y monitoreo de enfermedades, permite la creación de tratamientos más efectivos y puntuales, mejorando así la salud y evitando complicaciones.
- La relación entre la medicina y la microelectrónica supone avances significativos que contribuyen al bienestar de las personas, pues disminuyen los posibles efectos secundarios de los procesos invasivos, lo cual es indispensable para mejorar la calidad de vida de los pacientes
- La aplicación de tecnologías a los biochips se evidencia en la mayoría de las referencias expuestas por medio de la optimización en tiempos de respuesta, el rendimiento, mejores emplazamientos, arreglos más concretos y la disposición física de los mismos.
- Al tratarse de un dispositivo programable, la jerarquía en las operaciones de un biochip representa importantes ventajas; mediante la programación y asignación organizada de tareas se producen óptimos resultados debido a los procesamientos posteriores que requiere y a la contención de fluidos para la captura de datos de alta relevancia en la construcción conceptual sobre esta tecnología.

Referencias bibliográficas

1. S. Shukla, A. Kumar, A. Lakhmani. "Microchips: A leading innovation in medicine", *3rd International Conference on Computing for Sustainable Global Development (INDIACom)*, 2016
2. V. Templier, T. Livache, S. Boisset, M. Maurin, S.Slimani, R. Mathey., y . Roupioz, "Biochips for Direct Detection and Identification of Bacteria in Blood Culture-Like Conditions, *Scientific Reports*", *Scientific Reports*, vol. 7, 2017.
3. B. Nunna, D. Mandal, S. Zhuang, E. Soo Lee, "A standalone micro biochip to monitor the cancer progression by measuring cancer antigens as a point-of-care (POC) device for enhanced cancer management", *Healthcare Innovations and Point of Care Technologies (HI-POCT), USA*. 2017
4. B. Santamaría, M.F. Laguna, D. López-Romero, A.L. Hernandez, F.J. Sanza, Á. Lavín, R. Casquel, M.V. Maigler, R.L. Espinosa., and M. Holgado, "Development towards Compact Nitrocellulose-Based Interferometric Biochips for Dry Eye

- MMP9 Label-Free In-Situ Diagnosis", *Sensors (BASEL)*, vol. 17, no. 5, 2017.
5. D. Vignesh., y S. Malarvizhi, "Improvement in Biochip Plattform using Multicore Structure", *IEEE Xplore*, 2016.
 6. LH. Pan, ST. Pang, PY. Fang, CK. Chuang, HW. Yang, "Label-Free Biochips for Accurate Detection of Prostate Cancer in the Clinic: Dual Biomarkers and Circulating Tumor Cells", *Theranostics*, 2017.
 7. S. Poonam., y S. Preeta, "An Analysis and Design of Photonic Crystal-Based Biochip for Detection of Glycosuria", *IEEE Sensors Journal*, 2015.
 8. C. Kuo, G. Lu, Tsung-Yi, H. ChenHo, S. Hu, "Placement Optimization of CyberPhysical Digital Microfluidic Biochips", *Biomedical Circuits and Systems Conference (BioCAS), Shangai*, 2016
 9. L. Umar, R. Nanda Setiadi, Y. Hamzah., T.M. Linda, "Biosensor Based on BiochipG for dissolved oxygen detection from photosynthesis process of Greem Algae Chlorella Vulgaris", *International Conference on Smart Cities, Automation & Intelligent Computing Systems, Yogyakarta, Indonesia*, 2017.
 10. S. Wang., y G. Elliott, "Synergistic Development of Biochips and Cell Preservation Methodologies: A Tale of Converging Technologies", Springer, 2017.
 11. T. Y. Ho, W. Grover, S. Hu and K. Chakrabarty, "Cyber-physical integration in programmable microfluidic biochips", *2015 33rd IEEE International Conference on Computer Design (ICCD), New York, NY*, 2015
 12. A. Tripathi, J. Riddell, y N. Chronis, "A Biochip with a 3D microfluidic architecture for trapping white blood cells", *Sens Actuators B Chem*", vol. 186, pp. 244–251, 2013.
 13. K. O'Neal, D. Grissom and P. Brisk, "Force-Directed List Scheduling for Digital Microfluidic Biochips", *2012 IEEE/IFIP 20th International Conference on VLSI and System-on-Chip (VLSI-SoC), Santa Cruz, CA, USA*, 2012
 14. M. Veitinger, R. Oehler, E. Umlauf, R. Baumgartner, G. Schmidt, C. Gerner, et al., "A platelet protein biochip rapidly detects an Alzheimer's disease-specific phenotype", *Acta Neuropathol*, vol. 128, no. 5, pp. 665-77, 2014.
 15. F.J. Xu, D. Wu., y K. Sugioka, "Ultrafast Laser Fabrication of Functional Biochips: New Avenues for Exploring 3D Micro- and Nano-Environments", *Micromachines*, vol. 8, no. 2, 2017
 16. L. Zhu, G. Jiang, S. Wang, C. Wang, Q. Li y H. Yu, "Biochip system for rapid and accurate identification of mycobacterial species from isolates and sputum", *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 48, no. 10, 2010.

17. O. Kim, D. Lee, A. C. Lee and S. Kwon, "High sensitivity rare cell capturing biochip with separable microstructures," *2015 IEEE SENSORS, Busan*, 2015
18. H. Zarian, A. Saponeri, A. Michelotto, E. Zattra, A. Belloni-Fortina, M. Alaibac, Biochip technology for the serological diagnosis of bullous pemphigoid, *ISRN Dermatology*, 2012.
19. S. Ghosh, H. Rahaman and C. Giri, "Optimized Concurrent Testing of Digital Microfluidic Biochips," *2018 31st International Conference on VLSI Design and 2018 17th International Conference on Embedded Systems (VLSID), Pune*, 2018
20. L. Wang, Q. Zheng, Q. An zhang, H. Xu, J. Tong, Ch. Zhu, and Y. Wan, "Detection of single tumor cell resistance with aptamer biochip", *Oncology Letters*, vol. 4, no. 5, pp.935–940
21. Y. Dae, Seo Tae and S. Dong, "Fabrication of Biochips with Micro Fluidic Channels by Micro End-milling and Powder Blasting", vol. 8, no. 2, *Sensors*, 2008.
22. A. Hassibi, R. Singh, A. Manickam, R. Sinha, B. Kuimelis, S. Bolouki, et al., "4.2 A fully integrated CMOS fluorescence biochip for multiplex polymerase chain-reaction (PCR) processes," *2017 IEEE International Solid-State Circuits Conference (ISSCC), San Francisco, CA*, 2017
23. X. Wang, Z. Mei, Y. Wang, L. Tang, Gold nanorod biochip functionalization by antibody thiolation, *Talanta*, 2008.
24. S. Mukherjee, I. Pan and T. Samanta, "Algorithm for fault localization on a digital microfluidic biochip using particle swarm optimization technique," *2016 IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS), Montreal, QC*, 2016
25. VI. Butvilovskaya, SB. Popletaeva, VR. Chechetkin, ZI. Zubtsova, MV. Tsybulskaya, LO. Samokhina, Multiplex determination of serological signatures in the sera of colorectal cancer patients using hydrogel biochips, *Cancer Med*, vol. 5, no. 7, 2016.
26. J. Gao, Z. H. Ji, L. Zhang, Z. J. Shao and Y. P. Yan, "New Biochip-Based Absolute Quantitative Detection System for Nucleic Acid Molecules: A Primary Assay," *2016 8th International Conference on Information Technology in Medicine and Education (ITME), Fuzhou*, 2016
27. M. Dou, ST. Sanjay, DC. Dominguez, P. Liu, F. Xu, X. Li, "Multiplexed Instrument-Free Meningitis Diagnosis on a Polymer/Paper Hybrid Microfluidic Biochip", *Biosensors & Bioelectronics*, 2015.
28. J. H. C. Yeung, E. F. Y. Young and C. S. Choy, "Reducing pin count on crossreferencing Digital Microfluidic Biochip", *2014*

IEEE International Symposium on Circuits and Systems (ISCAS), Melbourne VIC, 2014

29. C. Wang, L. Wang, S. Tadepalli, J.J. Morrissey, E.D. Kharasch, R.R. Naik, "Ultra-robust Biochips with Metal-Organic Framework Coating for Point-of-Care Diagnosis", *ACS Sensors*, 2018.
30. S. Roy, C. R. Wu and T. Y. Ho, "Recent trends in chip-level design automation for digital microfluidic biochips," *2014 International Symposium on Integrated Circuits (ISIC), Singapore, 2014.*