



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

APLICACIONES BIOMÉDICAS DEL GRAFENO



Jorge Rol Gómez



FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO QUÍMICA ORGÁNICA Y FARMACEÚTICA

GRADO EN FARMACIA

TRABAJO FIN DE GRADO: BIBLIOGRÁFICO

“APLICACIONES BIOMÉDICAS DEL GRAFENO”

ALUMNO: Jorge Rol Gómez

TUTORA: DRA. MARÍA DE GRACIA GARCIA MARTIN

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	5
3. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN	9
4. METODOLOGÍA	10
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	11
5.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DEL GRAFENO	11
5.2 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES	14
5.3. APLICACIONES BIOMÉDICAS	15
5.3.1 GRAFENO COMO BIOSENSOR	16
5.3.2 GRAFENO Y SUS TERAPIAS	18
5.3.2.1 TERAPIA FOTOTÉRMICA ANTITUMORAL	19
5.3.2.2 TERAPIA GÉNICA	20
5.3.2.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA	22
5.3.3 INGENIERÍA TISULAR	23
5.3.4 LIBERACIÓN DE FÁRMACOS	25
5.4 GRAFENO Y CÁNCER	27
6. CONCLUSIONES	30
7. BIBLIOGRAFÍA	31

1. RESUMEN

La biomedicina está avanzando a pasos agigantados en la actualidad. Esto es debido a los nanomateriales y, entre ellos, cabe destacar el grafeno -el material del futuro- y sus múltiples derivados. Dicho material posee una estructura bidimensional muy característica y gracias a sus propiedades únicas ha ganado una enorme importancia en el campo de la medicina.

Con la llegada del grafeno podrán sustituirse muchas de las metodologías biomédicas habituales y evitar la gran cantidad de inconvenientes que estas presentan a día de hoy. La principal finalidad es llegar a utilizar este material para el tratamiento de enfermedades, así como para su diagnóstico precoz.

A partir de dicho alótropo del carbono se están comenzando a desarrollar distintos métodos de liberación de fármacos, ingeniería tisular para el cultivo de células en “scaffold”, biosensores y, como aplicación principal, en la terapia antitumoral. Esto implica que se lleven a cabo análisis toxicológicos de este nanomaterial para comprobar su validez y seguridad en la medicina moderna. La vehiculización de fármacos a lugares concretos de actuación hace que disminuyan los efectos sistémicos en el organismo en las terapias antitumorales. En este sentido, se está demostrando que el grafeno es un candidato ideal debido a su no toxicidad intrínseca.

En el presente Trabajo Fin de Grado se presta atención a los métodos de obtención, características estructurales y propiedades del grafeno. Se revisarán algunas de sus aplicaciones biomédicas más novedosas y las nuevas posibilidades que se exploran también para sus derivados alotrópicos. Este trabajo intenta demostrar el expectante futuro que tiene este material para la Ciencia y para la Sociedad.

2. INTRODUCCIÓN

El grafeno está constituido por carbono en su forma más pura. Se trata de un material singular debido a sus numerosas aplicaciones en todos los campos en que se desenvuelve el hombre. Presenta una enorme capacidad para establecer redes complejas con otros elementos, convirtiéndose en soporte para la química orgánica y la existencia de vida en nuestro planeta (Sorroza et al., 2018).

La existencia de este nanomaterial se conocía desde hace mucho tiempo, aunque no fue hasta el año 2004 cuando fue identificado por científicos en Inglaterra. Dicho logro se dio a través del aislamiento de las primeras hojuelas de espesor atómico de carbono (Novoselov et al., 2004).

El grafeno, siendo una alotropía del carbono, supone hoy en día uno de los grandes avances de la nanotecnología. Dicho componente estructural del grafito posee propiedades que lo han transformado en un material con un elevado potencial de cara al futuro (Torres y López, 2011). Entre las excelentes propiedades de este nanomaterial bidimensional se encuentran sus propiedades térmicas, eléctricas, de fuerza, de elasticidad, toxicidad, entre otras (Figura 1; Goenka et al., 2014).

Se ha demostrado que existe un amplio rango de aplicaciones biomédicas del grafeno para la creación de sistemas y terapias médicas de próxima generación (Foo y Gopinath, 2017).

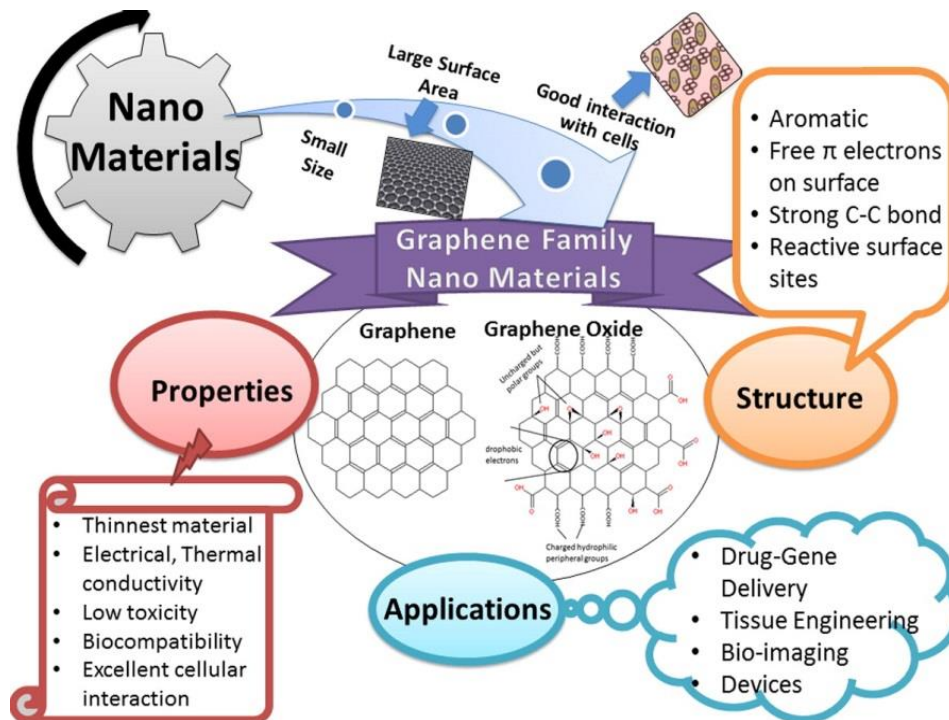


Figura 1. Cualidades del grafeno (Goenka et al., 2014).

Los campos de investigación en los que se involucra, son múltiples y muy diversos tales como nuevas tecnológicas (telefonía, automovilística, entre otros), industria textil (aditivo para pieles, material deportivo y demás), construcción (aditivo de hormigón, adhesivos industriales...) así como en el ámbito de las ciencias de la salud (biosensores, nanomedicina, por ejemplo) donde ha cobrado especial relevancia por su gran potencial (Chul et al., 2013).

El grafeno ha irrumpido en prácticamente todas las disciplinas que conocemos y la medicina no es la excepción, desde aplicaciones en óptica y prótesis por sus cualidades únicas electrotérmicas, pasando por terapia de antibióticos y, finalmente, a nivel molecular contra células cancerígenas específicas sin dañar a células sanas (Solano Muñoz, 2015).

Sus propiedades únicas van a permitir actuar en medicina a escala nanométrica, hecho indispensable ya que es a dicha escala el modo en el que se originan gran cantidad de enfermedades. De este modo, la nanomedicina ayuda en la detección precoz, antes de la aparición de los síntomas, también colabora en el tratamiento anticipado y su

seguimiento posterior. Sus increíbles características posibilitarán atravesar barreras del organismo para dirigirse de manera específica y controlada a sus dianas celulares, actuando solamente allí. Entre otras especialidades, la aplicación de nanomateriales en oncología ha demostrado disminuir la toxicidad y mejorar la eficacia de los tratamientos actuales (López-Zalduendo, 2017) (Figura 2; Yang et al., 2016).

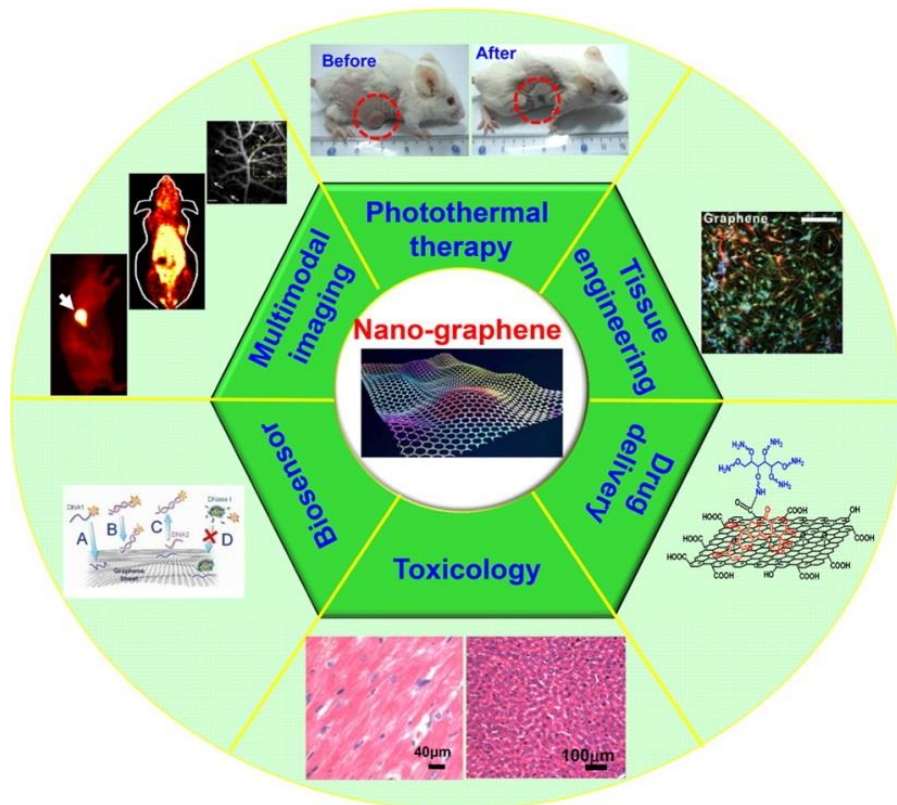


Figura 2. Utilidades clínicas del grafeno (Yang et al., 2016).

La aplicación es cada vez más amplia en la administración de medicamentos y la terapéutica. Se elaboran métodos de preparación de los nanomateriales y se examina la importancia biomédica. El grafeno actúa como plataforma para fijar las nanopartículas y proporciona una excelente resistencia mecánica, a la vez que puede mejorar la eficacia de las nanopartículas metálicas en aplicaciones de diagnóstico, biosensibilidad, terapéuticas y de administración de fármacos. Los nanocompuestos poliméricos basados en grafeno se utilizan de manera muy amplia en la administración de fármacos

con flexibilidad para incorporar una amplia variedad de macromoléculas hidrófilas, hidrófobas y sensibles (Abdulazeez, 2019).

3. OBJETIVOS DE LA REVISIÓN

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica a través de diversas bases de datos científicas sobre la implicación del grafeno en el ámbito biomédico y las importantes propiedades que le hacen ser “el material del futuro”. Lo que se pretende con esta memoria es poder demostrar la variabilidad de aplicaciones y ventajas del grafeno en la rama de la salud.

Para ello llevaremos a cabo el estudio de su obtención y estructura junto con la versatilidad a la hora de hablar de sus funciones en la administración de fármacos, como biosensor, como “scaffold” para el cultivo de células, entre otros. La aplicación que se analizará más a fondo será el uso del grafeno para la terapia del cáncer, hecho que puede ser crucial para el intento de erradicación de dicha enfermedad.

4. METODOLOGÍA

Al tratarse de un trabajo de tipo bibliográfico, se han consultado diversas fuentes de información:

- Libros electrónicos de texto
- Artículos científicos
- Páginas webs

En primer lugar, cabe destacar la gran diversidad de artículos encontrados debido a la importancia de este material y a la cantidad de estudios realizados. Se ha intentado llevar a cabo la recopilación de la información más reciente como revisiones y artículos publicados en los últimos años, con el objetivo de obtener información original y ampliada de este material tan característico. El período de tiempo revisado en esta memoria va desde el año 2004 hasta la actualidad.

Dicha búsqueda se ha realizado a través de bases de datos como “Dialnet”, “PubMed” o “ScienzeDirect” que contienen citas y resúmenes de millones de artículos oficiales y con información contrastada sobre el grafeno. También se ha de mencionar la utilización de Google Academic como herramienta fundamental en la búsqueda. Estas plataformas ofrecen textos, artículos y demás fuentes de libre acceso al texto completo gratuitas.

Se han introducido varias palabras claves tanto en inglés como en español, tales como: “graphene”, “drug delivery of graphene”, “grafeno y cáncer”, “teraphy of graphene”, “graphene applications”, “ingeniería tisular” y “biosensor of graphene”. En función del contenido se han seleccionado los artículos de mayor interés para este TFG. Hemos de destacar que, aunque se trate de un material relativamente nuevo, existe gran cantidad de información incluyendo estudios en curso. Este hecho dificulta de alguna manera la elección de escritos y reseñas sobre temas muy concretos, aunque se ha pretendido abordar todo lo referido al tema.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 MÉTODOS DE OBTENCIÓN DEL GRAFENO

Actualmente existen varios métodos para producir grafeno y sus derivados de alta calidad a nivel industrial. Los más importantes son la exfoliación mecánica y química, la deposición química de vapor utilizando catalizadores metálicos y la técnica de crecimiento epitaxial mediante la deposición química de vapor o CVD (Felli et al., 2016).

El grafeno en estado libre fue obtenido por primera vez en 2004, mediante exfoliación mecánica (Figura 3; Ashley, 2010). Este procedimiento consiste en la separación de la capa más externa de un sólido en laminillas, hojuelas o escamas, aplicando una fuerza, es decir, una especie de raspado fino por la superficie sólida obteniéndose estructuras tridimensionales (grafito) y bidimensionales (grafeno). Estas últimas se identifican por microscopía óptica (Rodríguez y Vasilievna, 2008). Ahora bien, esta técnica presenta algunas limitaciones (Abrego, 2015).



Figura 3. Obtención mediante exfoliación mecánica (Ashley, 2010).

Otro sistema de obtención es el denominado «Solución de exfoliación» a partir del cual obtenemos Oxido de Grafeno (GO) (Figura 4; Rodríguez, 2016). Este GO puede ser reducido o restaurado mediante procesos térmicos o químicos utilizando para ello

agentes reductores, de manera que se acaba obteniendo un compuesto al que se le conoce como “Óxido de grafeno reducido”. Sin embargo, los derivados de grafeno obtenidos durante esta síntesis presentan múltiples impurezas en su estructura debido a procesos de oxidación y reducción incompletos, dejando grupos funcionales con oxígeno en su estructura. Por lo tanto, dicha técnica también conlleva una serie de inconvenientes (Rodríguez, 2016).

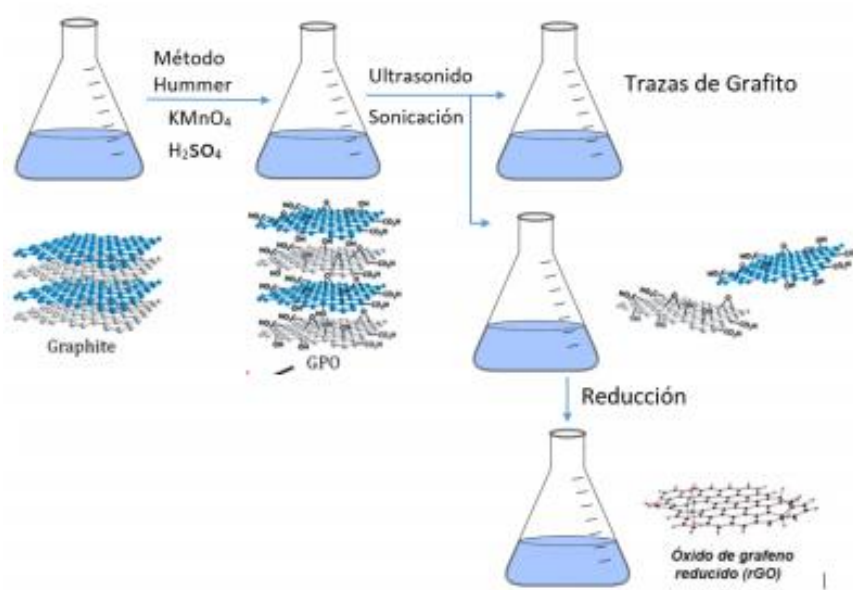


Figura 4. Esquema de obtención de GO por el método de solución de exfoliación (Rodríguez, 2016).

También cabe destacar la existencia de un procedimiento basado en la sublimación de los átomos de silicio procedentes de SiC a elevadas temperaturas (1300 °C), y en condiciones de alto vacío en un proceso denominado “Crecimiento epitaxial utilizando SiC como catalizador” (Figura 5; Ajay y Chee, 2013). Debido a las condiciones que se requieren, este método no se usa para la obtención a gran escala. Este hecho hace que sea un inconveniente dicho método (Hu et al., 2020).

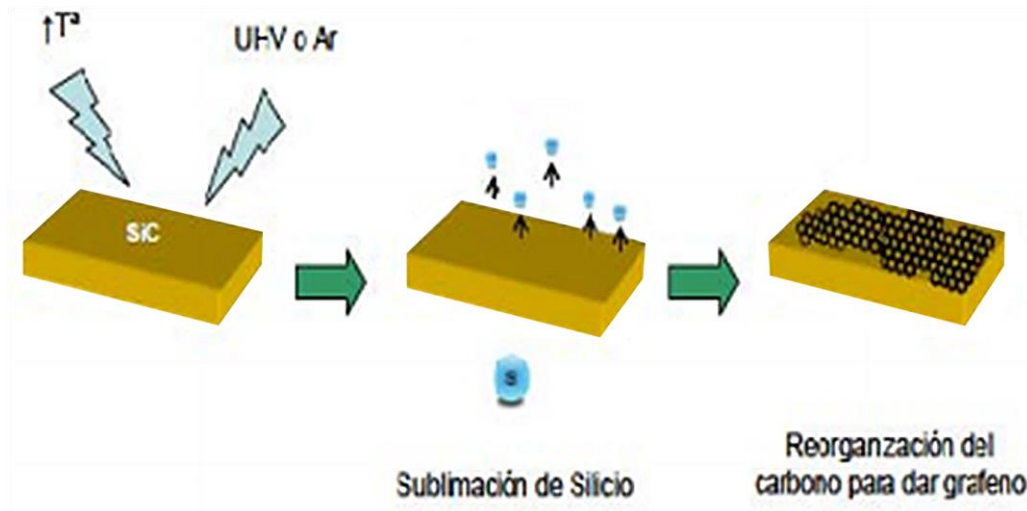


Figura 5. Crecimiento epitaxial de grafeno sobre sustrato de carburo de Si (Ajay y Chee, 2013)

Por último, la técnica más utilizada es la deposición química de vapor (CVD), fundamentada en una metodología física para producir grafeno mediante la descomposición de hidrocarburos como fuente de carbono, que se depositan sobre un sustrato metálico y producen una película de grafeno. Esta práctica permite producir un grafeno con pocos defectos o contaminantes y, al mismo tiempo, también permite sintetizar planos de grafeno de algunos centímetros cuadrados (Figura 6; Kumar y Huei, 2013) (Felli et al., 2016).

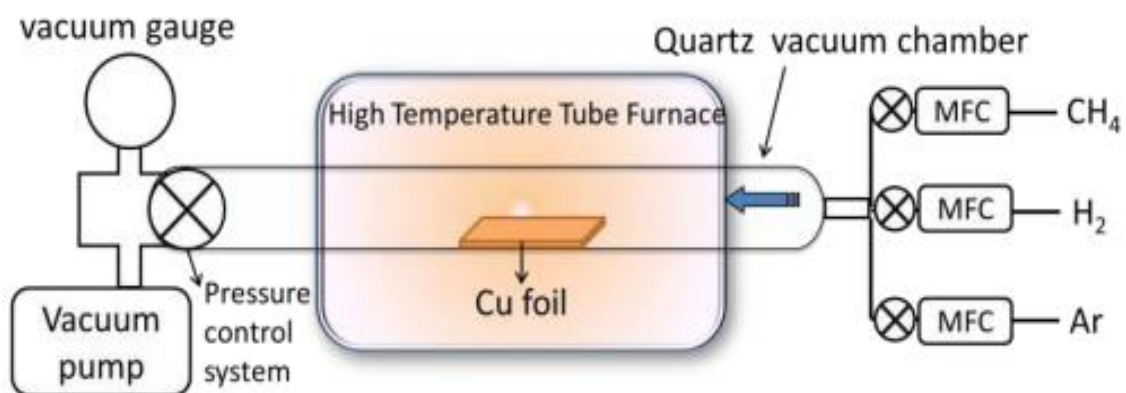


Figura 6. Esquema de una máquina de Deposición Química de Vapor (CVD) (Kumar y Huei, 2013).

5.2 ESTRUCTURA Y PROPIEDADES

En cuanto a la estructura, el grafeno tiene forma nanométrica, bidimensional, de átomos de carbono fuertemente cohesionados, con una superficie plana ligeramente ondulada y con configuración atómica hexagonal (Figura 7; Rodríguez y Vasilievna, 2008). Procede del grafito, que son monocapas de grafeno unidas por fuerzas de van der Waals (Méndez et al., 2012).

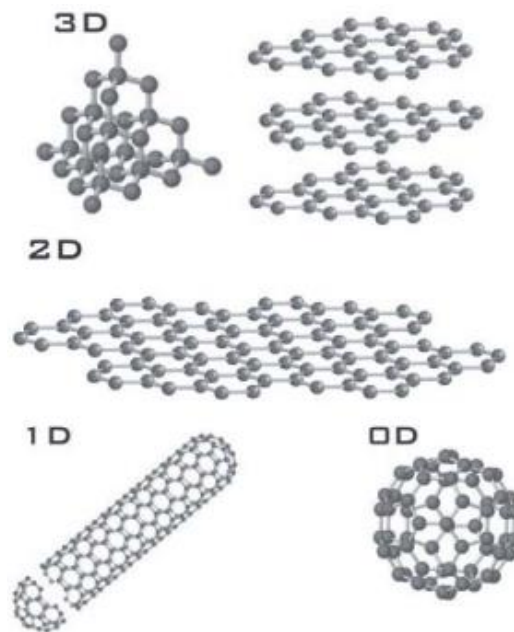


Figura 7. Formas alotrópicas del carbono. Diamante y grafito (3D); grafeno (2D); nanotubos (1D); fullerenos (0D) (Rodríguez y Vasilievna, 2008).

Al grafeno le confiere una singular importancia el hecho de que puede considerarse como el bloque constructor a partir de cual se forman todos los demás materiales gráfiticos. Este hecho es estructuralmente esencial (Martínez y Salavagione, 2011).

La particularidad del grafeno es su estructura atómica interna, formado por una red cristalina bidimensional de átomos de carbono unidos fuertemente por enlaces de tipo covalente. Esto le confiere unas propiedades verdaderamente extraordinarias (Torres y López, 2011).

Entre las propiedades que posee este nanomaterial cabría destacar su alta dureza, su elevada flexibilidad, es muy buen conductor del calor, es transparente y ligero, su elevada densidad, su efecto antimicrobiano y reacciona químicamente con otras sustancias (Figura 8; Jung et al., 2012) (Menéndez et al., 2014).



Figura 8. Propiedades generales el grafeno (Jung et al., 2012).

Las impresionantes propiedades del grafeno hacen esperar de él grandes intereses biomédicos en un futuro cercano (Benedito, 2012).

5.3 APLICACIONES BIOMÉDICAS

El grafeno, cumbre de todos los materiales de carbono, ha abierto una nueva era de nanomateriales biomédicos debido a su excepcional biocompatibilidad y a sus propiedades físico-químicas. A continuación, se ofrecerá un examen exhaustivo de la aplicación cada vez más amplia de los nanomateriales de grafeno (Figura 9; Guo y Dong, 2011) con diferentes materiales inorgánicos y orgánicos en la administración de fármacos en diferentes tipos de terapias (Madni et al., 2018).

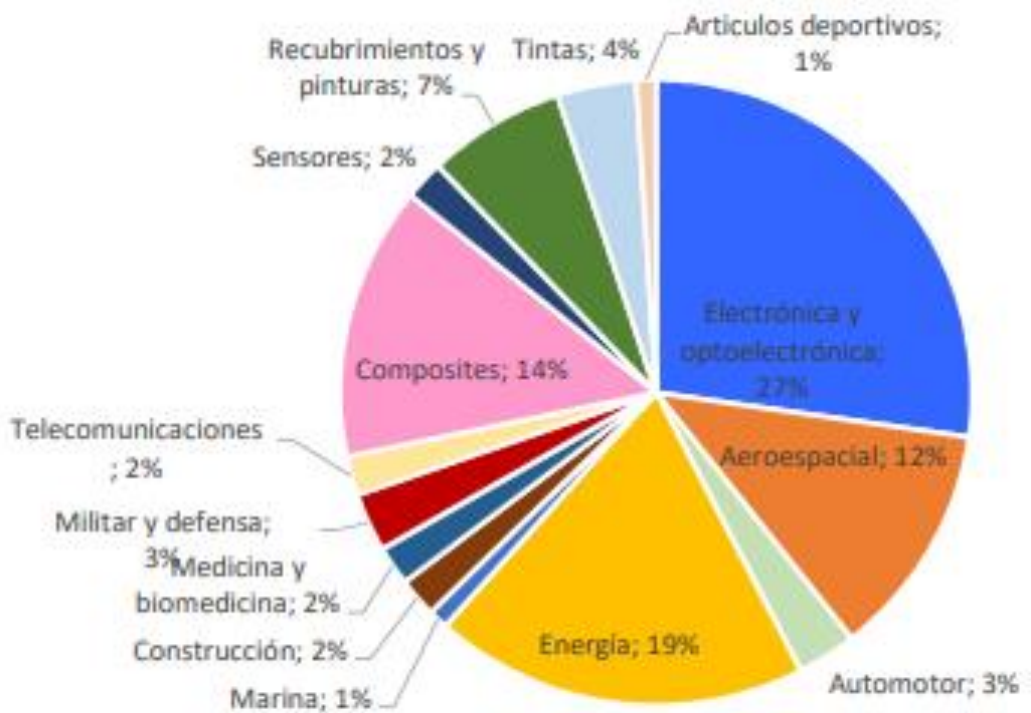


Figura 9. Consumo de grafeno (%) por industrias (Guo y Dong, 2011).

5.3.1 GRAFENO COMO BIOSENSOR

Las biomoléculas son los constituyentes básicos de los seres vivos. Así, la detección rápida y eficaz de estas biomoléculas es realmente crucial en el diagnóstico y desarrollo de terapias adecuadas. Por ello, el grafeno puede utilizarse como biosensor para la detección de dichas biomoléculas gracias a las propiedades que le confieren (alta sensibilidad, capacidad de interacción, entre otros) (Figura 10; Pumera, 2011).

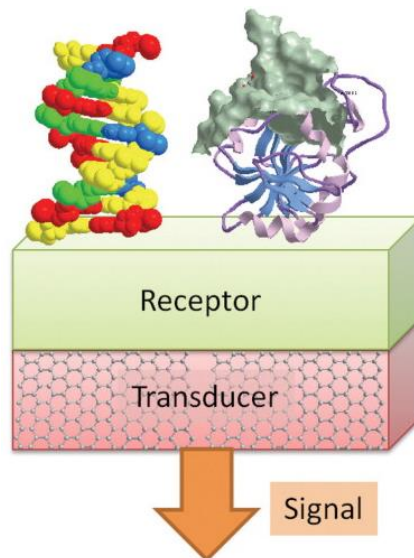


Figura 10. Esquema de un biosensor. El biosensor consiste en una capa receptora, que consiste en una biomolécula (por ejemplo, ADN o proteína), y un transductor, que es un material basado en grafeno (Pumera, 2011).

Gracias al grafeno se pueden detectar moléculas como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), residuo metabólico celular que posee una elevada toxicidad y debe transformarse en compuestos menos perjudiciales. Mediante metodologías convencionales, la detección de H_2O_2 no es realmente exacta debido a la presencia de numerosas especies que interfieren en la medición. Se ha podido comprobar que el *N*-grafeno, un grafeno con grupos funcionales de nitrógeno, permite una detección precisa del H_2O_2 .

Otra biomolécula relevante es la glucosa, cuya detección se realiza de forma rutinaria para el tratamiento y diagnóstico de la diabetes. Se han realizado modificaciones de este nanomaterial, lográndose obtener una detección más sensible (hasta 0,02 mM) que la realizada utilizando otros métodos más tradicionales (Vélez, 2015).

También cabe destacar que se han desarrollado derivados del grafeno capaces de realizar una detección sensible de la dopamina (neurotransmisor) en un rango de 5 μ M hasta 200 μ M. Se evaluaron las películas híbridas formadas por óxido de grafeno reducido y polipirrol en la inmovilización de la enzima lacasa para la detección electroquímica de la dopamina (Akemi et al., 2016).

Por otra parte, los sensores electroquímicos de ADN ofrecen una alta sensibilidad, alta selectividad y bajo costo para su detección y, a su vez, prometen proporcionar una simple, precisa y barata plataforma de diagnóstico para el paciente. El tipo de sensor electroquímico de ADN más simple es la oxidación de éste. Estudios realizados informaron de un sensor electroquímico de ADN basado en el grafeno (óxido de grafeno químicamente reducido). Las señales de las cuatro bases libres del ADN (Figura 11; Shao et al., 2010) (la guanina (G), la adenina (A), la timina (T) y la citosina (C)) en el electrodo CR-GO/GC están todos separados eficientemente, lo que indica que el CR-GO/GC puede detectar simultáneamente cuatro bases libres. Este hecho confirma que el óxido de grafeno reducido revela las bases del ADN (Shao et al., 2010).

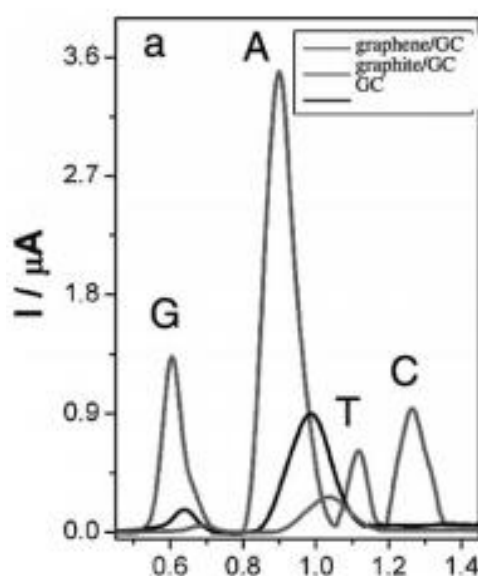


Figura 11. Voltamperios diferenciales de pulso (DPV) para una mezcla de base libre de ADN (G, A, T y C) (Shao et al., 2010).

5.3.2 GRAFENO Y SUS TERAPIAS

El grafeno y sus derivados tales como el óxido de grafeno (GO), óxido de grafeno reducido (RGO) y los nanocompuestos GO han atraído un enorme interés en muchos

campos diferentes en los últimos años, incluyendo la biomedicina (Figura 12; Yang et al., 2013) (Chung et al., 2013).

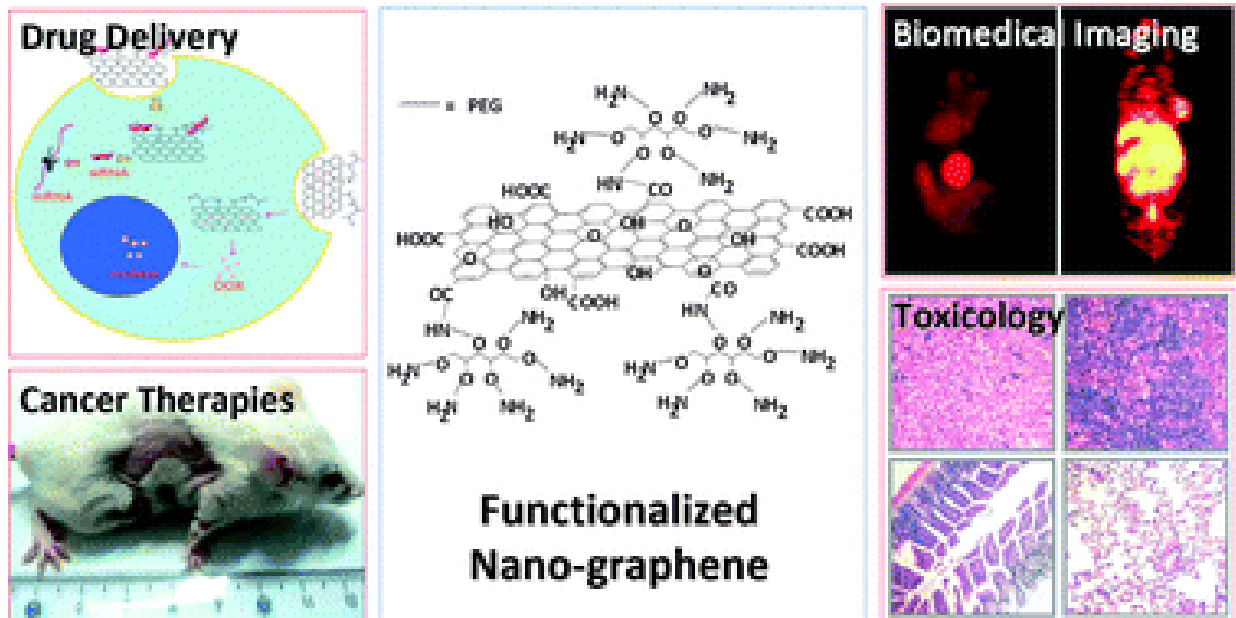


Figura 12. Intereses del grafeno y sus terapias (Yang et al., 2013).

5.3.2.1 TERAPIA FOTOTÉRMICA ANTITUMORAL

La hipertermia es definida como el uso de temperaturas por encima de los 37 °C para el tratamiento de tumores malignos y otras enfermedades. La muerte celular ocurre a unos 40 °C debido a la desnaturalización de proteínas o por daños irreversibles en la membrana celular. Técnicas tales como el ultra-sonido o el tratamiento por microondas ofrecen alternativas menos invasivas que las cirugías, sin embargo, estos métodos no son muy específicos. Por otra parte, los nanotubos de carbono presentan características que cumplen con los requisitos que otras técnicas no ofrecen. Dentro de estos requisitos están: tamaño nanométrico, posibilidad de funcionalización de biomoléculas y buenos transductores de radiación electromagnética (IRC y RF) en calor (Ji et al, 2010).

En este sentido, el grafeno tiene una eficacia similar a los nanotubos de carbono, aunque requiere menores concentraciones y absorbe radiaciones menos energéticas, lo que evita alteraciones en los tejidos sanos (Vélez, 2015).

Otro aspecto a destacar es que es una terapia localizada, y esto quiere decir que solo se aplica en un punto determinado del organismo y así se consiguen reducir los efectos secundarios del tratamiento con antitumorales porque no afecta a todos los órganos (Morilla, 2012).

5.3.2.2 TERAPIA GÉNICA

La terapia génica humana consiste en la inserción de elementos funcionales ausentes en el genoma de un individuo (Wu et al., 2020).

El principal impedimento de dicha terapia es el desarrollo de vehículos de suministro de genes seguros y eficientes, en los que suelen participar los nanomateriales. Entre todos los utilizados en la entrega de genes, la polietilenimina (PEI) ha sido reconocida como el polímero catiónico idóneo en la transfección de genes, debido a su fuerte unión a los ácidos nucleicos y a su efecto de “esponja” de protones que desencadena la liberación endosómica de ADN o ARN. Sin embargo, también cabe destacar algunos de sus inconvenientes como la alta citotoxicidad y la poca biocompatibilidad de los polímeros PEI de alto peso molecular. Estos obstáculos han restringido en gran medida sus futuras aplicaciones en la terapia génica (Feng et al., 2011).

Por lo tanto, distintos estudios han confirmado al grafeno como un novedoso nanovector bidimensional para la carga y la transfección de genes. Más específicamente el óxido de grafeno (GO) cargado negativamente es el que posee la capacidad de unirse a los polímeros catiónicos de la PEI mediante interacciones electroestáticas formando complejos estables de GO-PEI. Estos complejos muestran cargas positivas que permiten una carga efectiva del plásmido de ADN (pDNA) a través de un proceso de ensamblaje capa por capa (LBL) (Figura 13; Martin et al., 2010) y también citotoxicidades notablemente disminuidas, incluso cuando se utiliza una PEI de alto peso molecular (Martin et al., 2010).

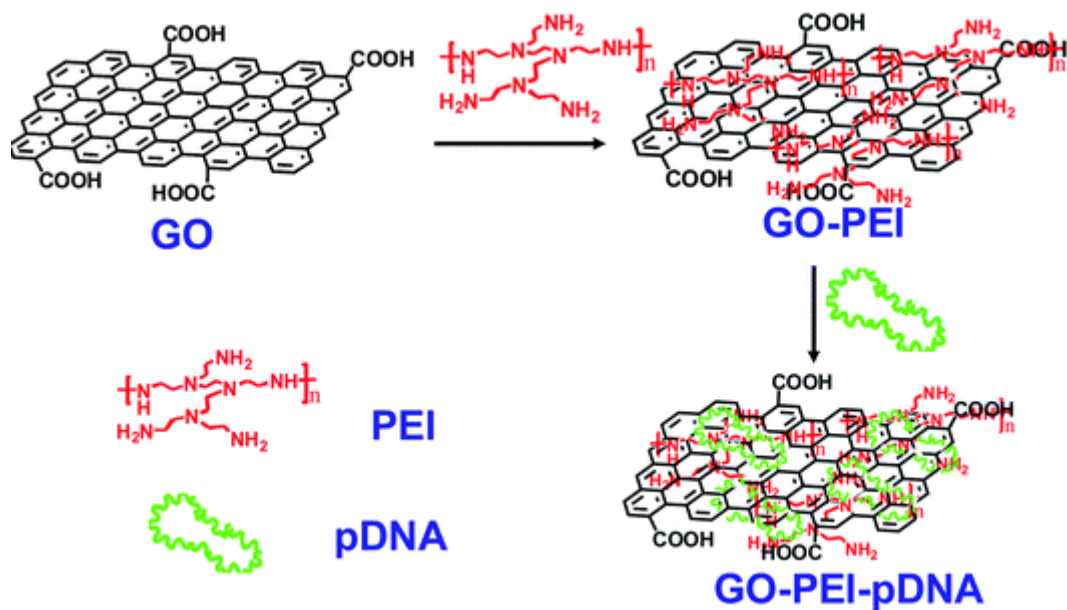


Figura 13. Síntesis de los complejos GO-PEI-DNA mediante un proceso de ensamblaje LBL. Primero, GO es funcionalizado no covalentemente por polímeros PEI (GO-PEI con carga positiva). A continuación, el ADP (carga negativa) es cargado en los complejos GO-PEI también por interacciones electrostáticas (Martin et al., 2010).

Dicho experimento ha sido probado en células HeLa para así evitar la sobreexpresión de Bcl-2 (proteína que contribuye a controlar la supervivencia o destrucción de una célula al impedir la apoptosis). Esto favorece la liberación del fármaco anti-tumoral DOX. Por lo tanto, esta técnica disminuyó, significativamente, la viabilidad de las células tumorales (Vélez, 2015).

También se ha utilizado para el tratamiento del cáncer de ovario, incluyendo el pequeño ARN de interferencia (siRNA). Así, se ha sintetizado recientemente un novedoso vector genético PEG-GO-PEI-FA por medio del óxido de grafeno funcionalizado (GO), en el que el ácido fólico (FA) puede unirse específicamente al receptor de folato (FR), que está sobreexpresado en el cáncer de ovario (Wang et al., 2020).

5.3.2.3 TERAPIA ANTIMICROBIANA

La mayoría de las investigaciones que se realizan sobre la actividad antimicrobiana, utilizan óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido, y no grafeno puro, por ser estos compuestos mucho más activos sobre la viabilidad de las bacterias (Shen et al., 2012).

La medida de la proliferación bacteriana en medios de cultivo convencionales y dopados con grafeno es muy distinta, y esto confirma que éste último actúa de manera efectiva como agente antibacteriano, lo que abre nuevas líneas de investigación en defensa. Entre ellas, la preparación de productos con grafeno para evitar infecciones en heridas abiertas, aumentando sus posibilidades de supervivencia (Gago et al., 2016).

El GO provoca la ruptura de la membrana y, aunque no se detecta producción de anión superóxido en el proceso, estos materiales pueden oxidar el glutatión, alterando el estado redox de la bacteria (Figura 14; Vélez, 2015) (Hu et al., 2010).

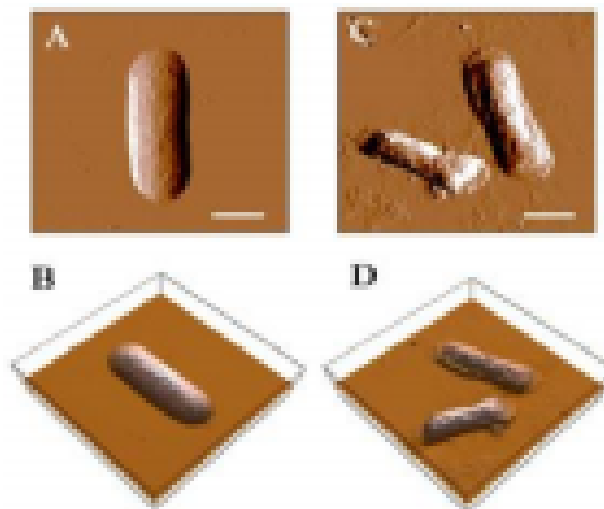


Figura 14. Imagen 3D de Escherichia coli después de incubación con GO. Control sin tratar (A y B); incubación de E.coli con 40 µg/mL de una suspensión de GO durante 2 horas (C y D) (Vélez, 2015).

Esta característica permitirá al grafeno recubrir vendajes y apósitos, facilitando la cura de heridas al disminuir la posibilidad de que se produzcan infecciones (Zarafu et al., 2018).

5.3.3 INGENIERÍA TISULAR

La ingeniería tisular es una rama de la bioingeniería que combina conocimientos de biología, ciencia de materiales, ingeniería y medicina. Este campo de investigación consiste en cultivar células en un scaffold (soporte o andamio en inglés) compuesto de material sintético o natural que simula la función de matriz extracelular para que el tejido madure in vitro y sea posteriormente implantado en el lugar anatómico apropiado como una prótesis. De este modo, se puede conseguir que, con el tiempo, el tejido u órgano dañado se regenere a la vez que el soporte vaya siendo eliminado del cuerpo (Blitterwijk, 2015).

Los materiales basados en carbono se están empezando a utilizar para la creación de andamios para el cultivo celular y para fomentar la diferenciación celular (Ryoo et al., 2010).

Debido a las óptimas propiedades del grafeno (elastibilidad, mecánicas, flexibilidad, por ejemplo), es muy utilizado para producir scaffolds sintéticos con alta probabilidad de éxito en ingeniería tisular. En este campo de investigación, los soportes necesitan simular la matriz extracelular (ECM) mediante una composición química y estructural adecuada (Lin et al., 2004).

El grafeno se utilizó como soporte para el cultivo de una línea celular de fibroblastos (NIH-3T3), ya que posibilita una proliferación y adhesión correcta. También hay que destacar la utilidad del grafeno en la capacidad de diferenciación de células madre mesenquimales, similar a los obtenidos usando protocolos de diferenciación convencionales (Figura 15; Kumar y Huei, 2013) (Nayak et al., 2011).

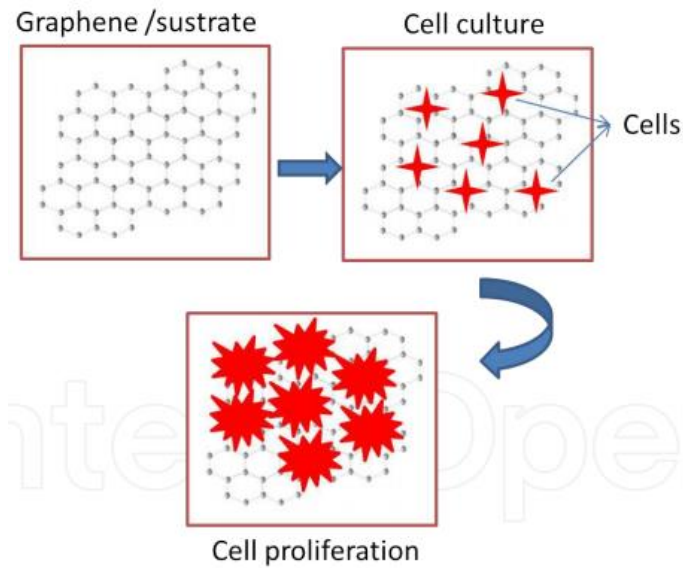


Figura 15. Representación esquemática del cultivo y la proliferación de células en la plataforma de grafeno (Kumar y Huei, 2013).

El alginato de sodio ha sido utilizado durante mucho tiempo para la generación de scaffolds porosos e hidrogeles en el campo de la ingeniería tisular y los biomateriales. (Nie et al., 2015). El óxido de grafeno puede mejorar las propiedades mecánicas de estos hidrogeles, ya que el GO es un compuesto más estable que los polisacáridos convencionales y puede aportar estabilidad térmica y mejorar las propiedades mecánicas. De este modo, por ejemplo, la adición de GO en tan solo un 6% ha conseguido aumentar la resistencia a la tracción y el módulo de Young de 71 MPa y 0,85GPa a 113 MPa y 4,18 GPa respectivamente, y se han desarrollado scaffolds porosos de alginato de sodio reforzados con un 5% de GO mediante el método de freeze-drying (liofilización en inglés) con gran potencial en ingeniería tisular (Wan et al., 2014).

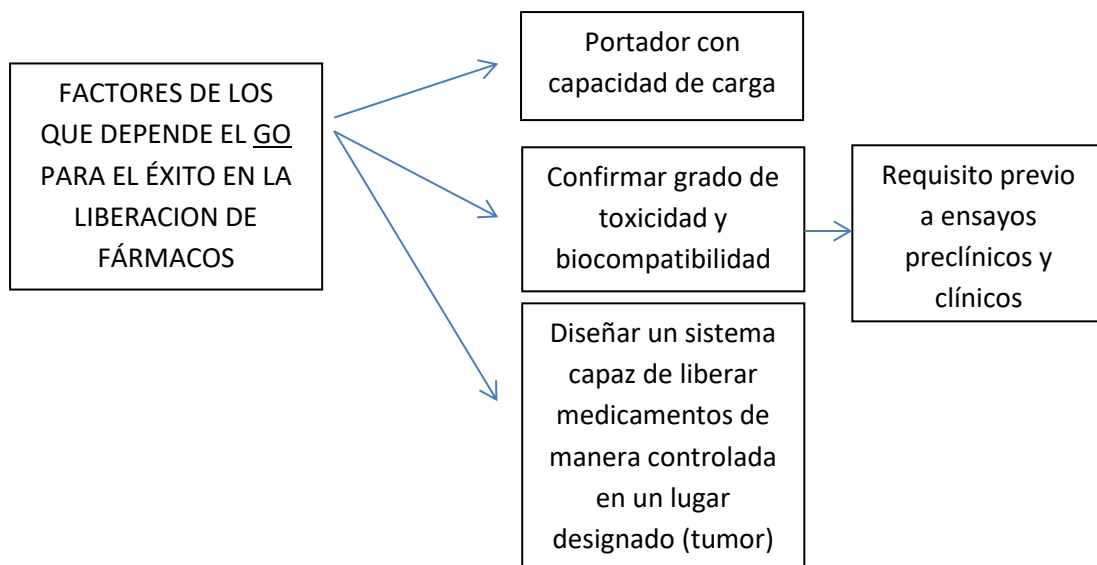
A modo de ejemplo, en cuanto al comportamiento de las células cardíacas, los biomateriales que se utilizan actualmente en la ingeniería de tejidos cardíacos tienen ciertas limitaciones, como la falta de conductividad eléctrica y de propiedades mecánicas adecuadas, que son dos parámetros que desempeñan un papel clave en la regulación del comportamiento de las células cardíacas. Aquí, las construcciones de tejido miocárdico se diseñan en base a hidrogeles híbridos de gelatina de metacrilato incorporada al óxido de grafeno reducido (rGO) (GelMA). La incorporación del rGO en la

matriz de GelMA mejora significativamente la conductividad eléctrica y las propiedades mecánicas del material (Shin et al., 2016).

Las construcciones de tejido cardíaco de ingeniería que utilizan hidrogeles híbridos incorporados al rGO pueden proporcionar potencialmente modelos de tejido de alta fidelidad para estudios de fármacos y las investigaciones del desarrollo de tejido cardíaco y/o procesos de enfermedades in vitro (Zhao et al., 2020).

5.3.4 LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

El GO y sus derivados funcionales exhiben un arsenal de propiedades que son útiles para transportar distintas moléculas terapéuticas tales como DNA, anticuerpos, proteínas, genes y fármacos (Figura 16; Liu et al., 2013). Las propiedades del GO que influyen en la capacidad de transportar y liberar fármacos son algunas como el área de la superficie, el número de láminas, las dimensiones laterales, y la química de superficie (Esquema 1; Adaptado de Bussy et al., 2013) (Yang et al., 2010).



Esquema 1. Factores de los que depende el GO para liberar el fármaco con éxito (Adaptado de Bussy et al., 2013).



Figura 16. Administración de fármacos por parte del GO (Liu et al., 2013).

Se están examinando nuevos conceptos de administración de fármacos basados en mecanismos de control, incluidos la orientación y la estimulación con pH, las interacciones químicas, la inducción térmica, fotográfica y magnética (Depan et al., 2011).

Una estrategia común para lograr un objetivo tumoral eficiente es conjugar los portadores de fármacos con ligandos específicos como pueden ser los anticuerpos policlonales, el ácido fólico y la transferrina que reconocen firmas moleculares en la superficie objetivo (Wu et al., 2015).

El GO puede incorporar PEG y quitosano mediante enlaces covalentes para alterar el perfil de su circulación en sangre, mejorando aún más su biocompatibilidad. También es posible añadir al GO moléculas de ácido fólico junto con fármacos antitumorales, aumentando la selectividad del tratamiento (Bitounis et al., 2013).

5.4. GRAFENO Y CÁNCER

Los avances en el campo de la nanotecnología incluyen el desarrollo de nuevas nanopartículas, como el grafeno, que están siendo usadas en el campo de la oncología. No sólo como nuevos vehículos de fármacos capaces de dirigirlos a lugares específicos, al mismo tiempo que disminuyen sus efectos sistémicos, sino como mediadores para generar calor localizado (hipertermia) como terapia antitumoral y para la localización y visualización de este tipo de patología (Doello et al., 2015).

La metástasis (Figura 17; Instituto Nacional del Cáncer, 2016) se produce cuando las células cancerosas genéticamente inestables se adaptan a un microambiente de tejido que está distante del tumor primario. Este proceso implica tanto la selección de rasgos que son ventajosos para las células cancerosas como el reclutamiento concomitante de rasgos en el estroma del tumor que acomodan la invasión de las células metastásicas (Gupta y Massagué, 2006).

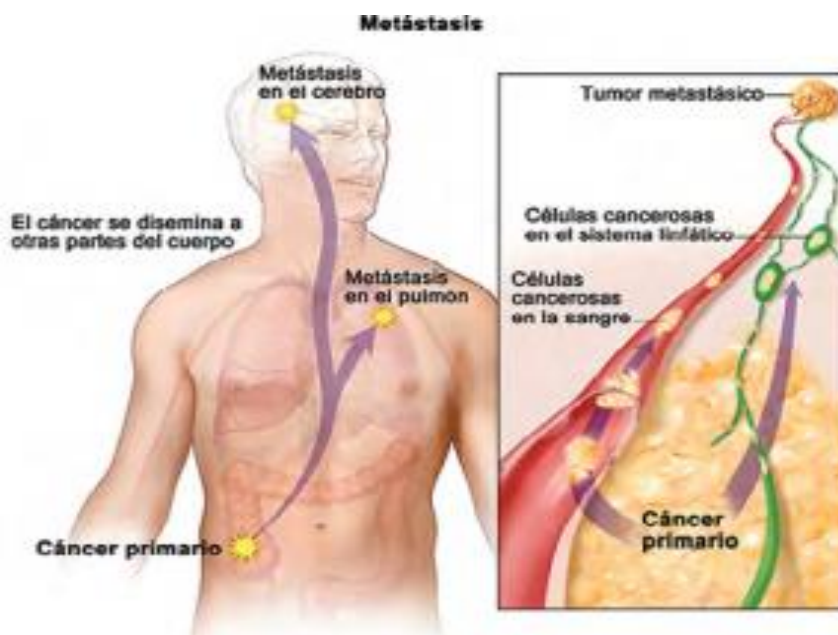


Figura 17. Esquema del proceso de metástasis en el cuerpo humano (Instituto Nacional del Cáncer, 2016).

La funcionalización de GO con seis brazos de polietilenglicol ha supuesto una importante revolución en el tratamiento del cáncer. Se utiliza en terapia fototérmica, y provoca una

inducción del estrés oxidativo, una despolarización mitocondrial y una activación de la caspasa que conduce a muerte celular, demostrándose en ratones con carcinoma (Zhang et al., 2010).

Para mejorar la eficacia terapéutica se ha recurrido a la combinación de la terapia química y la fototérmica, es decir, utilizar GO funcionalizado con seis brazos de polietilenglicol como vehículo de derivados de porfirina (terapia fototérmica) y de fármacos anticancerosos (terapia química) (Huang et al., 2011).

Se han incrementado las investigaciones referentes a dispositivos basados en grafeno para la detección del cáncer mediante la monitorización de marcadores tumorales (proteínas producidas por las células cancerosas que se hallan en sangre y orina). Los científicos han desarrollado un dispositivo con una estructura de grafeno suspendida sobre un sustrato de silicio. Este dispositivo detecta marcadores tumorales mediante la variación de la conductancia eléctrica del grafeno. Estas variaciones están relacionadas con la concentración del PSA (antígeno prostático específico), que se trata de un tipo de proteína que puede ser generada por células malignas de la glándula prostática. Cabe destacar que este dispositivo también puede ser utilizado para la detección de cáncer mediante la determinación de células tumorales circulantes (CTCs) (Figura 18; Bidard et al., 2013) extraídas de una muestra de sangre.



Figura 18. CTCs en un paciente con cáncer (Bidard et al., 2013)

Un parámetro característico de las CTCs es su tamaño, el cual es comúnmente mayor que el de las células sanas. Este hecho provoca que las fuerzas de radiación acústica y de arrastre sean diferentes entre estos tipos de células, es decir, da lugar a que las CTCs circulen por un microcanal diferente a aquellos por donde circulan las células sanas. Estas CTCs se pueden separar mediante plataformas microfluídicas (Figura 19; Mills, 2015). Sin embargo, se presentan muchos desafíos en la fabricación y procesamiento de la señal de los dispositivos de grafeno y microfluídicos (Nava et al, 2018).

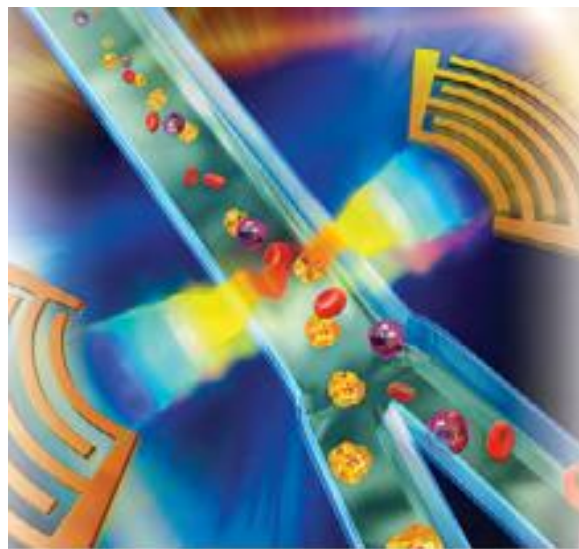


Figura 19. Separación de CTCs usando un dispositivo microfluídico basado en ondas acústicas
(Mills, 2015).

6. CONCLUSIONES

1. El grafeno se está implantando a gran velocidad en numerosos campos de nuestra sociedad actual.
2. La posibilidad de utilizarlo en numerosos campos biomédicos ha sido posible gracias al diseño de un mecanismo de síntesis barato y sencillo que permite sintetizar numerosas láminas de grafeno y derivados, a nivel industrial.
3. Las propiedades que presenta este singular alótropo del carbono hacen que sea un material cada vez más usado, y no solo en la medicina. La intención es aprovechar estas propiedades y hacer que nuestros estudiantes e investigadores se aproximen a este prometedor elemento y lo tengan en cuenta en sus proyectos. Dichas propiedades indican que podría ser un material que revolucione la tecnología actual.
4. La utilización del grafeno para la creación andamios o “scalfolds” fomenta la diferenciación celular en la ingeniería tisular. Las propiedades como la alta sensibilidad y la capacidad de interacción hacen que sea un biosensor de biomoléculas esenciales en el desarrollo de diferentes tipos de terapias.
5. Los dispositivos de grafeno podrían ayudar en la detección y diagnóstico del cáncer usando solo muestras de sangre. Lo harían detectando la disminución o el incremento del número de células cancerosas. Ahora bien, hay muchos desafíos en la fabricación y procesamiento de la señal de dichos dispositivos y, en un futuro no tan lejano, se podrán diseñar dispositivos portátiles, económicos y de respuesta rápida para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer con este nanomaterial.
6. Queda demostrado su valía para el tratamiento del cáncer al confirmar, gracias a diversos estudios, la capacidad de vehicular los fármacos antitumorales y monitorizar los marcadores tumorales. Además, se disminuyen los efectos tóxicos de estos tratamientos gracias a su rápida eliminación.

7. BIBLIOGRAFÍA

Abdulazeez TL. Graphene-based nano composites and their applications. *Biosimilars and Bioelements*. 2019; 141: 111-384.

Abrego Delgado R. Grafeno (Material del futuro). México: Instituto Tecnológico Superior Zacatecas Sur Silicon. 2015; 37: 13-15.

Ajay K, Chee HL. Synthesis and Biomedical Applications of Graphene: Present and Future Trends. *Advances in graphene science*. 2013; 3: 5772-5578.

Akemi Kohori N, Corrêa Camargo JP, Leme Silva MK, Cesarino I. QM. Avaliação do compósito polipirrol-grafeno na imobilização de enzimas e sua aplicação na determinação de dopamina. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*. 2016; 37(2).

Ashley S. Formas de obtener grafeno. *Investigación y Ciencia*. 2010; 407: 42-47.

Benedito A. Grafeno, el material de moda. *Revista de plásticos modernos: Ciencia y tecnología de polímeros*. 2012; 671: 112-113.

Bidard FC, Weigelt B, Reis-Filho JS. Going with the Flow: From Circulating Tumor Cells to DNA. *Science Translational Medicine*. 2013; 5(207): 207-14.

Bitounis D, Ali-Boucetta H, Hong BH, Min DH, Kostarelos K. Prospects and challenges of graphene in biomedical applications. *Advanced Materials*. 2013; 25(16):2258-68.

Blitterwijk C. *Tissue Engineering*. 2nd Edition. Academic Press. 2015.

Bussy C, Boucetta A, Kostarelos K. Safety considerations for graphene: Lessons learnt from carbon nanotubes. *Accounts Chemical Research*. 2013; 46(3):692–701.

Chung C, Kim YK, Shin D, Ryoo SR, Hong BH, Min DH. Biomedical Applications of Graphene and Graphene Oxide. *Accounts Chemical Research*. 2013; 46 (10): 2211-2224.

Chul C, Young-KwaN K, Dolly S, Soo-Ryoon R, Byung H, Dal-Hee M. Biomedical applications of graphene and graphene oxide. *Accounts Chemical Research*. 2013; 46: 10.

Depan D, Shah J, Misra RDK. Controlled release of drug from folate-decorated and graphene mediated drug delivery system: Synthesis, loading efficiency, and drug release response. *Materials Science and Engineering*. 2011; 31(7): 1305-1312.

Doello K, Cabeza L, Ortiz R, Arias JL, Melguizo C, Prados J. Nanopartículas Magnéticas en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer. *Actual. Med*. 2015; 100(796): 139-144.

Feng L, Zhang S, Liu Z. Graphene based gene transfection. *Nanoscale*. 2011; 3: 1252-1257.

Felli E, Victoria Martínez E, Campillo Fernández AJ, Serrano Aroca A. El grafeno y sus derivados en la ingeniería tisular. *Nereis*. 2016; 8: 71-81.

Foo ME, Gopinath SCB. Feasibility of graphene in biomedical applications. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2017; 94: 354-361.

Gago I, Molina I, León G, Miguel B. Introducción al estudio de las propiedades antibacterianas del grafeno. *Revista de Pensamiento Estratégico y Seguridad CISDE*. 2016; 1(2): 2529-8763.

Goenka S, Sant V, Sant S. Graphene-based nanomaterials for drug delivery and tissue engineering. *Journal of Controlled Release*. 2014; 173: 75-88.

Gupta GP, Massagué J. Cancer Metastasis: Building a Framework. *Cell*. 2006; 127(4): 679-695.

Guo S, Dong S. Graphene nanosheet: synthesis, molecular engineering, thin film, hybrids, and energy and analytical applications. *Chemical Society Reviews*. 2011; 40:2644–2672.

Hu T, Chen J, Lu X, Chen J, Chen Z, Fu J et al. Synthesis of Few-Layer Graphene Sheets from Waste Expanded Polystyrene by Dense Fe Cluster Catalysis. *ACS omega*. 2020; 5(8):4075-4082.

Hu W, Peng C, Luo W, Lv M, Li X, Li D, Huang Q, Fan C. Graphene-based antibacterial paper. *ACS nano*. 2010; (4): 4317-4323.

Huang P, Xu C, Lin J, Wang C, Wang X, Zhang C et al. Folic acid-conjugated graphene oxide loaded with photosensitizers for targeting photodynamic therapy. *Theranostics*. 2011; 1(13): 240-50.

Instituto Nacional del Cáncer. Cáncer Metastático. Julio de 2016. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>

Ji SR, Zhang B, Yang F, Xu J, Long J, Jin C et al. Carbon nanotubes in cancer diagnosis and therapy. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010; 1806(1): 29-35.

Jung S, Nikolai Klimov N, Shuze Z, Li T, Alan Wright C, Santiago Solares D et al. Electromechanical Properties of Graphene Drumheads. *Science*. 2012; 336: 1557-1561.

Kumar A, Huei Lee C. Synthesis and Biomedical Applications of Graphene: Present and Future Trends. *Advances in graphene science*. 2013. 96(23): 231-501.

Lin Y, Taylor S, Li HP, Fernando KAS, Qu LW, Wang W, Gu LR, Zhou B, Sun YP. Advances toward bioapplications of carbon nanotubes. *Journal of Materials Chemistry*. 2004; 14:527.

Liu J, Cui L, Losic D. Graphene and graphene oxide as new nanocarriers for drug delivery applications. *Acta Biomaterialia*. 2013; 9(12): 9243-9257.

López-Zalduendo Zapater L. Aplicaciones en medicina de los nanomateriales de carbono. *UCrea*. 2017. [Consultado en 2020]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/handle/10902/11676>

Madni A, Noreen S, Maqbool I, Rehman F, Batool A, Kashif PM et al. Graphene-based nanocomposites: synthesis and their theranostic applications. *Journal of drug targeting*. 2018; 26(10): 858-883.

Martín R, Álvaro M, Herance JR, García H. Fenton-Treated Functionalized Diamond Nanoparticles as Gene Delivery System. *ACS Nano*. 2010; 4(1): 65-74.

Martínez G, Salavagione H. Nanocompuestos poliméricos de grafeno: preparación y propiedades. *Revista iberoamericana polímeros*. 2011; 12(1): 53-63.

Méndez Medrano Ma G, Rosu HC. Torres González LA. Grafeno: el alótopo más prometedor del carbono. *Acta universitaria*. 2012; 22: 78-41.

Menéndez López RM, Blanco Rodríguez C. *El grafeno*. 1ª ed. Madrid Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 2014.

Mills W. A fast cell sorter shrinks to cell phone size. *Penn State News*. 2015. [Consultado en 2020]. 2015. Disponible en: <https://news.psu.edu/story/371190/2015/09/22/research/fast-cell-sorter-shrinks-cell-phone-size>

Morilla Morales E. Grafeno funcionalizado para terapia fototérmica antitumoral. *Reduca*. 2012; 4 (10): 146.

Nava Galindo OL, León Bonilla HA, Herrera Mayn AL. Dispositivos de grafeno para detección de cáncer. *Ele 110*. 2018; 28: 37-40.

Nayak TR, Andersen H, Makam VS, Khaw C, Bae S, Xu X et al. "Graphene for controlled and accelerated osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells". *ACS Nano*. 2011; 5(6):4670-8.

Nie L, Liu C, Wang J, Shuai Y, Cui X, Liu L. Effects of surface functionalized graphene oxide on the behavior of sodium alginate. *Carbohydrate polymers*. 2015; 117:616-623.

Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, Jiang D, Zhang Y, Dubonos SV et al. Electric field effect in atomically thin carbon film. *Science*. 2004; 306(5696): 666-669.

Pumera M. Graphene in biosensing. *Materials Today*. 2011; 14: 308-315.

Rodríguez González C, Vasilievna Kharissova O. Propiedades y aplicaciones del grafeno. *Rev. Ingenierías*. 2008; 11: 38-14.

Rodríguez Villalón A. *Grafeno: propiedades y aplicaciones biomédicas*. Madrid: 2016. https://scholar.google.com/scholar?bih=657&biw=1366&rlz=1C1GCEA_enES756ES759&hl=es&um=1&ie=UTF-8&lr&q=related:MmzZf3y_-gRsQM:scholar.google.com/.

Ryoo SR, Kim YK, Kim MH, Min DH. "Behaviors of NIH-3T3 fibroblasts on graphene/carbon nanotubes: proliferation, focal adhesion, and gene transfection studies". ACS Nano. 2010; 4(11):6587-98.

Shao Y, Wang J, Wu H, Liu J, a Ilhan Aksay A, Lin Y. Graphene Based Electrochemical Sensors and Biosensors: A Review. *Electroanalysis: An International Journal Devoted to Fundamental and Practical Aspects of Electroanalysis*. 2010; 22(10): 1027–1036.

Shen H., Zhang L., Liu M. y Zhang Z. Biomedical applications of graphene. *Theranostics*. 2012; 2(3): 283.

Shin SR, Zihlmann C, Akbari M, Assawes P, Cheung L, Zhang K. Reduced Graphene Oxide-GelMA Hybrid Hydrogels as Scaffolds for Cardiac Tissue Engineering. *Small*. 2016; 27: 3677-3689.

Solano Muñoz JH. Grafeno, el material del futuro y sus aplicaciones médicas. *Revista de Ciencia y Tecnología*. 2015; 31(2): 28-36.

Sorroza Rojas NA, Erazo López DB, Grijalva Endara AdIM, Marcillo Vallejo RI. Avances de la investigación científica en el grafeno. *Reciamuc*. 2018; 2(3):

Torres Silva H, López Bonilla JL. Graphene chiral elements. *Rev Chil De ing*. 2011; 19(1): 67-75.

Vélez Ortiz JM. Aplicaciones biomédicas del grafeno. *MoleQla: revista de Ciencias de la UPO*. 2015; 19: 2173-0903.

Wan Y, Chen X, Xiong G, Guo R, Luo H. Synthesis and characterization of three-dimensional porous graphene oxide/sodium alginate scaffolds with enhanced mechanical properties. *Materials Express*. 2014; 4:429-434.

Wang Y, Sun G, Gong Y, Zhang Y, Liang X, Yang L. Functionalized Folate-Modified Graphene Oxide/PEI siRNA Nanocomplexes for Targeted Ovarian Cancer Gene Therapy. *Nanoscale Research Letters*. 2020; 15(1):57.

Wu C, Tian Y, Zhang Y, Xu J, Wang Y, Guan X. Acid-Triggered Charge-Convertible Graphene-Based All-in-One Nanocomplex for Enhanced Genetic Phototherapy of Triple-Negative Breast Cancer. *Advanced Healthcare Materials*. 2020; 9 (1): e190118.

Wu SY, An SSA, Hulme J. Current applications of graphene oxide in nanomedicine. *International journal of nanomedicine*. 2015; 10(Spec Iss): 9–24.

Yang K, Feng L, Liu Z. Stimuli responsive drug delivery systems based on nano-graphene for cancer therapy. *Advanced drug delivery reviews*. 2016; 105(B): 228-241.

Yang K, Feng L, Shi Z, Liu Z. Nano-graphene in biomedicine: theranostic applications. *Chemical Society Reviews*. 2013; 2: 413- 832.

Yang K, Zhang SA, Zhang GX, Sun XM, Lee ST, Liu ZA. Graphene in mice: ultrahigh in vivo tumor uptake and efficient photothermal therapy. *Nano Letters*. 2010; 10(9):3318–3323.

Zarafu I, Turcu I, Culiță DC, Petrescu S, Popa M, Chifiriuc MC et al. Antimicrobial Features of Organic Functionalized Graphene-Oxide with Selected Amines. *Materials*. 2018; 11(9): 1704.

Zhao Y, Rafatian N, Wang EY, Wu Q, Lai BFL, Lu RX et al. Towards chamber specific heart-on-a-chip for drug testing applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2020; 10: 10-16.

Zhang, L., Xia, J., Zhao, Q., Liu, L., & Zhang, Z. Functional graphene oxide as a nanocarrier for controlled loading and targeted delivery of mixed anticancer drugs. *Small*. 2010; 6(4): 537-544.