



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
“GRAFENO EN EL TRATAMIENTO DEL
CÁNCER”**

Autor: Jorge Fdez-Ortega Martín

Tutor: Isabel Izquierdo Barba

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

Resumen	2
Abstract.....	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	6
Material y Métodos.....	6
Resultados y discusión	7
Uso del grafeno en nanomedicina	7
Liberación dependiente de estímulos endógenos	7
Liberación dependiente de estímulos externos	9
Nanocompuestos de grafeno y oro	11
Síntesis y funcionalización	11
Aplicación en cáncer.....	12
Aplicación del grafeno para la detección de cáncer.....	12
Detección y tratamiento del cáncer de pulmón gracias al grafeno	13
Conclusión.....	16
Bibliografía	17

RESUMEN.

El grafeno es un material de carbono sp^2 bidimensional con unas características de fuerza, elasticidad, conductividad y biocompatibilidad que le otorgan la posibilidad de poder aplicarse en muchos campos. En este trabajo nos centramos en su importante y potencial papel como nanomaterial y su uso en nanomedicina donde se suele utilizar como óxido de grafeno o junto a otros metales. Gracias a su gran superficie y la alta posibilidad de cargar y unirle fármacos, tiene un amplio uso en liberación modificada de fármacos y en liberación dirigida. Se puede usar también gracias a sus propiedades para tratamientos con campos magnéticos, fototerapia o con temperatura. Es ampliamente usado en la detección de diferentes biomoléculas (inmunosensores, genobiosensores o sensores de enzimas), lo que le da un poder diagnóstico muy importante para enfermedades como el cáncer y es usado mayormente para el tratamiento de cáncer de pulmón gracias a sus posibilidades de liberación dirigida o dependiente de una diana.

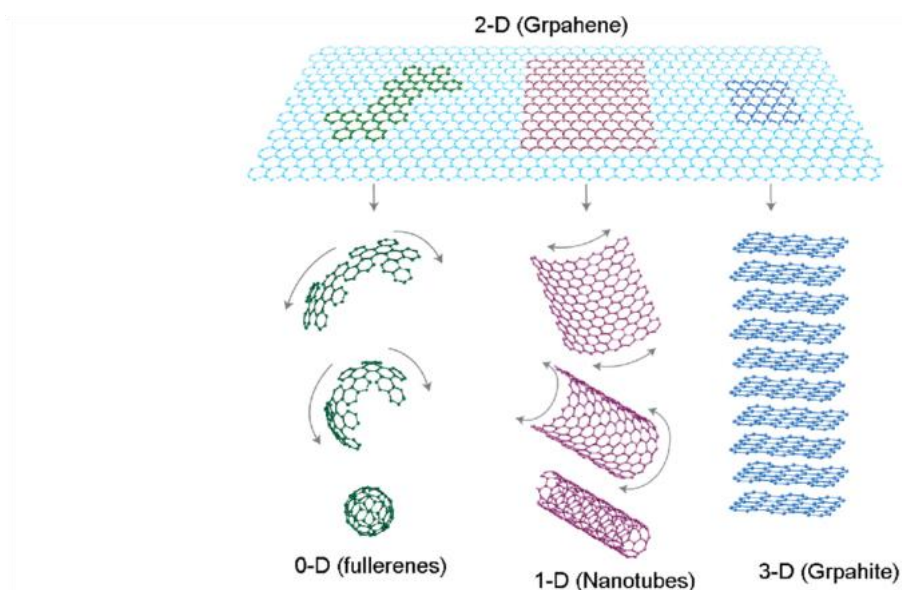
ABSTRACT.

Graphene is material of two-dimensional sp^2 carbon with characteristics of strength, elasticity, conductivity and biocompatibility that give it the possibility of being applied in many fields. In this work we focus on its importance and potential role as nanomaterial and its use in nanomedicine, where it can be used as graphene oxide or with other metals. Thanks to its large surface area and the high probability of loading and shipping medications, it has a wide use in modified drug release and in the directed direction. It can also be used thanks to its properties for treatments with magnetic fields, phototherapy or with temperature. It is used in the detection of different molecules (immunosensors, genobiosensors or enzyme sensors), which is more important for the treatment of lung cancer and its possibilities of directed or dependent release of a target.

INTRODUCCIÓN.

El grafeno es un material nanométrico bidimensional, consistente en una sola capa de átomos de carbono fuertemente cohesionados mediante enlaces que presentan hibridación sp^2 y dispuestos en una superficie uniforme, ligeramente ondulada, con una estructura semejante a la de un panal de abejas por su configuración atómica hexagonal. El grafeno es una de las formas alotrópicas del carbono, como lo son también el grafito y el diamante. Así, un milímetro de grafito contiene tres millones de capas de grafeno.

Es el material más resistente que se conoce en la naturaleza, más fuerte que el acero estructural con su mismo espesor y más duro al rayado que el diamante, y, sin embargo, su grosor oscila entre 1 y 10 átomos de carbono. Al ser tan fino y apreciarse solamente dos de sus dimensiones, se le considera un material bidimensional, el único que es capaz de mantenerse estable hasta con el grosor de un átomo.



Es elástico y flexible, y está dotado de una gran conductividad térmica y eléctrica, lo que le permite disipar el calor y soportar intensas corrientes eléctricas sin calentarse, es decir, tiene menos efecto Joule y además gasta mucha menos energía para una misma tarea que otros materiales como el silicio. Además, presenta otras muchas cualidades, como la alta movilidad de sus electrones, propiedad que eleva su potencial uso en los veloces nanodispositivos del futuro.

Otras de las características del grafeno es que tiene la misma densidad que la fibra de carbono y es 5 veces más ligero que el aluminio, una lámina de grafeno de 1m^2 pesa solo 0,77 mg.

Es hidrófugo, repele el agua y la corrosión. Es inerte químicamente, no reacciona con el oxígeno del aire ni se oxida.

Posee una gran superficie específica (SSA) de $2.600\text{ m}^2/\text{g}$, de modo que un gramo bastaría para cubrir totalmente un campo de fútbol. Soporta la radiación ionizante, con lo que es aplicable en ámbitos como el sanitario (radioterapia, etc.)

Es biocompatible, no es tóxico para las células biológicas.

Bactericida, pero permite el crecimiento de células. Las bacterias no crecen en él y, por tanto, puede ser útil en la industria alimentaria o en la biomedicina.

Puede reaccionar químicamente con otras sustancias para formar compuestos nuevos con diferentes propiedades, lo que abre un abanico prácticamente ilimitado de campos de aplicación.

Además, es casi completamente transparente y es tan denso que ni siquiera el helio, el átomo de gas más pequeño, lo puede atravesar. Sin embargo, si permite el paso del vapor de agua.(1)

Sintetizado por primera vez en 2004 por los científicos de origen ruso Andre Geim y Konstantin Novoselov por el que recibieron el Premio Nobel de Física 2010, el grafeno es tan buen conductor de la electricidad como lo es el cobre y mejor conductor térmico que todos los materiales conocidos. Estos investigadores obtuvieron a partir del carbono grafito una lámina de grafeno de un átomo de espesor, constituyendo el cristal más bidimensional de la naturaleza.(2)

En cuanto a los métodos de obtención, puede ser conseguido mediante la síntesis por método físico: método de la cinta Scotch, es el método tradicional, llamado exfoliación micromecánica, que les valió a los físicos Andre Geim y Kostantin Novoselov, consiste en obtener grafeno a base de deshojar el grafito con cinta adhesiva. Tras sucesivas pasadas, parte del grafito se va eliminando y se obtienen capas de grafeno de pequeño espesor.

O se puede obtener por síntesis química, este método de síntesis puede seguir dos estrategias distintas: estrategia Top down (descendentes) y estrategia Bottom up (ascendentes). Con las estrategias Top down, el grafeno se obtiene con la exfoliación de materiales de carbono, normalmente grafito, para obtener láminas de grafeno mediante procesos mecánicos y/o químicos. Con las estrategias Bottom up, el grafeno se obtiene a partir de los átomos de carbono generados tras la descomposición de hidrocarburos, generalmente a altas temperaturas. Entre las estrategias Bottom up destaca la deposición química en fase de vapor (CVD) y el crecimiento epitaxial sobre sustratos.

El elevado número de propiedades del grafeno hacen que su espectro de aplicaciones sea muy amplio, puede aplicarse en ordenadores, coches, teléfonos móviles y equipos de música, etc. Puede servir como material en la fabricación de aviones, satélites espaciales o automóviles, haciéndolos más seguros. También en la construcción de edificios, pues los convertiría en más resistentes.



Pero, sobre todo, destacan sus aplicaciones en el campo de la electrónica, donde a través de su capacidad para almacenar energía puede dotar a las baterías de una mayor duración y un menor tiempo de carga, establecer conexiones más rápidas e incluso contribuir a mejorar el medio ambiente sustituyendo a materiales contaminantes que hoy en día nos vemos obligados a utilizar.

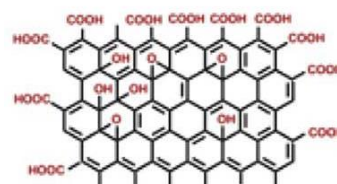
El grafeno es capaz de generar electricidad a través de la energía solar, lo que le convierte en un material muy prometedor en el campo de las energías limpias.

La principal problemática y razón de limitaciones de su uso es que no es escalable a nivel industrial, esto reduce mucho la posible expansión en el uso de este material y lo que esto trae consigo.

No hay que olvidar su relevancia en el ámbito de la salud, es en este campo donde nos centramos, al ser funcionalizado, puede ser usado para transportar fármacos, contribuir para la secuenciación de ADN, utilizarse como biosensores, servir para la creación de prótesis, e incluso mejorar el tratamiento de algunas enfermedades y para rastrear el entorno celular para la regeneración de tejidos.(3)

La gran importancia del grafeno radica en su potencial uso en nanomedicina, sus características y posibilidades hacen que se puedan realizar múltiples formas de liberación y diversos sistemas de liberación controlada de fármacos gracias a lo cual podemos realizar terapias dirigidas a una zona concreta, como tratamiento exclusivamente de masa tumoral, lo que es muy importante para poder reducir la cantidad de fármaco que se usa y así rebajar notablemente los efectos adversos.(4)

Para realizar estos nanocompuestos de grafeno se suelen utilizar fundamentalmente dos formas del grafeno: el óxido de grafeno (OG), se trata de una lámina de grafeno donde abundan los grupos carboxílicos, epóxidos, hidroxilos y abundantes grupos hidrofílicos gracias a los cuales se realizan uniones con fármacos mediante interacciones y enlaces π - π , y los nanocompuestos de grafeno conjugado a otro metal como Au, Ag o Pt, entre otros, la hibridación de estos elementos le otorga las propiedades eléctricas, térmicas, químicas o mecánicas que le permiten una aplicación dirigida.(5)



OBJETIVOS.

Conocer el grafeno, sus propiedades e importancia, así como el uso de este material en el campo médico, concretamente en nanomedicina, y los últimos avances en funcionalización y utilización del mismo para detección y tratamiento de enfermedades entre las que destacan el cáncer de pulmón.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica usando como base de datos principal ScienceDirect y el ayudante Google Académico. Se emplearon otras fuentes tales como, revistas de divulgación científica digitalizadas, artículos publicados por departamentos de distintas universidades, etc.

Como palabras clave se han introducido: cáncer y grafeno. La consulta ha sido de 10 artículos, en el 50% se exponía la capacidad de detección y el otro 50% de tratamiento de cáncer por medio de sistemas de liberación.

Se ha buscado que la información fuera lo más nueva posible para llegar a conocer el punto en el que se encuentra el uso del grafeno en la actualidad utilizando información de libre acceso y de acceso restringido a investigadores.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

- **USO DEL GRAFENO EN NANOMEDICINA**

1. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS CON GRAFENO SENSIBLES A ESTÍMULOS ENDÓGENOS.

- 1.1. LIBERACIÓN RESPONDIENDO AL pH.

El microambiente de un tumor es más ácido que en los tejidos normales por ello que los sistemas de liberación de fármacos sensibles en medios ácidos son una estrategia efectiva para el tratamiento.

Las condiciones ácidas no tienen por qué ser una traba a la hora de liberar nuestro medicamento ya que si este es hidrofóbico, como la doxorubicina (DOX), anticancerígeno inhibidor del ADN, ARN y síntesis proteica, se protona en este medio. Así, un sistema en el que se une mediante enlaces π - π e interacciones hidrofóbicas la DOX y una superficie de OG respondería al pH liberando el fármaco en su lugar de acción.

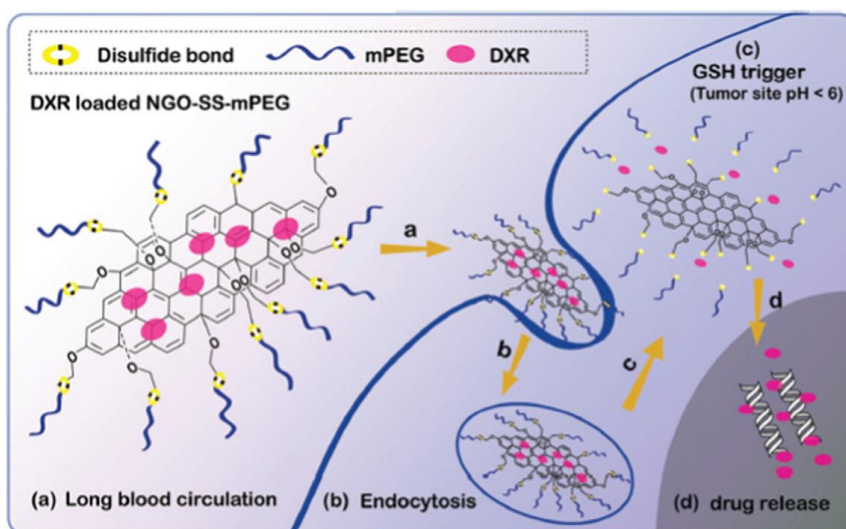
Otro camino es el que señala un trabajo funcionalizando el OG para que sea sensible al pH uniéndolo covalentemente a poli(2-(dietilamino)etilmetacrilato) (PDEA) formando

OG-PDEA que se carga de camptotecina (CPT), un anticancerígeno insoluble en agua que interfiere en la acción de la topoisomerasa I, que actúa liberando el fármaco en condiciones ácidas. Por otro lado, tanto la DOX como la CPT se pueden cargar en nanocompuestos de grafeno con diferentes capas que respondan con la liberación a distintos pHs.

1.2. LIBERACIÓN RESPONDIENDO AL POTENCIAL REDOX.

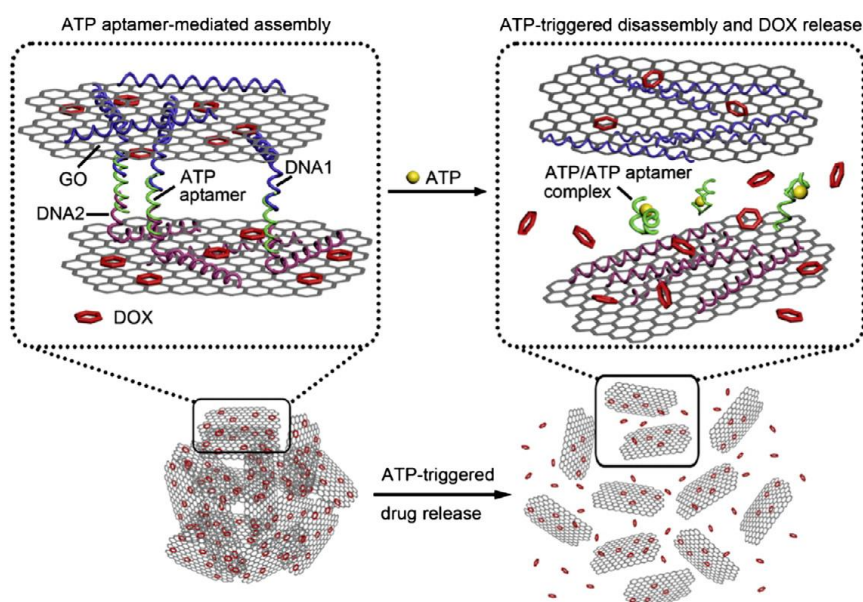
Como se sabe el potencial redox del interior celular es regulado por moléculas como el glutatión (GSH), bajos niveles de este traerían susceptibilidad al estrés oxidativo mientras que altos niveles incrementarían la capacidad antioxidante y la resistencia al estrés oxidativo. La supervivencia y crecimiento de células cancerígenas está directamente relacionado con el aumento de su contenido en glutatión (GSH). Además dichas células muestran un incremento de GSH sin producir un aumento en su síntesis pero sí una disminución en la salida de GSH.

En un trabajo se utiliza las reservas de GSH como gatillo de liberación del fármaco, realizando la unión de PEG al OG mediante puentes disulfuro llegamos a unos nanoconjugados, OG-disulfuro-PEG, que se cargan de DOX mediante enlaces π - π . Este sistema se interioriza por la célula mediante endocitosis y en presencia de GSH el puente disulfuro es rápidamente escindido para liberar DOX realizando así la quimioterapia del tumor.



1.3. LIBERACIÓN RESPONDIENDO A BIOMOLÉCULAS.

En un reciente trabajo se vio que el ATP, la molécula básica de energía, podía ser el gatillo para aumentar la liberación del fármaco cargado en el grafeno. Para llevar a cabo el estudio se prepararon agregados de DNA híbrido a un aptámero de ATP y OG al que después se unió a DOX, de tal forma que el resultado final era un agregado de dos capas de grafeno unidas por DNA (una cadena saliendo de cada grafeno que se hibridaban con el aptámero de ATP al encontrarse) cargadas de DOX. Cuando se encontraba ATP en la célula se unía a su aptámero, se separaban las cadenas de DNA que estaban unidas al aptámero y pasaban a formar enlaces con el OG liberando a su vez la DOX.



En este apartado incluimos el sistema TRAIL que fue desarrollado en el 2015 por investigadores de varias universidades de Carolina del Norte y de la Universidad Farmacéutica China, desarrollaron unas láminas de grafeno que transportaban dos compuestos, DOX unida como se ha comentado anteriormente y unas cadenas peptídicas que permiten la unión del grafeno a TRAIL (TNF-related apoptosis-inducing ligand), que es una molécula inductora de apoptosis. Mientras que TRAIL desempeña su acción en la superficie celular interactuando con los receptores y generando la cascada de apoptosis, el grafeno con la DOX desempeña su papel como se ha contado

en el punto 1.1. La entrega secuencial de ambos agentes terapéuticos es clave en la potenciación de la citotoxicidad. Una de las ventajas subrayada por los científicos acerca de este sistema es la gran superficie que ofrece el grafeno, la cual permite un mayor grado de interacción con la membrana celular de la célula tumoral.

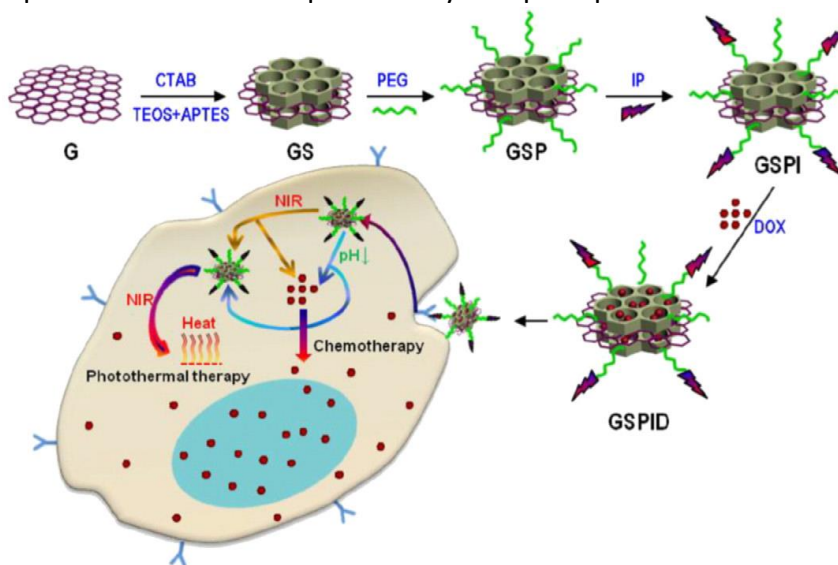
2. LIBERACIÓN DE FÁRMACOS CON GRAFENO QUE RESPONDEN A ESTÍMULOS FÍSICOS EXTERNOS.

2.1. LIBERACIÓN EN RESPUESTA A LA LUZ.

La terapia fototérmica está siendo ampliamente utilizada para matar directamente células cancerígenas utilizando nanoagentes que pueden absorber radiaciones cercanas al infrarrojo generando calor.

El grafeno y sus derivados han demostrado efectividad como nanovehículos de muchas moléculas aromáticas terapéuticas y debido a su intrínseca alta conversión fototérmica con la irradiación de láser NIR se utiliza como vehículo para fármacos que se liberarán de esta forma. En una actual publicación, por ejemplo, se usa grafeno unido a PEG modificado para la carga de DOX que bajo 3 min de irradiación laser NIR se da la liberación de DOX, de una forma significativamente aumentada, contribuyendo al aumento de la apoptosis celular.

Cabe señalar que por la propia radiación se consigue calor que puede dar lugar a la muerte celular, esta terapia se conoce como hipertermia y aunque aquí se realizaría con radiación NIR se puede conseguir también por medio de un campo magnético alterno como se explica en el apartado siguiente.



2.2. LIBERACIÓN EN RESPUESTA A CAMPO MAGNÉTICO.

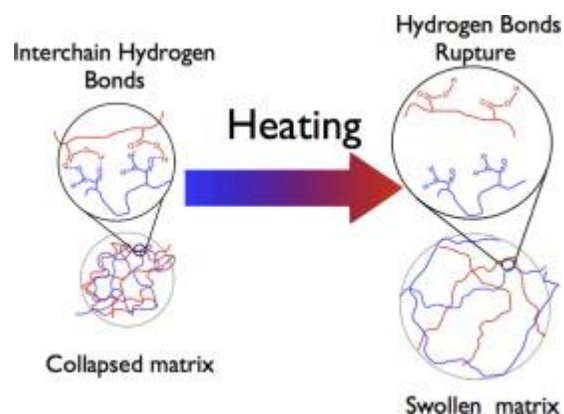
El fenómeno de la hipertermia es una realidad en el tratamiento del cáncer, consiste en dirigir a la zona tumoral partículas que al aplicarles un campo magnético alterno generan calor llegando a destruir las células de alrededor. Por tanto, usando como vehículo de fármaco el grafeno podemos realizar esta terapia.

En un estudio se rodearon con OG nanopartículas de óxido de hierro y se cargaron con DOX. En este punto podría realizarse la liberación del fármaco controlada según el pH como se ha explicado en el punto 1.1. pero también podríamos usar ese núcleo de hierro para realizar la hipertermia, uniendo al grafeno-óxido de hierro ácido fólico (AF) ocurriría una liberación doblemente controlada ya que usaríamos la propiedad de la hipertermia del núcleo y la unión por el receptor del AF.

2.3. LIBERACIÓN EN RESPUESTA A LA TEMPERATURA.

Dejando a un lado la luz y los campos magnéticos, los efectos térmicos pueden ser vistos por el uso de estímulos térmicos gracias a la unión de grafeno con polímeros sensibles a temperatura.

Poli(N-isopropilacrilamida) (PNIPAM) es uno de los polímeros sensible a temperatura mejor conocidos con una temperatura crítica de disolución ajustable en agua. Este polímero puede usarse para funcionalizar grafeno por enlace químico y unir un fármaco como CPT consiguiendo nanocompuestos de esquema OG-PNIPAM-CPT con una liberación que responde a la temperatura.(4)

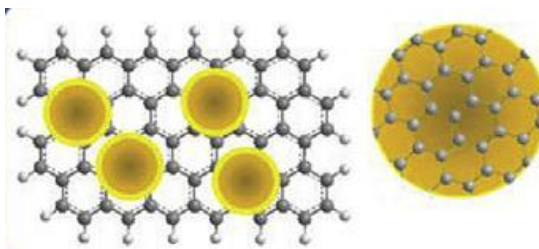


• NANOCOMPUESTOS DE GRAFENO Y ORO

Estos híbridos han sido probado en varias aplicaciones médicas con un gran resultado ya que sus componentes actúan de forma sinérgica lo que les da propiedades para usarse en muchos campos como sus excelentes propiedades electrónicas y fluorescentes.

1. SÍNTESIS Y FUNCIONALIZACIÓN.

Hay varios métodos que se utilizan para la síntesis pero el más utilizado es usando OG como sustrato en el que se deposita el oro en la superficie, así mientras que el grafeno envuelve al oro, protege al mismo de la agregación. De esta forma se pueden conseguir estos nanocompuestos de oro con la envuelta de grafeno aunque se puede realizar una síntesis *in situ* (se trata de una adición eficiente de varios métodos físicos y químicos como técnicas de



reducción (microondas, sonicación, deposición foto-asistida), métodos electroquímicos, hidrotermales y deposición de vapor física) y una fabricación *ex situ* (necesitan una funcionalización a priori con diferentes agentes ligando, los componentes de OG y oro establecen interacciones por métodos covalentes y no covalentes y se distribuyen mejor por el control de la forma y el tamaño).

2. APLICACIÓN EN CÁNCER.

2.1. DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

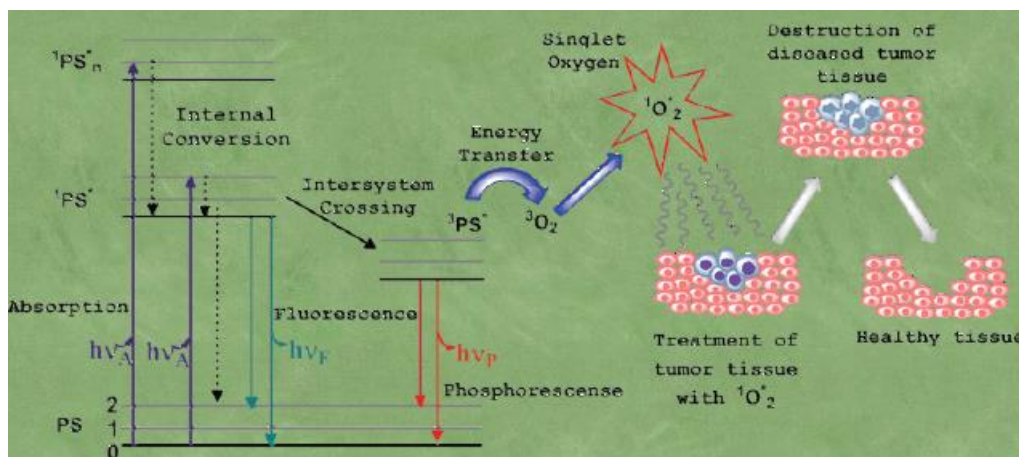
En el diagnóstico se utilizan las propiedades de estos materiales para la detección de enfermedades como el cáncer gracias a su capacidad conductora con la cual podemos hacer biosensores y electrodos que son flexibles, compatibles, de bajo coste y con una capacidad de producción y fabricación mucho más alta a los electrodos convencionales.

Estos biosensores se clasifican en función a lo que detectan, así nos encontramos con: inmuno-sensores (se realiza una hibridación al nanocompuesto de un anticuerpo que será complementario al antígeno buscado y se detecta su presencia con, por ejemplo,

las características fluorescentes del OG-Au), geno-biosensores (se usan para eliminar falsos positivos y negativos y la toxicidad que pueden dar otros sensores, se funcionaliza el OG-Au con aptámeros, secuencias de DNA, etc. consiguiendo una respuesta altamente selectiva y con límites de detección muy superiores) y sensores enzimáticos (se utilizan como nanovehículos de enzimas para evitar su desnaturalización y su alto coste de preparación consiguiendo una buena estabilidad y actividad de forma artificial).

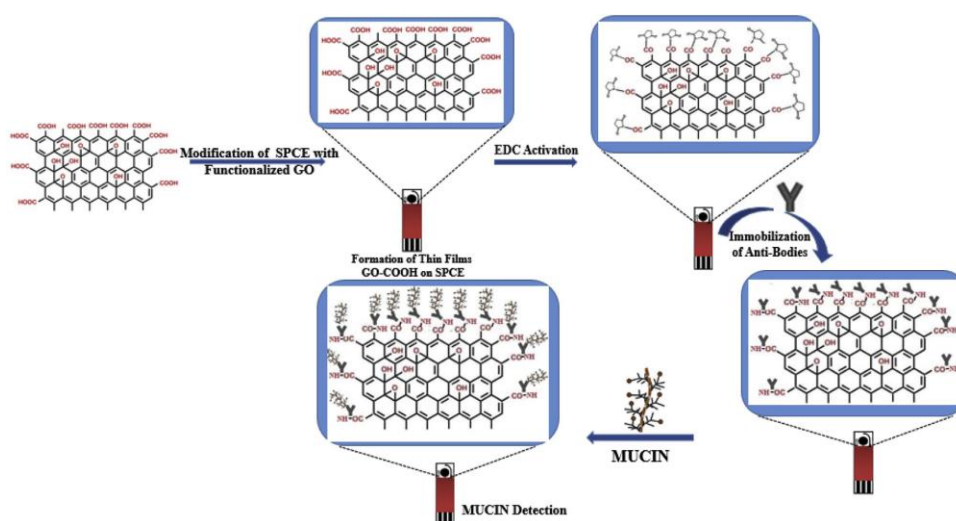
2.2. TRATAMIENTO

Como se ha hablado anteriormente los nanocompuestos de grafeno son muy indicados para sistemas de liberación dirigida, para terapias fototérmicas y fototerapia y para quimioterapia dirigida cargándolos de DOX, por ejemplo. Estos compuestos pueden ser aplicados de la misma forma que se describía anteriormente y como tratamiento nuevo cabe comentar la terapia fotodinámica. Esta técnica se basa en el empleo de sustancias fluorescentes que por acción de la luz se excitan dando lugar a un estado excitado, que en lugar de decaer hacia un nivel inferior de energía con la liberación de un fotón, se intercambia con una molécula de oxígeno dando lugar a especies radicalarias que actúan de gatillo para ayudar a la erradicación de las células cancerígenas.(5)



- **APLICACIÓN DEL GRAFENO PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER.**

Como se ha contado en el apartado 2.1. de los agregados OG-Au, todo el campo del grafeno se utiliza en nanomedicina y es muy importante su aplicación en enfermedades tales como el cáncer ya que son enfermedades de difícil diagnóstico o que hacerlo es muy caro y se necesitan más facilidades. Es por esto que en este apartado del trabajo hablaremos de un ejemplo concreto de inmunosensor con base de óxido de grafeno rica en grupos carboxílicos utilizada para detectar MUC1, un marcador tumoral existente en variedad de tumores malignos y sobreexpresado en carcinomas como el de pulmón, pecho, colorrectal, próstata u ovario, entre otros.



Este inmunosensor electroquímico tiene una alta sensibilidad para la detección del marcador MUC1 usando azul de metileno para su revelación sobre suero humano. En este método se realizaba una modificación de la base de OG mediante SPCE (screen-printed carbón electrodes) que posteriormente se activaba con EDC (Clorohidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N-etilcarbodiimida) y en el resultado se inmovilizaban los anticuerpos frente a MUC1, este agregado detectaba la presencia del marcador gracias a la reacción redox que sufre la proteína MUC1 inmovilizada con el azul de metileno.

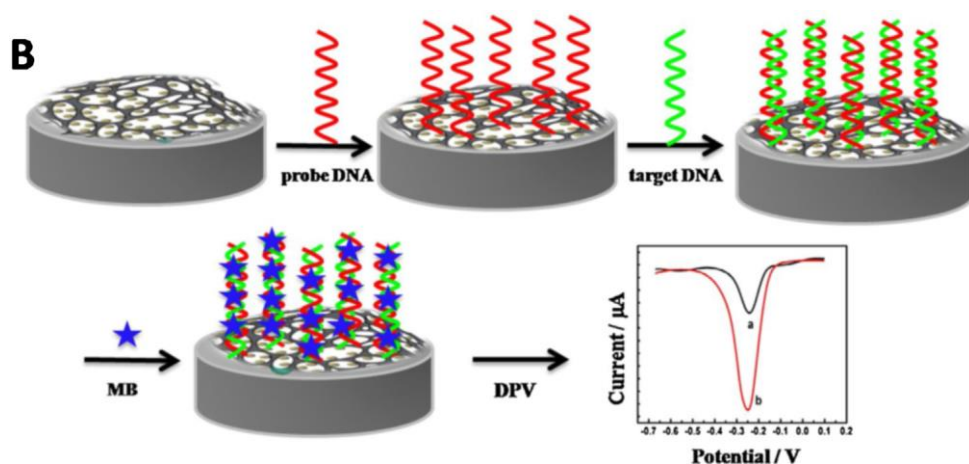
El resultado fue una gran rango de detección con una excelente linealidad y con un límite de detección muy bajo y por tanto con un alto potencial de aplicación.(6)

- **DETECCIÓN Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE PULMÓN GRACIAS AL GRAFENO.**

A) BIODIAGNÓSTICO ELECTROQUÍMICO 3D BASADO EN NANOPARTÍCULAS GRAFENO-AG PARA DETECCIÓN SENSIBLE DE CYFRA21-1 DNA EN CÉLULAS DE PULMÓN NO PEQUEÑAS CANCERÍGENAS:

Muchos estudios han confirmado que el DNA CYFRA21-1 es un marcador de células no pequeñas de pulmón cancerígenas sensible y específico. Este es, por tanto, una de las vías para explorar nuevas estrategias para el diagnóstico temprano en la clínica.

La alta conductividad del nanocompuesto fue caracterizada gracias a escaneo y transmisión de microscopía electrónica y voltimetría cíclica. El volumen 3D de las partículas G-Ag provee de un microambiente que favorece conservar la bioactividad de la sonda inmovilizada ssDNA y efectivamente promover la transferencia de electrones debido a su excelente biocompatibilidad y buena conductividad.



El agregado G-Ag se toma como base y se inmoviliza una sonda ssDNA, al ponerla en contacto con el suero problema si existe un blanco para el DNA se hibridará con la sonda formando una doble hélice que, en la fase de revelado, se verá por medio de la reacción con azul de metileno que da un pico mas pronunciado al hacer DPV (differential pulse voltammetry).

En ensayos clínicos se ha probado este sistema detectando CYFRA21-1 DNA en células pulmonares reales con resultados satisfactorios. Este método es prometedor para el diagnóstico temprano en pacientes con cáncer de pulmón gracias a su alta sensibilidad, bajo coste, sencillez y rapidez (ahorro de tiempo).(7)

B) LIBERACIÓN DIRIGIDA DE SNX-2112 POR UN POLISACÁRIDO MODIFICADO CON BASE DE OG PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PULMÓN:

SNX-2112 es un fármaco anticancerígeno que inhibe la Hsp 90, una chaperona que interviene en el control del ciclo celular, inhibiéndola cede la reproducción celular y por tanto el tumor.

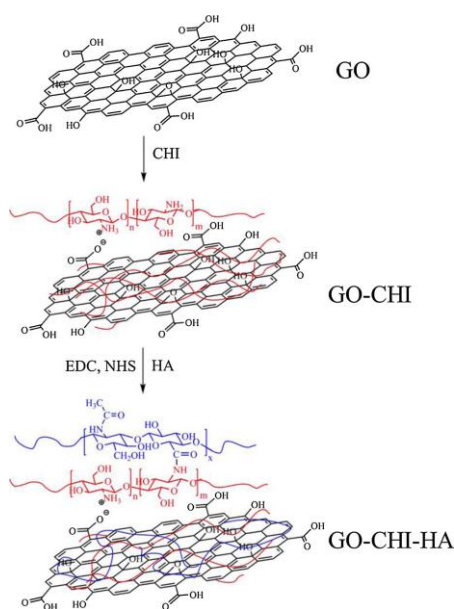
En este trabajo se innovó la asociación del OG en primero lugar con quitosano, un polímero que se encargará de la liberación controlada, conjugado además con ácido hialurónico el cual es el blanco de destino para CD44, es decir, gracias al cual se realiza un reconocimiento específico de las células tumorales aumentando así la eficiencia de la liberación del anticancerígeno. Posteriormente de cargaba el agregado con SNX-2112.

La liberación total aumenta significativamente en condiciones más ácidas que las fisiológicas, lo que hace que se libere en el foco del tumor donde el microambiente es más ácido.

Se realizaron estudios del compuesto para comprobar su toxicidad y eficacia y se vio que tenía bajo impacto en la lisis de glóbulos rojos y en la coagulación sanguínea y se comprobó una baja toxicidad en células. Se reflejó en los ensayos una efectiva inhibición y muerte en células A549 (cancerígenas) mientras que se tenía una baja citotoxicidad contra células normales de epitelio bronquial humano (NHBE cells).

Viendo estos resultados se llevó a ensayos in vivo sobre ratas, analizando histológicamente y haciendo análisis sanguíneos, se comprobó que a corto plazo se generaba una respuesta inflamatoria pero a largo plazo no se generaban lesiones severas.

Este sistema de liberación mostró un alto potencial de seguridad y efectividad con pequeños efectos adversos.(8)



CONCLUSIÓN.

Desde su descubrimiento, el grafeno con sus propiedades físicas y químicas exhibe un amplio potencial para su aplicación en diferentes campos, como la biomedicina. Para las aplicaciones biomédicas se usa nanopartículas de grafeno cuya superficie se funcionalizan o cargan con fármacos para su uso como nanovehículos en tratamientos anticancerígenos o diagnóstico temprano de cáncer. También, es de remarcar la posibilidad que tiene este material para realizar terapias que respondan al pH, potencial redox, biomoléculas orgánicas, temperatura, luz o campos magnéticos.

Esta forma de carbono está en continua evolución y tiene unas posibilidades de uso muy altas gracias a la capacidad de fijación de blanco con pasos sencillos y otras muchas ventajas como el bajo coste que hacen de él un material muy adecuado para su uso en cáncer, ya que los métodos para detección de marcadores tumorales o células cancerígenas son muy caros y complejos.

BIBLIOGRAFÍA.

1. <https://www.graphenano.com/que-es-el-grafeno/>
2. <http://upminnovatech.blogspot.com.es/2015/12/la-revolucion-de-los-nuevos-materiales.html>
3. <https://www.graphenano.com/wp-content/uploads/2017/11/Que-es-el-grafeno.pdf>
4. Kai Yang, Liangzhu Feng y Zhuang Liub. Stimuli responsive drug delivery systems based on nano-graphene for cancer therapy. *Advanced Drug Delivery Reviews* 105 (2016) 228–241.
5. Lina A. Al-Ani, Mohammed A. AlSaadi, Farkaad A. Kadir, Najihah M. Hashim, Nurhidayatullaili M. Julkapli y Wageeh A. Yehye. Graphenee gold based nanocomposites applications in cancer diseases; Efficient detection and therapeutic tools. *European Journal of Medicinal Chemistry* 139 (2017) 349-366.
6. Sajid Raufa, Geetesh K. Mishrab, Jahanzaib Azhara, Rupesh K. Mishra, K. Yugender Goudd, Muhammad Azhar Hayat Nawaza, Jean Louis Martyd y Akhtar Hayata. Carboxylic group riched graphene oxide based disposable electrochemical immunosensor for cancer biomarker detection. *Analytical Biochemistry* 545 (2018) 13–19.
7. Mei Chena, Yuanyuan Wanga, Huilan Sub, Li Maob, Xinni Jianga, Tao Zhanga y Xiaozhen Dai. Three-dimensional electrochemical DNA biosensor based on 3Dgraphene-Ag nanoparticles for sensitive detection of CYFRA21-1 in non-small cell lung cancer. *Sensors and Actuators B* 255 (2018) 2910–2918.
8. Xuan Liua, Xiaozhen Chengb, Fengzhe Wanga, Longbao Fenga, Yu Wang, Yanfang Zhengb y Rui Guo. Targeted delivery of SNX-2112 by polysaccharide-modified graphene oxide nanocomposites for treatment of lung cancer. *Carbohydrate Polymers* 185 (2018) 85–95.