



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

## GRADO EN MEDICINA

### TRABAJO FIN DE GRADO

**Aplicaciones en medicina de los  
nanomateriales de carbono.**

**Applications in medicine of carbon  
nanomaterials.**

**Autor:** Loreto López-Zalduendo Zapater.

**Director:** Mónica López Fanarraga.

**Codirector:** Eloísa González Lavado.

**Santander, Junio 2017**

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
ABSTRACT .....	3
PALABRAS CLAVE .....	3
1. INTRODUCCIÓN. ....	4
1.1. ESCALA NANOMÉTRICA. ....	4
1.2. NANOMATERIALES. ....	4
1.2.1. ¿QUÉ SON LOS NANOMATERIALES? .....	4
1.2.2. CLASIFICACIÓN. ....	5
1.3. NANOMEDICINA. ....	7
2. NANOMATERIALES DE CARBONO. ....	9
2.1. TIPOS DE NANOMATERIALES DE CARBONO. ....	10
2.1.1. GRAFENO. ....	10
2.1.2. NANOTUBO DE CARBONO. ....	13
2.1.3. FULLERENO. ....	15
2.1.4. NANOFIBRA. ....	17
2.1.5. NANOONION. ....	18
2.1.6. <i>NANO</i> HORN. ....	19
2.1.7. NANODIAMANTE. ....	20
3. NANOMATERIALES DE CARBONO EN MEDICINA. ....	22
3.1. DIAGNÓSTICO. ....	23
3.1.1. DIAGNÓSTICO <i>IN VIVO</i> . ....	23
3.1.2. DIAGNÓSTICO <i>IN VITRO</i> . ....	23
3.2. TRATAMIENTO. ....	24
3.2.1. LIBERACIÓN MEDIADA DE FÁRMACOS. ....	24
3.2.2. ANTIMICROBIANOS, ANTIVIRALES, ANTIFÚNGICOS. ....	28

3.2.3.	TERAPIA FOTODINÁMICA. ....	30
3.2.4.	TERAPIA GÉNICA.....	30
3.3.	MEDICINA REGENERATIVA/INGENIERÍA DE TEJIDOS. ....	31
3.4.	PREVENCIÓN. ....	33
3.4.1.	VACUNAS. ....	33
3.4.2.	ANTIOXIDANTE.....	33
3.4.3.	ANTICONCEPCIÓN. ....	34
4.	CONCLUSIÓN. ....	35
5.	AGRADECIMIENTOS. ....	36
6.	REFERENCIAS. ....	36

## RESUMEN

---

El carbono es un elemento esencial en el ser vivo, encontrándose en una proporción de 18%. A pesar de creer que el carbón sólo se encontraba de dos maneras en la tierra, diamante y grafito, varios descubrimientos desde la década de los 50 han demostrado que nos equivocábamos. El hallazgo casual del grafeno, base para la formación del resto de alótropos de carbono (nanotubo, fullereno, nanofibra, nanocebolla, nanocuerno y nanodiamante), ha posibilitado enormes progresos, en el ámbito de las ciencias de la salud. Sus propiedades únicas van a permitir actuar en medicina a escala nanométrica, que es donde se originan todas las enfermedades. Así, la nanomedicina ayuda en la detección precoz antes de la aparición de los síntomas, 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. En este trabajo, se hace un resumen de los avances más reveladores que estos nanomateriales de carbono han conseguido en diferentes campos de la medicina; diagnóstico, tratamiento, terapia regenerativa y prevención.

## ABSTRACT

---

Carbon is an essential element in life, being in a proportion of 18%. Despite believing that carbon was only found in two ways on earth, diamond and graphite, several discoveries since the 1950s have proven us wrong. The casual finding of graphene, the basis for the formation of the remaining carbon allotropes (nanotube, fullerene, nanofibre, nanoonion, *nanohorn* and nanodiamond), has made enormous advances in the field of health sciences. Its unique properties will allow intervening diseases at nanoscale, where these originate. Thus, the hopes are that nanomedicine helps in the early detection before the onset of symptoms, the anticipated treatment and its subsequent monitoring. Nanomaterials applied in medicine will enable to cross body tissue barriers improving specificity of the cellular targets, acting only upon arrival. Among other specialties, its application in oncology has been shown to decrease toxicity and improve the effectiveness of current treatments. This paper is a summary of the most revealing advances that these carbon nanomaterials have succeeded in different fields of medicine; diagnosis, treatment, regenerative therapy and prevention.

## PALABRAS CLAVE

---

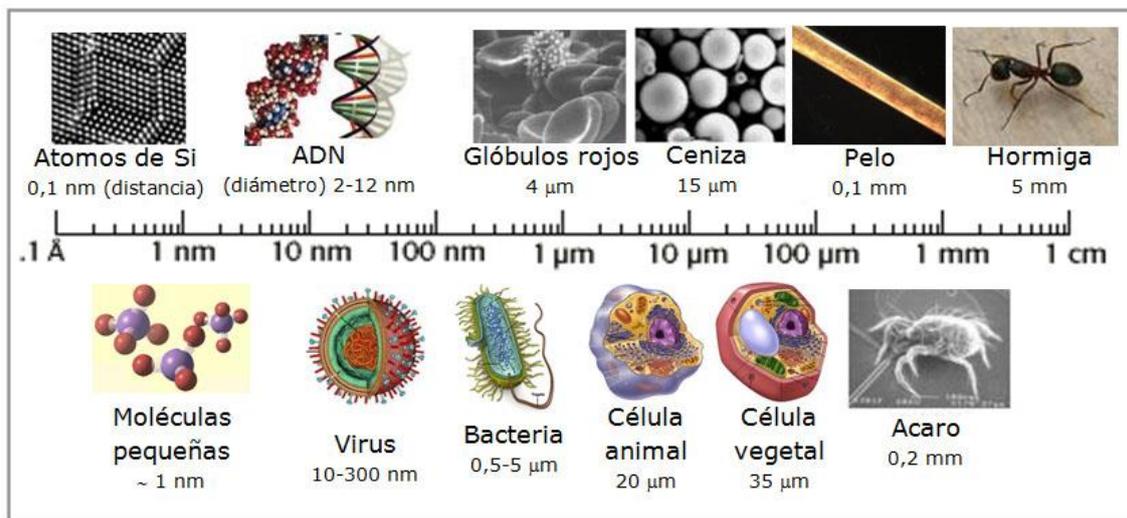
Nanomaterial, carbono, nanomedicina, aplicaciones.

# 1. INTRODUCCIÓN.

## 1.1. ESCALA NANOMÉTRICA.

Un nanómetro equivale a una millonésima parte de un milímetro, esto es,  $10^{-9}$  metros. Un nanómetro es al diámetro de una pelota de fútbol lo mismo que este es al diámetro de la tierra.

Para hacernos una idea, el diámetro de la doble hélice de DNA es de 2 nm, la hemoglobina y albúmina  $3,8 \times 15$  nm, los virus 100nm, un eritrocito  $8 \mu\text{m}$  ( $8 \times 10^3 \text{nm}$ ), una célula animal  $20 \mu\text{m}$  ( $2 \times 10^4 \text{nm}$ ), un cabello humano puede tener 0,1mm ( $10^5 \text{nm}$ ), una hormiga 5mm ( $5 \times 10^6 \text{nm}$ ) y una pelota de tenis  $10^8 \text{nm}$  [figura 1].



**Figura 1.** Esquema comparativo del tamaño de diferentes estructuras biológicas. (1)

## 1.2. NANOMATERIALES.

### 1.2.1. ¿QUÉ SON LOS NANOMATERIALES?

Los nanomateriales, como su propio nombre indica, son materiales que tienen al menos una de sus dimensiones a escala nanométrica (entre 1 y 100 nm). Las diferentes propiedades (físicas, químicas, biológicas, mecánicas, eléctricas, etc) de un material cambian mucho con el tamaño del mismo. Un mismo elemento tiene propiedades únicas cuando está en escala nanométrica. Debido a esto, los nanomateriales están aumentando su importancia en los últimos tiempos, lo que promete un avance en la intervención médica.

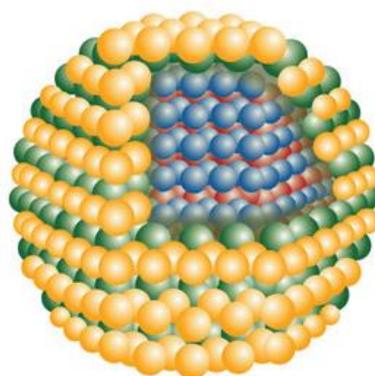
Para explicar estas propiedades únicas podemos decir que los nanomateriales poseen una mayor área superficial con respecto al mismo material en escala micrométrica, esto permite que sean más reactivos. Por otro lado, al disminuir el tamaño del material, la proporción de átomos en la superficie aumenta. Asimismo, el movimiento de sus electrones se encuentra más limitado por sus dimensiones. Por lo tanto, podríamos decir que las propiedades que aparecen de nuevo dependen de cómo se comportan o cómo estén organizados los electrones dentro del nanomaterial. (2)

### 1.2.2. CLASIFICACIÓN.

La clasificación de los nanomateriales puede hacerse atendiendo a muchas características. Pueden ser tanto naturales como derivados de la actividad del hombre (antropogénicos), además de aquellos fabricados y comercializados específicamente para la asistencia sanitaria. En nuestro caso nos centraremos en la clasificación de los nanomateriales según **la composición química** de los mismos.

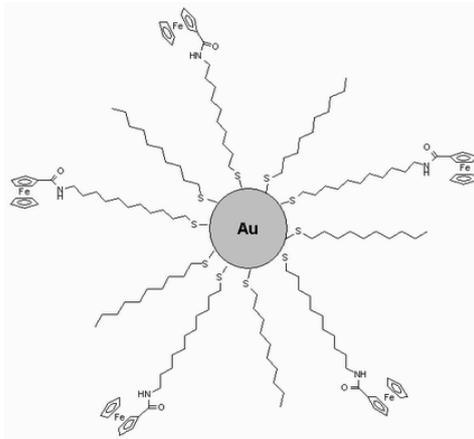
Según su composición o naturaleza química los nanomateriales pueden clasificarse en:

1. Basados en carbono. Se encuentran formados principalmente por carbono y pueden adoptar diferentes formas: grafeno (lámina), fullereno (esférica o elipsoidal), nanotubo (cilíndrica), nanofibra, nanocuerno (forma de cono), nanocébolla (multicapa), nanodiamante, etc. Puesto que nuestro trabajo se centra en este tipo de nanomateriales, hablaremos con profundidad de ellos en el siguiente apartado.
2. Basados en metales.
  - a. Puntos cuánticos o “quantum dots”: nanoestructuras cristalinas coloidales que están compuestas por un núcleo de materiales semiconductores protegidos por una carcasa que los rodea (3) [figura 2]. Han resultado útiles como agentes de contraste para marcaje celular y filiación de tejidos dañados en el diagnóstico *in vivo*. (4)



**Figura 2.** Punto cuántico. (5)

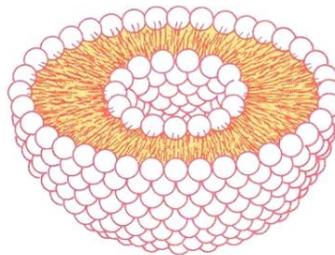
- b. Otros están formados por metales nobles: oro, plata, platino, cobalto, hierro... (2)



**Figura 3.** Nanopartícula de oro funcionalizada. (2)

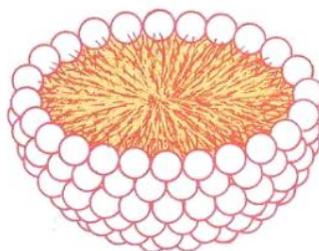
3. Nanopartículas basadas en lípidos.

- a. Liposomas: vesícula de forma esférica constituido por una membrana formada por fosfolípidos anfipáticos y colesterol que encapsulan un interior acuoso (3) [figura 4]. Esta estructura junto con su alta biocompatibilidad le permite actuar como vehículo de diferentes terapias dentro del organismo. De hecho, fueron los primeros en ser aprobados en el campo de la oncología en 2005. (6)



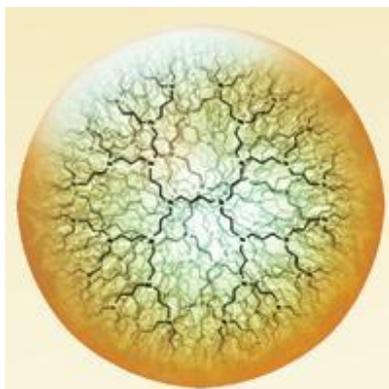
**Figura 4.** Liposoma. (7)

- b. Micelas: estructura coloidal esférica con exterior hidrofílico e interior hidrofóbico (3)[figura 5]. Las características de su centro le otorga la posibilidad de ser utilizado como recipiente de fármacos. (6)



**Figura 5.** Micela. (7)

4. Basados en proteínas. Consisten en la formación de nanotubos y nanopartículas a partir del autoensamblaje de proteínas. Un ejemplo sería la réplica artificial de estructuras pseudovirales, sin material genético pero con la misma estructura que el virus, que al ser huecas pueden ayudar a transportar vacunas o cualquier fármaco o molécula de interés en su interior. (8)
5. Nanomateriales poliméricos. Nanoestructuras formadas por la unión de polímeros.
6. Dendrímeros. Polímeros a escala nanométrica elaborados a partir de unidades ramificadas. En la superficie consta de varios extremos de cadena que se pueden adecuar para realizar diferentes funciones [figura 6]. Igualmente, al encerrar una cavidad interior puede emplearse para intercalar otras moléculas que será beneficioso por ejemplo en la distribución de fármacos. (2)



**Figura 6.** Dendrímero.(9)

### **1.3. NANOMEDICINA.**

La medicina es un ámbito en el que la nanotecnología ya ha empezado a trabajar. La nanomedicina utiliza los nanomateriales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de diversas enfermedades así como para adquirir conocimientos en su fisiopatología (10) ya que es en la nanoescala donde se originan todas las enfermedades. Además, su uso puede encontrarse en otras industrias; farmacéutica, medioambiental o alimentaria, todas ellas tras una misma meta, mejorar la calidad de vida de las personas.

El principal campo de actuación de la nanomedicina hoy por hoy es la administración de medicamentos, la liberación controlada y dirigida de fármacos, (1) la regeneración de tejidos y estructuras musculares, óseas y cartilaginosa. Un ejemplo sería el uso de nanotubos de carbono para crear nuevos biomateriales para, por ejemplo, reforzar los huesos dañados en personas con osteoporosis.

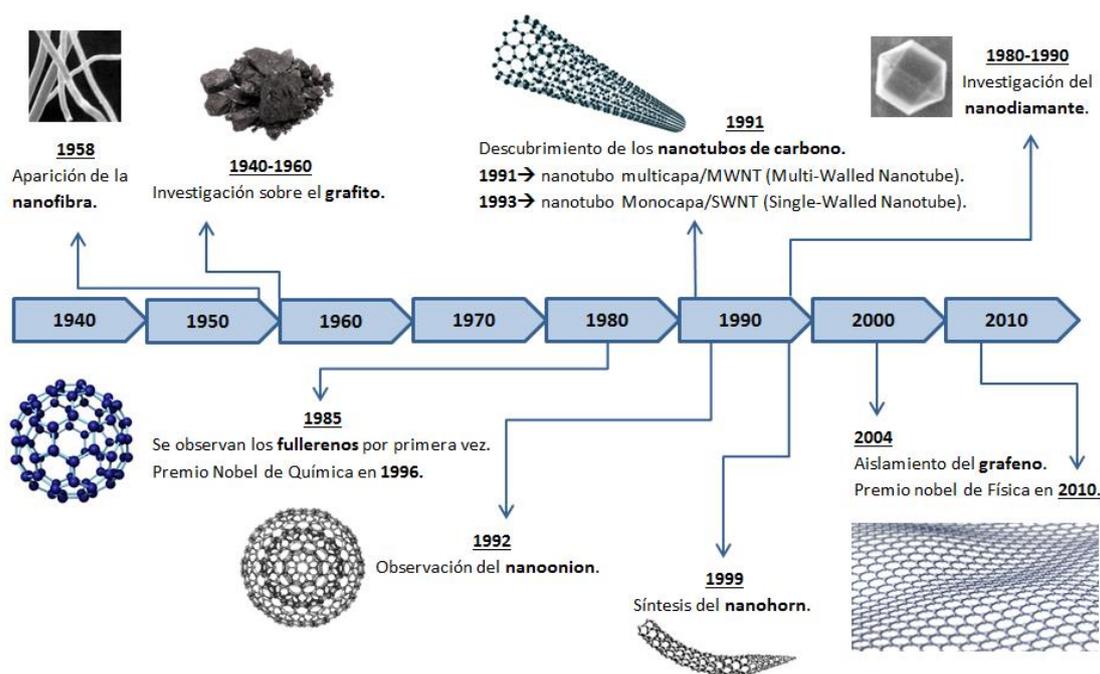
Asimismo, la nanomedicina es de gran ayuda en cuanto al diagnóstico de las enfermedades se refiere. Por ejemplo, se han diseñado nanopartículas fluorescentes capaces de identificar de forma específica proteínas diana asociadas a células, por ejemplo, cancerosas.

Todas estas aplicaciones en el campo de la medicina se fundamentan en el propio funcionamiento del cuerpo humano. Una idea interesante es la fabricación de nanomateriales que tengan las mismas características que las estructuras naturales. A pesar de que a día de hoy se encuentra en una fase inicial, se cree que muchas de sus aplicaciones y progresos están al llegar. (11)

## 2. NANOMATERIALES DE CARBONO.

El carbono es un bioelemento primario, por lo que es imprescindible para la vida. Aunque este solo represente el 0,3% de la tierra, es uno de los componentes principales del cuerpo humano después del oxígeno, representando el 18% de su totalidad. Por esta razón, a lo largo del tiempo se ha investigado acerca de este elemento. Se sopesó la idea de que el carbono puro se encontraba de dos maneras a temperatura y presión ambiente: en forma de grafito y diamante. Sin embargo, ha sido muy llamativo que se hayan ido descubriendo otras formas de carbono en la naturaleza en los últimos años, más conocidas como los alótipos de carbono [figura 7]. En química, alotropía es la propiedad que tienen algunos elementos para presentarse con estructuras moleculares distintas.

Por ejemplo, en los años 70 se descubrieron los nanotubos, en 1985 el fullereno, una molécula compuesta por sesenta átomos de carbono y por último, hace poco más de una década en el 2004, el grafeno. Sin embargo su estudio no acabó ahí y hoy en día siguen estudiándose nuevas formas alotrópicas del carbono.



**Figura 7.** Línea del tiempo de los diferentes alótipos del carbono.

Los nanomateriales de carbono podrían jugar un papel muy importante en medicina, principalmente por encontrarse en el cuerpo humano en una elevada proporción. Entre sus numerosas características destaca que se trata de un material biocompatible por lo que su aplicación en el organismo está siendo muy estudiada. Por ejemplo, como se verá más adelante, los nanotubos de carbono tienen propiedades de configuración similares a los elementos del citoesqueleto, lo que les permite interferir con la biomecánica de los mecanismos de la división celular y alterarla.

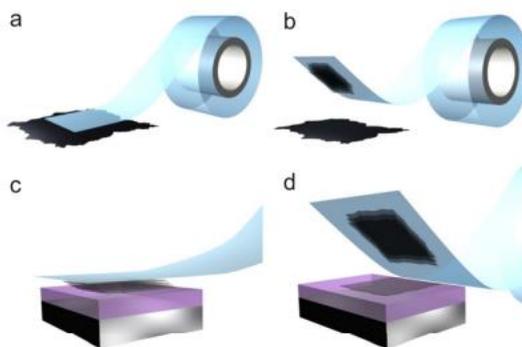
Visto esto, nos centraremos en los nanomateriales compuestos de carbono; su descubrimiento, estructura, las propiedades que esta les confiere y sus aplicaciones médicas, muchas de ellas todavía en investigación.

## 2.1. TIPOS DE NANOMATERIALES DE CARBONO.

### 2.1.1. GRAFENO.

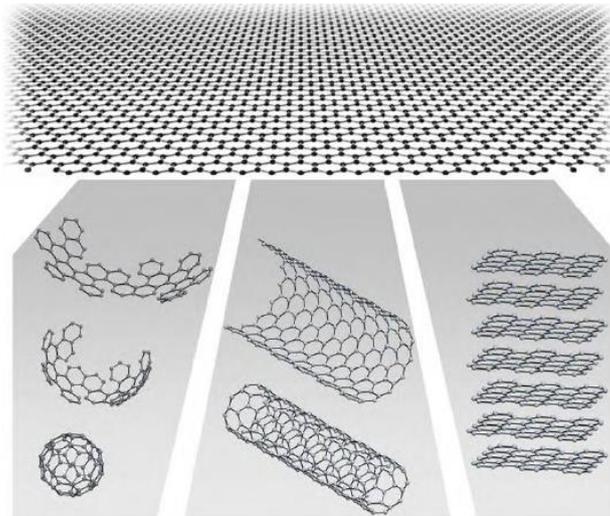
#### 2.1.1.1. Descubrimiento.

Después de intentar desarrollar la estructura más elemental del carbono desde finales del siglo XIX, de considerar que esta y sus peculiaridades eran simples hipótesis descritas en los libros en 1946, ya que de producirse se trataría de un material muy inestable, científicos de la Universidad de Manchester fueron capaces de aislar por primera vez en el 2004 el grafeno. (12) Casi por casualidad, a partir del grafito, específicamente de la mina de un lápiz, y una cinta adhesiva, se descubrió cómo el grafito se separaba en láminas monocapa de carbono, el grafeno [figura 8]. (13) El descubrimiento resultó tan irrisorio que el artículo donde explicaban que habían logrado aislar el grafeno tras pegar y despegar una simple cinta Scotch al grafito fue rechazado hasta en dos ocasiones. Sin embargo, esto hizo que Andre Geim y Kostya Novoselov ganaran el premio Nobel en Física en el año 2010. (12)



**Figura 8.** Exfoliación micromecánica. **a.** La cinta adhesiva se presiona sobre un cristal de grafito. **b.** Las láminas superficiales del grafito se adhieren a la cinta. **c.** La cinta con los restos se vuelve a presionar sobre el grafito. **d.** Al despegarse, la capa inferior queda sobre el sustrato. (14)

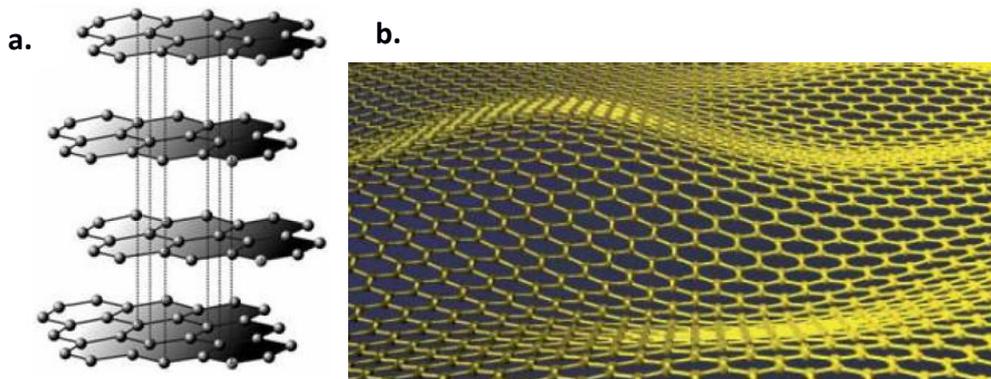
De esta manera, fue como se vio que el grafito consiste en la unión de átomos de carbono mediante puentes de Van der Waals entre varias capas de grafeno. El grafeno es el constituyente estructural base sobre el que se forman los demás nanomateriales de carbono, entre ellos los nanotubos de carbono y fullerenos, como veremos más adelante [figura 9].



**Figura 9.** El grafeno es la base estructural sobre la que se forma el fullereno, el nanotubo y el grafito. (15)

### 2.1.1.2. Estructura.

El grafeno es una estructura nanométrica bidimensional (ya que su superficie puede tener hasta varios centímetros cuadrados) (16) con forma de lámina, tan fina que solo consta de un átomo de espesor (0.1 nm) unido a otros formando una red hexagonal que asemeja al panal de abejas [figura 10b]. (17) Con tan solo un gramo de grafeno alcanzaría a cubrir un campo de fútbol entero. (2) Al agruparse varias láminas de grafeno mediante interacciones de tipo van der Waals separadas por 0,34 nm se forma el grafito [figura 10a]. (18)



**Figura 10. a.** La unión de láminas de grafeno constituye el grafito (2). **b.** Lámina de grafeno. (13)

### 2.1.1.3. Propiedades.

Siendo el único elemento constituido por una lámina de átomos que puede ser formado y examinado al detalle, este cristal bidimensional destaca por poseer limitadas imperfecciones y ser el más fino de la naturaleza. (17)

A pesar que al principio de su descripción se suponía que el grafeno era termodinámicamente inestable, se ha comprobado que en realidad es estable y ostenta propiedades mecánicas y electrónicas extraordinarias. (16) Asimismo, aunque su aspecto asemeje a un material frágil, quebradizo y delicado, en realidad se trata de una estructura con una resistencia formidable. Tanto es así que desde su descubrimiento se han realizado varios ensayos para completar el estudio sobre el grafeno, en concreto para medir la resistencia del mismo y demostrar que nos encontramos ante el elemento más fuerte del mundo. En uno de ellos se investigó la fuerza necesaria para romper el grafeno con la ayuda de un instrumento en punta formado por diamante. Los resultados que se obtuvieron demostraron que la tensión alcanzada antes de fragmentarse fue de 130 GPa, 264 veces mayor que la tolerada por la tela de araña. La equivalencia que se utilizó para comprenderlo fue imaginarse un filamento de tela de araña del espesor de un lapicero deteniendo en pleno vuelo un avión Boeing 747. (2)

Por lo tanto, las propiedades más relevantes y reveladas hasta ahora a destacar sobre el grafeno son:

- Se trata de un material con alta dureza y resistencia. Se podría decir que es 300 veces más fuerte que el acero y que el diamante y muchísimo más ligero. (2,12)
- Su alta elasticidad le hace diferenciarse de otros cristales permitiéndole distenderse mucho más. Suele ser comparado a la fibra de carbono por su ligereza pero el grafeno es sin lugar a dudas más flexible. Esto, junto con su resistencia le hace soportar, como se ha ido viendo en los ensayos, enormes tensiones de deformación haciendo que pueda sostener átomos de oro, níquel y otros metales pesados sin alterarse. (2,17)
- Su capacidad de autoenfriamiento. (2)
- El soporte a la radiación ionizante. (2)
- Reacciona químicamente con otros elementos dando lugar a compuestos con diferentes características. (2)
- En presencia de luz crea electricidad. (2) Importante como veremos para después ser útil en la llamada fototerapia.
- A pesar de que el grafeno es un alótropo del carbono y este, al ser un material no metálico no es conductor de electricidad, se ha visto que el primero sí se comporta como semiconductor. (13)

Siguiendo sus peculiaridades, el grafeno es un material cuyas propiedades lo posicionan entre los metales y los semiconductores. (17) Así se explica que este cristal conduzca la electricidad por encima de las capacidades de los materiales metálicos. (2) Gracias a esta propiedad y a que las células nerviosas del organismo se comunican mediante corriente eléctrica, se está investigando la posibilidad de crear implantes neuronales que reemplacen los circuitos perjudicados en enfermedades como el Parkinson y la epilepsia. A su vez, se ha concebido la idea de crear implantes de retina para la ceguera.

Por todo esto, el grafeno presenta alta conductividad térmica y eléctrica. Concretamente, en varios ensayos, al compararse con el silicio en la realización de un mismo trabajo se ha visto que consume menos electricidad (2) y que es incluso mejor conductor eléctrico que el cobre. (12)

## 2.1.2. NANOTUBO DE CARBONO.

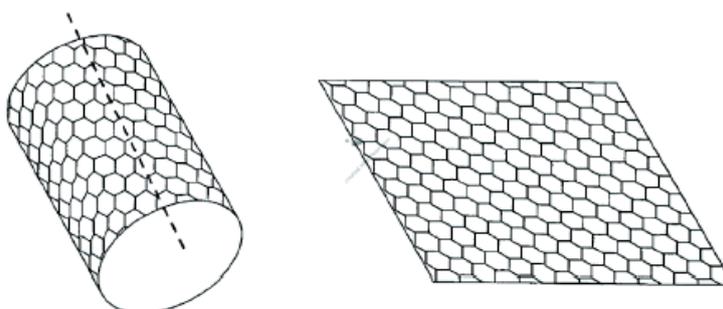
### 2.1.2.1. Descubrimiento.

Se cree que la primera demostración de su existencia fue en 1952, cuando se difundieron imágenes de tubos de carbono en el diario oficial de química y física de la Unión Soviética. Sin embargo, al ocurrir durante la guerra fría y el hecho de que fuera publicado en el idioma oficial, hizo que pasara totalmente desapercibido al resto del mundo. (2) Más tarde, aunque fueron descritos una vez más en 1976 por el Dr. Endo, no fue hasta 1991 cuando se publicó un artículo acerca de ellos en la revista Nature de la mano del Dr. Iijima, considerado como el descubridor de los nanotubos de carbono (CNTs). (16,19)

### 2.1.2.2. Estructura.

Se trata de otra estructura alotrópica del carbono. Pese a que también hay nanotubos de otros materiales (silicio, nitruro de boro...) el nombre se destina primordialmente a los nanotubos de carbono o CNTs, por sus siglas en inglés (Carbon Nanotubes). La configuración del nanotubo deriva del enrollamiento de la hoja de grafeno sobre sí misma, formando una estructura cilíndrica hueca unidimensional [figura 11], ya que como se dijo al principio, el grafeno es la base del resto de nanomateriales de carbono. (2)

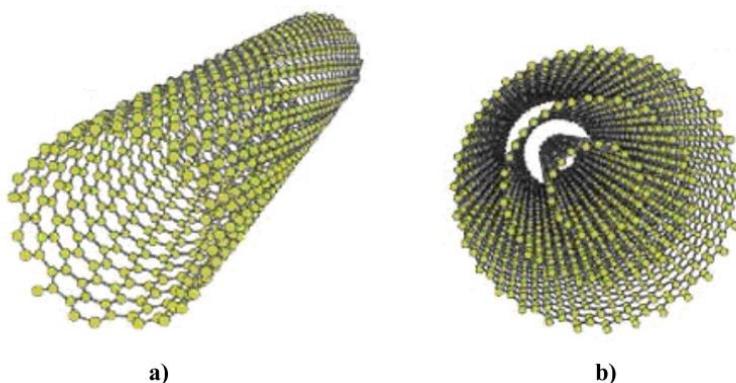
De esta manera, dependiendo de la conformación que adopte la lámina de grafeno, pueden formarse distintos tipos de nanotubos. (2) Existen varias maneras de clasificarlos pero aquí nos centraremos en su número de capas. (19)



**Figura 11.** Enrollamiento de la lámina de grafeno sobre sí misma en la formación del nanotubo de carbono. (19)

En cuanto al diámetro, al tratarse de un nanomaterial, se encuentra en la escala nanométrica pudiendo variar su tamaño hasta los 100nm. Sin embargo, su longitud puede llegar a alcanzar varias micras. (20,21)

Teniendo en cuenta el número de capas por el que están formados, se distinguen principalmente tres tipos. Si solo está integrado por una hoja de grafeno será el nanotubo monocapa o SWNT (Single-Walled Nanotube), por dos el nanotubo de doble capa o DWNT (Double-Walled Nanotube) y en caso de estar constituido por más de dos se trata del nanotubo multicapa o MWNT (Multi-Walled Nanotube) [figura 12]. (2) El primer nanotubo en exhibirse en su descubrimiento en 1991 fue el multipared y dos años más tarde, en 1993, el de pared simple. (22)



**Figura 12. a)** Nanotubo monocapa o SWNT (Single-Walled Nanotube). **b)** Nanotubo multicapa o MWNT (Multi-Walled Nanotube). (2)

### 2.1.2.3. Propiedades.

Es la estructura del nanotubo la que le confiere diferentes propiedades dependiendo de la manera en la que se enrolle la lámina de grafeno, la quiralidad, el diámetro, la longitud y el número de capas. Según ello, se obtienen nanotubos conductores, semiconductores o aislantes de la corriente eléctrica.

Como veremos a continuación, gozan de propiedades electrónicas, térmicas y mecánicas superiores si los comparamos con otros materiales.

Por ejemplo, pese a que hoy en día el material por excelencia utilizado para transportar electricidad es el cobre, se ha visto que los nanotubos de carbono pueden sustituirlos en un futuro ya que son capaces de transportar grandes corrientes a temperatura ambiente. (20) Una vez más, esta propiedad puede aprovecharse en el ámbito de la ingeniería de tejidos creando dispositivos de estimulación para la regeneración del sistema nervioso enfermo.

Asimismo, actualmente son considerados incluso mejores que el propio acero ya que pueden llegar a ser 10 veces más duros y resistentes que este y a su vez, 6 veces más ligeros. Esto se debe primordialmente a los fuertes enlaces covalentes que unen los

átomos de carbono. La estabilidad que presentan es mayor en el nanotubo de pared múltiple que en el simple. Aunque no hay nada seguro y todavía siguen realizándose varios estudios, mientras que un cable del mejor acero conocido puede soportar 20 toneladas, se estima que un cable de nanotubos de  $1\text{cm}^2$  de calibre podría soportar hasta un peso de 1500 toneladas (22). Son incluso flexibles, pueden doblarse sin alterar ni romper su estructura interior.

Por otro lado, en cuanto a sus propiedades térmicas, se sabe que los nanotubos de carbono constan de una conductividad térmica de  $6000\text{ W/mK}$  y que son estables a grandes temperaturas, aproximadamente en el vacío a  $2800^\circ\text{C}$  y en el aire a  $750^\circ\text{C}$ . (22) En consecuencia se podría decir que transmiten aproximadamente 20 veces más calor que el cobre y otros metales. (2)

También tienen la capacidad de modificar sus propiedades en función de los elementos encapsulados en su interior (metales o gases).

Por último, algo muy importante en estos nanomateriales es que también poseen defectos que modifican sus peculiaridades. Mínimos cambios en su estructura, como puede ser la ausencia de un átomo (vacío atómico) o defectos “stone-wale” pueden ocasionar grandes cambios (descenso de la dureza, alteración de propiedades eléctricas y térmicas). (2)

Debido a la reactividad de su superficie se pueden provocar estos defectos estructurales en su pared más superficial en el laboratorio mediante reacciones químicas. Esto genera sitios que serán de gran utilidad para hacerlos más biodegradables dentro de los macrófagos y las células. Por lo tanto, una vez que los nanotubos de carbono hayan llevado a cabo su función, las enzimas intracelulares podrán atacarlos rompiendo los anillos perfectos de los carbonos y finalmente degradándolos.

### **2.1.3. FULLERENO.**

#### **2.1.3.1. Descubrimiento.**

De igual manera que ocurrió con los anteriores alótropos del carbono, el fullereno se describió en los años 70 pero sin ninguna demostración física en la naturaleza. No obstante, no fue hasta quince años más tarde en Texas, en la Universidad Rice de Houston, cuando H. Kroto, R.F. Curl y R. Smalley descubrieron esta curiosa estructura, consiguiéndoles el hallazgo el premio Nobel de Química en 1996. (20)

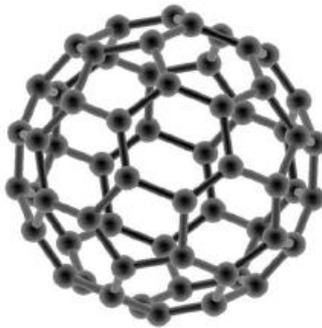
En un principio el nombre que se le asignó fue el de “buckminsterfullerene” por recordar a la configuración que el arquitecto Richard Buckminster Fuller utilizó para edificar la cúpula construida en Montreal en 1967. Este nombre ha ido derivando hasta hoy en día que se conoce como fullereno. (2)

Además, es llamativo que el fullereno es más frecuente encontrárselo que el grafito y el diamante, como por ejemplo en el humo y el hollín de combustiones. (23)

### 2.1.3.2. Estructura.

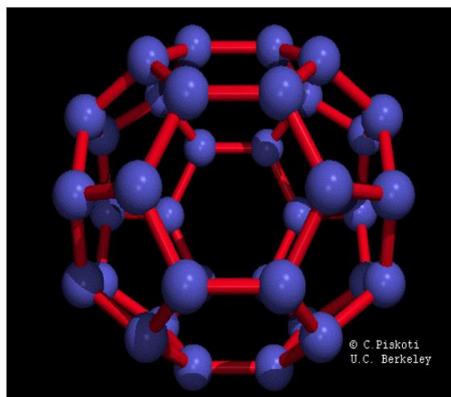
Aunque el  $C_{60}$  es el más habitual, existen fullerenos con más átomos de carbono ( $C_{70}$ ,  $C_{76}$ ,  $C_{84}$ ,  $C_{240}$ ,  $C_{540}$ ,  $C_{960}$ ) y con menos ( $C_{32}$ ,  $C_{44}$ ,  $C_{50}$ ,  $C_{58}$ ). Por lo tanto, lo que se descubrió no fue un solo tipo de nanomaterial, sino una familia entera. (23)

La estructura del  $C_{60}$  está formada por 60 carbonos dispuestos en forma de 12 pentágonos y 20 hexágonos. (16) Uniéndose cada átomo de carbono a otros tres mediante un enlace doble y dos sencillos, se forma una estructura que asemeja a un balón de fútbol [figura 13]. (23)



**Figura 13.** Estructura del fullereno  $C_{60}$  o “buckminsterfullerene”. (2)

Por otro lado, está la molécula  $C_{36}$ , también llamada “stickyball” por ser más inestable que la anterior y está formada sólo por 36 átomos de carbono [figura 14]. Lo característico de esta es que debido a que puede ligarse a otras moléculas puede formar nuevos elementos con características dispares.



**Figura 14.** Estructura del fullereno  $C_{36}$ . (2)

Al tratarse de estructuras huecas, pueden albergar en su interior otros átomos o moléculas pequeñas. Al compuesto que almacena de esta forma otros materiales se le conoce como fullereno endoédrico o endofullereno. Esta característica hace que se esté investigando su aplicación en medicina como transportador de fármacos. (24)

### **2.1.3.3. Propiedades.**

Descrito como el tercer nanomaterial de carbono más estable, detrás del diamante y el grafeno, el fullereno presenta muchas otras propiedades, siempre originadas por su estructura. Como se decía, es un elemento invariable ya que para alterar su organización son necesarias temperaturas mayores de 1000°C aproximadamente, dependiendo del número de carbonos por el que se componga (23). Va a ser esta estabilidad de los enlaces la que le otorgue menor reactividad. (2)

Además, al tratarse de un compuesto muy apolar es insoluble en la mayoría de los disolventes, siendo solo posible disolverse en disolventes muy orgánicos como en el caso del tolueno. (2)

Se ha publicado en estudios que los fullerenos disponen de la capacidad de actuar como antioxidantes biológicos, o lo que es lo mismo, pueden relacionarse con superóxidos sin ser consumidos. Tal propiedad podrá ser útil en medicina para situar los puntos de generación de radicales libres en las células, por ejemplo en las mitocondrias. (25)

## **2.1.4. NANOFIBRA.**

### **2.1.4.1. Descubrimiento.**

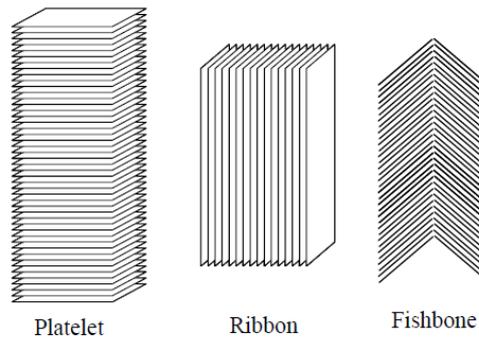
Las primeras ilustraciones de las nanofibras aparecieron en 1958 gracias a Hillert y Lange aunque ya habían aparecido alusiones a ellas en 1889.

### **2.1.4.2. Estructura.**

De estructura similar al nanotubo, el nanofilamento es un material filamentosamente formado por láminas hexagonales de átomos de carbono con un calibre entre 0,4-500nm y que puede adquirir varios milímetros de longitud. No obstante, sí que se diferencian en algo más que en su diámetro, y es que mientras el nanotubo se enrolla sobre sí mismo dejando en su interior un espacio, la nanofibra no. (26)

En función del ángulo que conforman las láminas de grafeno con respecto al eje longitudinal de crecimiento, podemos clasificar las nanofibras en tres tipos [figura 15]. Si estas se disponen de forma paralela se forman las de tipo tubular o "ribbon". Si son

perpendiculares serán las nanofibras en placas o “platelet”. Por último, si se establecen de forma oblicua se crean las nanofibras en forma de espina de pescado o “fishbone”. (26)



**Figura 15.** Tipos de nanofibras. (26)

#### **2.1.4.3. Propiedades.**

Debido a su semejanza con el nanotubo, la estructura les aporta casi las mismas singularidades electrónicas, mecánicas y térmicas. Dependiendo de su calibre y estructura helicoidal tridimensional, se pueden encontrar nanofibras con conducta metálica, semimetálica o aislante. De la misma manera que los nanotubos, las nanofibras son unas estructuras muy resistentes gracias a los enlaces que unen sus átomos de carbono si bien cualquier defecto en su organización podría reducir su entereza. Por último, como el resto de alótopos, es capaz de mantenerse inalterable a grandes temperaturas (aproximadamente en el vacío 2800°C y en presencia de oxígeno 750°C). (26)

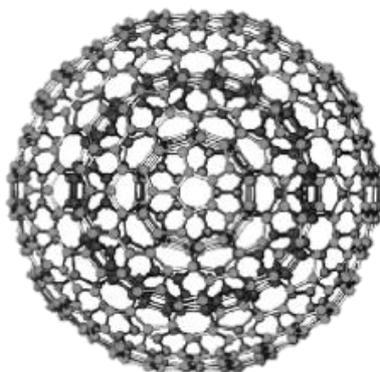
#### **2.1.5. NANOONION.**

##### **2.1.5.1. Descubrimiento.**

Un año más tarde del hito de los nanotubos de carbono en 1991 se presentó oficialmente una nueva estructura de carbono. Fue Ugarte quien, a través del microscopio electrónico de transmisión de alta resolución, observó cómo el hollín de carbono del nanotubo (27) era irradiado con un haz de electrones formando el hoy conocido como “cebollas de carbono” o “nano-onion”. (28)

### 2.1.5.2. Estructura.

La estructura del nanocorbolla consiste en un núcleo de fullereno C<sub>60</sub> sobre el que se disponen varias capas esféricas concéntricas grafiticas [figura 16]. Estas son aproximadamente de 0,7-5 nm de diámetro cada una, dejando entre ellas 0,34 nm de espacio para unirse mediante fuerzas Van der Waals. (29) El elemento en su totalidad suele constar de un grosor de 3-50 nm. (30) Si la capa más interna está formada por 60 átomos de carbono, el resto de cubiertas van aumentando a su vez en  $60n^2$ , siendo "n" el número de capas. (27) Dado que el nanocorbolla puede ser considerado como familia de los fullerenos más grandes, también es llamado NOLF por sus siglas en ingles Nano Onion-Like Fullerene.



**Figura 16.** Estructura del NOLF de  $60n^2$ . (27)

### 2.1.5.3. Propiedades.

Se podrían resumir las propiedades de los nanocorbolla en: electrónicas, ópticas y magnéticas. En cuanto a las propiedades electrónicas se sitúa entre el grafito y el fullereno. (27)

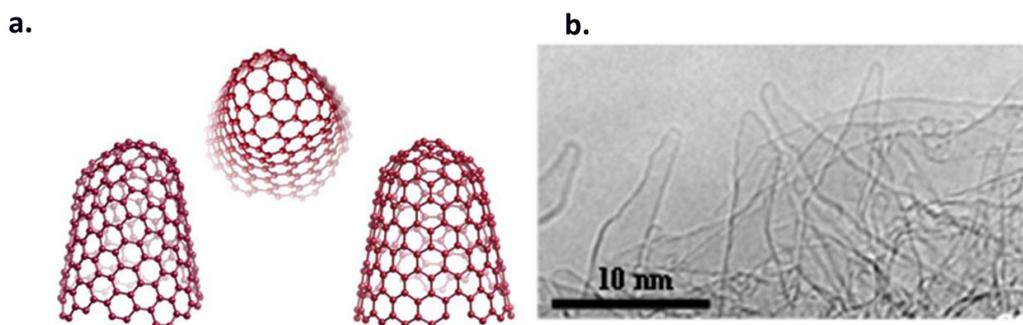
## 2.1.6. NANOHORN.

### 2.1.6.1. Descubrimiento.

A raíz del descubrimiento de los nanotubos de pared simple, se realizaron más estudios consiguiéndose finalmente sintetizar un nuevo nanomaterial. Fue una vez más Sumio Iijima quien lo consiguió en 1999 llamándole single-walled carbón nanohorn (SWNH). (31)

### 2.1.6.2. Estructura.

Se trata de un elemento de pared simple de átomos de carbono con estructura tubular de alrededor de 2-5 nm. Recibió su nombre de nanocuerno o *nanohorn* ya que no mantiene la misma estructura a lo largo de su eje, si lo hiciera hablaríamos de un nanotubo, por lo que uno de los límites adquiere una forma cónica cerrándose al final [figura 17]. (32)



**Figura 17. a.** Estructura del nanohorn. **b.** Nanohorn visto mediante microscopio electrónico de transmisión. (33)

### 2.1.6.3. Propiedades.

Estas nanoestructuras también podrían utilizarse como sistemas de transporte de medicamentos y ha demostrado su utilidad en la terapia fotodinámica contra el cáncer debido a que puede generar calor tras la absorción de luz de determinadas longitudes de onda.

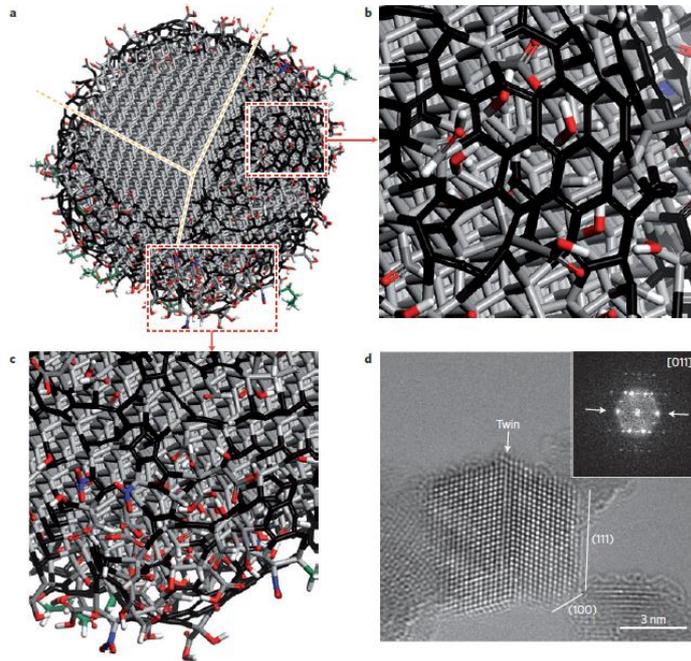
## 2.1.7. NANODIAMANTE.

### 2.1.7.1. Descubrimiento.

En realidad, las partículas a nanoescala del diamante fueron producidas por primera vez en la URSS en la década de los 60 mediante detonación. Sin embargo, permanecieron ocultas al mundo hasta finales de los 80. Fue entonces, con la llegada de 1990 cuando comenzaron los estudios acerca de los nanodiamantes. (34)

### 2.1.7.2. Estructura.

Su estructura se asemeja a la del diamante pero en escala nanométrica [Figura 18].



**Figura 18.** Nanodiamante. (34)

### 2.1.7.3. Propiedades.

Al igual que el diamante, el nanodiamante es un material extraordinario y hereda la mayoría de sus propiedades superiores. Entre ellas se incluye la dureza, la biocompatibilidad, las propiedades ópticas y fluorescentes, la alta conductividad térmica, la resistencia a ambientes duros, la estabilidad química y la resistencia eléctrica.

Varios estudios han sido los que han demostrado que el nanodiamante es menos tóxico que otras nanopartículas de carbono, por lo que actualmente está siendo más investigado para ser aplicados al mundo de la medicina, sobre todo en el diagnóstico por imagen y la liberación de fármacos. (34)

### 3. NANOMATERIALES DE CARBONO EN MEDICINA.

---

En esta sección hablaremos de cómo los diversos nanomateriales de carbono, gracias a sus propiedades vistas en el apartado anterior, tienen un gran interés para aplicarlos en medicina. Como mencionábamos, la nanomedicina nos va a permitir actuar en la raíz de la patología, a nivel molecular, lo que servirá en un futuro a medio plazo para realizar un diagnóstico precoz de la patología y actuar a partir de ahí en consecuencia.

(1) Es importante recalcar la gran repercusión que están teniendo en la especialidad de oncología médica debido a que las investigaciones demuestran que los nuevos tratamientos mejoran la eficacia y aminoran la toxicidad producida por los actuales (principalmente acotado a radioterapia y quimioterapia). (6)

En los últimos años ha surgido la idea del nanoteranóstico, concepto que fusiona el diagnóstico, tratamiento y evaluación de enfermedades, explotándose algunas moléculas de superficie como dianas moleculares diagnósticas y terapéuticas. (6)

Uno de los grandes problemas de estas nanoestructuras es que el organismo las va a detectar y considerar como extrañas, siendo eliminadas por el sistema fagocítico mononuclear. Para evitar esto, se modifica su superficie a través de polímeros hidrofílicos. El método para hacerlo es conocido como pegilación, que consiste en revestir los nanomateriales por ejemplo, con polietilenglicol (PEG).

Siguiendo una sistemática, organizamos sus aplicaciones en medicina de la siguiente manera.

#### Diagnóstico:

- *In vivo*: contraste para imágenes.
- *In vitro*: biosensores.

#### Tratamiento:

- Diseño y liberación mediada de fármacos.
- Antimicrobianos, antivirales, antifúngicos.
- Terapia fotodinámica.
- Terapia génica.

#### Medicina regenerativa.

#### Prevención:

- Vacunas.
- Antioxidantes.
- Anticonceptivos.

### 3.1. DIAGNÓSTICO.

El nanodiagnóstico podría ayudar a la filiación rápida de enfermedades para poder aplicar una terapia específica con mayor probabilidad de curación. Para ello los nanomateriales entrarán dentro del organismo detallando la existencia del patógeno o se emplearán sobre muestras del paciente. Para esto es necesario que los elementos sean biocompatibles, lo que confirmará su eficacia y disminuirá los efectos secundarios. Aquí entra el diagnóstico por imagen, donde los nanomateriales se utilizan como elementos de contraste para el marcaje. (4) Este marcaje se realizará a nivel molecular pudiendo interactuar y por lo tanto distinguir las células dañadas o las proteínas alteradas incluso antes de la aparición de los síntomas. (11) Por otro lado, en el diagnóstico *in vitro*, aparece un concepto nuevo, el de biosensor. Un biosensor es un instrumento de elevada sensibilidad apto para localizar en tiempo real analitos químicos y agentes biológicos con gran selectividad. (4)

#### 3.1.1. DIAGNÓSTICO *IN VIVO*.

Empezamos con los **nanotubos de carbono** funcionalizados (con PEG) que debido a su biocompatibilidad ya se han utilizado como distribuidores de marcadores en la tomografía por emisión de positrones en ratones. (35) Pero no han sido los únicos, los **nanodiamantes** y **nanoonions** se han utilizado en otras pruebas de imagen como la resonancia magnética (34). En cuanto al **fullereno**, que también cuenta con un alto grado de biocompatibilidad y escasa toxicidad, va a permitir transportar átomos inestables en su interior para esta misma función. Son los llamados **endofullerenos**, con átomos metálicos en su interior los que se apliquen en la resonancia magnética y la radiografía. (25)

Todo esto puede ayudarnos, además de para diagnosticar patologías y conocer su localización exacta, para el seguimiento de los efectos de los tratamientos instaurados. (3)

#### 3.1.2. DIAGNÓSTICO *IN VITRO*.

Se incluye en este apartado cualquier material que se emplee para estudiar muestras procedentes del organismo (sangre o tejidos) fuera del paciente.

Los **nanotubos de carbono** son los que parece jugarán un papel principal a la hora de crear nuevos dispositivos. Estos cuantificarán analitos que hasta ahora no habían sido posibles (placas de amiloide en Alzheimer)(36) o para mejorar la detección de otros (PSA, CEA, CA 19.9, alfa fetoproteína) que permitirán el descubrimiento de las células cancerosas implicadas en estadios precoces. (37) La importancia de los nanotubos en

este ámbito recae en que poseen una gran superficie sobre la que poder pegar químicamente anticuerpos y antígenos específicos. Así podrán reconocer proteínas o moléculas implicadas en ciertas enfermedades. Es por esto por lo que los nanotubos de carbono son valorados como los biosensores ideales. Así, mediante la utilización de anticuerpos y antígenos específicos, los nanotubos de carbono pueden ser capaces de identificar proteínas de interés en células o tejidos diana. (35) También se está mencionando la creación de un biosensor de glucosa, aunque su llegada aún está por verse. (12)

## 3.2. TRATAMIENTO.

El foco de las investigaciones en nanomedicina reside aquí, en el desarrollo de nanofármacos y de su distribución por el cuerpo.

### 3.2.1. LIBERACIÓN MEDIADA DE FÁRMACOS.

Hasta ahora, las dificultades a las que se han tenido que enfrentar en el enfoque al tratamiento de enfermedades son: la distribución dentro del organismo de las drogas de manera no específica, la insuficiente concentración localizada en el área enferma y la resistencia que maduran las células a los fármacos. Por lo tanto, la nanomedicina busca desarrollar terapias que sean específicas del tejido/órgano afectado pudiendo traspasar las barreras biológicas del organismo y actuar a nivel local a altos niveles. (6)

Por un lado, tenemos el llamado "*targeting* pasivo" y por otro, el "*targeting* activo". El primero de ellos aprovecha una condición del endotelio de los capilares, que está formado por células distanciadas por holguras de 200-600 nm. De esta manera, los nanomedicamentos son capaces de atravesar los espacios intracelulares por convección para llegar al intersticio enfermo y acumularse en él. (6)

En la biodistribución activa o "*targeting* activo" se busca la acumulación específica del nanomedicamento en el tejido dañado. (6) Esto también es citado como liberación controlada de fármacos y consiste en emplear estas nanoestructuras para transportar medicamentos a los tejidos afectados siendo solo liberados cuando lleguen a ellos. Así, se disminuirán los efectos secundarios a otros niveles ya que, durante su circulación por el organismo, los fármacos se encuentran desactivados o resguardados en su interior. (4) Los nanomateriales usados para la liberación específica deben ser menores de 200nm o estar "camuflados" con PEG, porque de lo contrario activarían el sistema mononuclear fagocítico. (3)

Debido a su tamaño se ha conseguido atravesar barreras biológicas como endotelios inflamados, microcapilares, tejidos tumorales y la más importante, la barrera hematoencefálica. Esta última posibilitará el tratamiento de enfermedades localizadas

en el sistema nervioso que hasta ahora había sido imposible. Por último, su administración intravenosa permitirá olvidarse de la formación de trombos, ya que los nuevos fármacos serán de menor diámetro que los microcapilares. (3)

La idea sobre la que se sustenta la liberación controlada de fármacos es la encapsulación de moléculas activas dentro o su adhesión a la superficie de nanoelementos como fullerenos o nanotubos de carbono, capaces de ser administrados por vía oral, intravenosa, inhalada o tópica. De esta manera, adoptarían el papel de “nanovehículos” o “nanosubmarinos”. Para que ocurra el depósito específico del fármaco en el tejido enfermo pueden integrarse proteínas u otras moléculas a la superficie de los nanomateriales que los hagan encaminarse a su objetivo. (20)

Por lo tanto, el objetivo principal de los nanomedicamentos se basa en la caracterización detallada de las dianas moleculares y en confirmar que estos solo intervienen en los tejidos para los que han sido sintetizados. (3)

En el caso de los **nanotubos de carbono** funcionalizados, al tener un grado alto de biocompatibilidad y ser muy solubles (3) son idóneos para el transporte de fármacos que de manera aislada no son bien tolerados por el organismo, como podría ser el caso de antitumorales (cetuximab o paclitaxel). Así, mediante la unión de un anticuerpo a la superficie del nanotubo que transporta el medicamento, se permite la unión del nanotubo a su célula diana de manera específica dentro del organismo y la liberación controlada y localizada de la terapia. (3)

Aunque todavía están en proceso estudios sobre su toxicidad, ya se ha visto que las mitocondrias son las organelas de acumulación por excelencia para generar toxicidad, mientras que los lisosomas son las organelas en el punto de mira para la aplicación farmacológica. Cuando los nanotubos entran en las células, las mitocondrias producen radicales libres de oxígeno que la dañan, primero a las propias mitocondrias, y después a los lisosomas y la célula de manera global, desencadenando la apoptosis. Sabiendo esto, los ensayos realizados en la Enfermedad de Alzheimer sobre su tratamiento con acetilcolina transportada por nanotubos de pared simple dirigido a lisosomas neuronales, han sido muy exitosos. Esto se debe a que mediante el control de la dosis administrada es posible asegurarse de que los nanotubos se encapsulen en los lisosomas de manera prioritaria evitando la producción de radicales libres de oxígeno por las mitocondrias. (3)

Es la estructura de los nanotubos la que va a proporcionar tres tipos de relación entre él y el fármaco. Estos son: situando los principios activos dentro de ellos envolviéndolos, anexándolos a su superficie exterior mediante enlaces covalentes o no covalentes y utilizarlos a modo de nanocatéteres. Su llegada final a la célula diana es posible por la funcionalización de los nanotubos con PEG haciendo que sean invisibles al sistema inmune, atraviesen la membrana celular y se introduzcan en el núcleo, donde liberarán el medicamento. (3)

De la misma manera, el **grafeno** también ha de unirse a otros elementos para aumentar su biocompatibilidad y ser aceptado por el organismo, ya que de forma

individual puede ser detectado como extraño. Uno de los procesos más utilizados para conseguir esto es mediante su modificación a óxido de grafeno PEGilado. De no cambiar su configuración, se ha demostrado que su depósito en el tejido respiratorio conlleva a daños pulmonares. Además de las lesiones, el óxido de grafeno puede aumentar la respiración mitocondrial produciendo mayor cantidad de radicales libres. Estos pueden activar distintos mecanismos inflamatorios y apoptóticos promoviendo finalmente un estado protrombótico. (12)

Mención aparte requiere la liberación específica de medicamentos en oncología, ya que han sido varios los descubrimientos que se han hecho en esta área. A pesar de que reconocer y sobre todo liquidar las células madre tumorales es un trabajo arduo de realizar, el óxido de grafeno nos ha proporcionado una nueva oportunidad contra ellas. Y es que, células correspondientes a tejidos como mama, ovario, próstata, pulmón, páncreas y nervioso, actualmente en el punto de mira debido a su reiterada mención en oncología, han demostrado una gran afinidad por el óxido de grafeno. Por otro lado, drogas como la doxorrubicina también presentan afinidad por el óxido de grafeno, lo que ha logrado que esta pueda ser entregada en el interior de las células cancerígenas a mayor dosis, consiguiendo la apoptosis dentro de tumores como el glioma y el glioblastoma. Debido a esto, se llega a la conclusión de que el grafeno no solo identifica células enfermas, respetando las benignas y atenuando los efectos secundarios sobre estas, sino que alcanzando la célula madre tumoral puede prevenir el desarrollo de nuevas proliferaciones, actuando sobre ella por sí mismo y transportando quimioterápicos. (12)

Además del tejido nervioso, las aplicaciones del grafeno han sido fructíferas en el cáncer de ovario, donde un gran problema que se valora es la aparición de recurrencias o diseminaciones. Por esto mismo, se cree que podría ser de gran utilidad el empleo de óxido de grafeno en lavados de la cavidad peritoneal. (12)

Debido a su estructura de “jaula” los **fullerenos** tienen mucha relevancia como agente terapéutico a pesar de su baja solubilidad en los medios fisiológicos. A pesar de que su centro sea hidrófobo, la unión de grupos funcionales hidrófilos al núcleo hace que el nanomaterial se torne soluble en agua siendo capaz de transportar medicamentos al interior de las células. (25) Además, pruebas en animales han demostrado que no presentan toxicidad grave por lo que su estudio como transportador de drogas ha seguido adelante. (38)

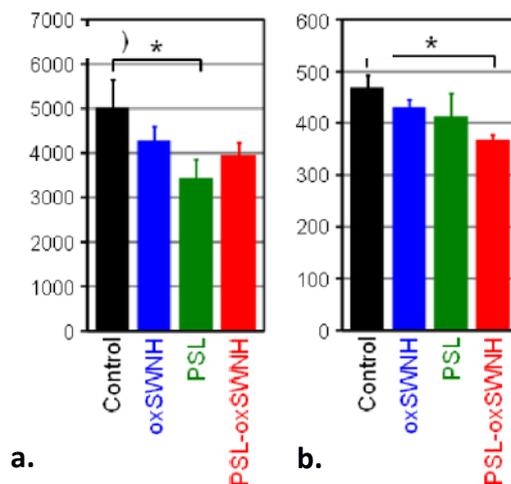
Trabajando con el fullereno se descubrió que se producía una acumulación del mismo en los macrófagos de tejidos como la médula ósea y hueso. A raíz de ello se concluyó que los fullerenos son sensibles de dirigirse a zonas donde la concentración de esta célula es mayor, lo que podría utilizarse en un futuro para crear nuevas estrategias de quimioterapia, sobre todo en leucemia y cáncer de hueso. (25)

Uno de los nanomateriales más apropiado para el transporte de drogas al tejido tumoral es el **nanohorn**. Los *nanohorn* de pared simple suelen presentarse como una aglomeración esférica ya que no existen de forma individualizada. Va a ser útil fundamentalmente en oncología ya que aumenta su liberación de forma pasiva en los tumores. (39) Se trata del principio para comprender el transporte controlado de

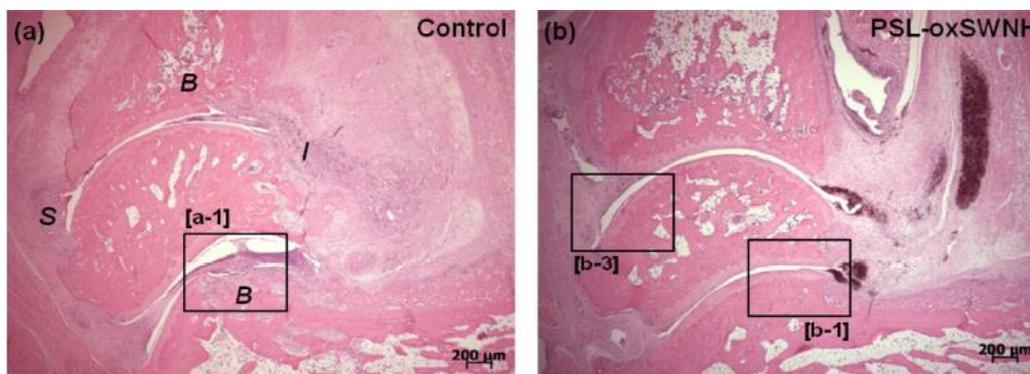
medicamentos al tejido tumoral. Se sabe que uno de los mecanismos de defensa del tejido cancerígeno es la estimulación del proceso de angiogénesis para suplirse de nutrientes. Sin embargo, esta sucesión de eventos no se produce de la manera correcta y los vasos neoformados sufren varias imperfecciones que junto con la carencia de un adecuado retorno linfático resulta en la retención de líquidos en el tejido tumoral y también de los nanomateriales en su interior. (40)

De igual modo, se ha evidenciado que la asociación de cisplatino (quimioterápico muy utilizado basado en platino) con el *nanohorn* y su inyección subcutánea en pacientes oncológicos tiene mayor efecto antitumoral que si se utiliza como hasta ahora de manera aislada. (38)

Pero no solo sus propiedades se han visto aplicadas en oncología, sino que se ha examinado en diversas terapias, en concreto en la liberación de prednisolona en la artritis. Como sabemos, los corticoides funcionan principalmente como antiinflamatorios, pero sus efectos secundarios en el resto del organismo hacen que se tengan muy en cuenta las condiciones de su uso. Como ya se ha explicado, los macrófagos suelen ser una diana de los nanomateriales por lo que se consideran lugares de almacenamiento desde los que se puede ir liberando el fármaco. Por esta razón, se ha realizado una comparación en ratas entre un caso control al que se le administraba PBS (polibutileno succinato), otro grupo con *nanohorn* solo (oxSWNH), otro con prednisolona única (PSL) y en el último prednisolona unida al *nanohorn* simple (PSL-oxSWNH). El *nanohorn* único y el unido a la prednisolona se depositaba en los macrófagos del tejido disminuyendo el número de células osteoclasticas en el hueso y la infiltración de células inflamatorias, haciendo que la destrucción ósea fuera así mínima y produciendo una sinovitis moderada. Sin embargo, en el grupo control, la proliferación sinovial, la destrucción ósea y la infiltración de células inflamatorias fueron histológicamente evidentes y se observó artritis de grado moderado-severo en las articulaciones del tobillo. Además, se hizo una comparativa del número de leucocitos y el valor de la PCR (proteína C reactiva) en todos los grupos, ya que son parámetros que se utilizan para estimar la actividad inflamatoria. El número de leucocitos fue menor tanto en el grupo de prednisolona como en el de prednisolona unida al *nanohorn*. También se observó un descenso considerable entre el nivel de PCR en ambos grupos, siendo en el grupo de prednisolona unida al *nanohorn* menor [Figura 18]. La conclusión final a la que se llegó fue que la unión de la prednisolona al *nanohorn* podía suprimir de manera efectiva la actividad de la enfermedad y por tanto la progresión de la artritis [figura 19]. (38)



**Figura 18. a.** Número de leucocitos (células/μL). **b.** Nivel de PCR (μg/mL). (38)



**Figura 19.** Imagen histológica del estudio comparativo entre el control y un caso al que se le administró prednisolona unida a nanohorns de cadena simple. A la derecha se ve la disminución de la progresión de la artritis en comparación con el caso control. S, proliferación sinovial; B, destrucción ósea; I, infiltración de células inflamatorias. (38)

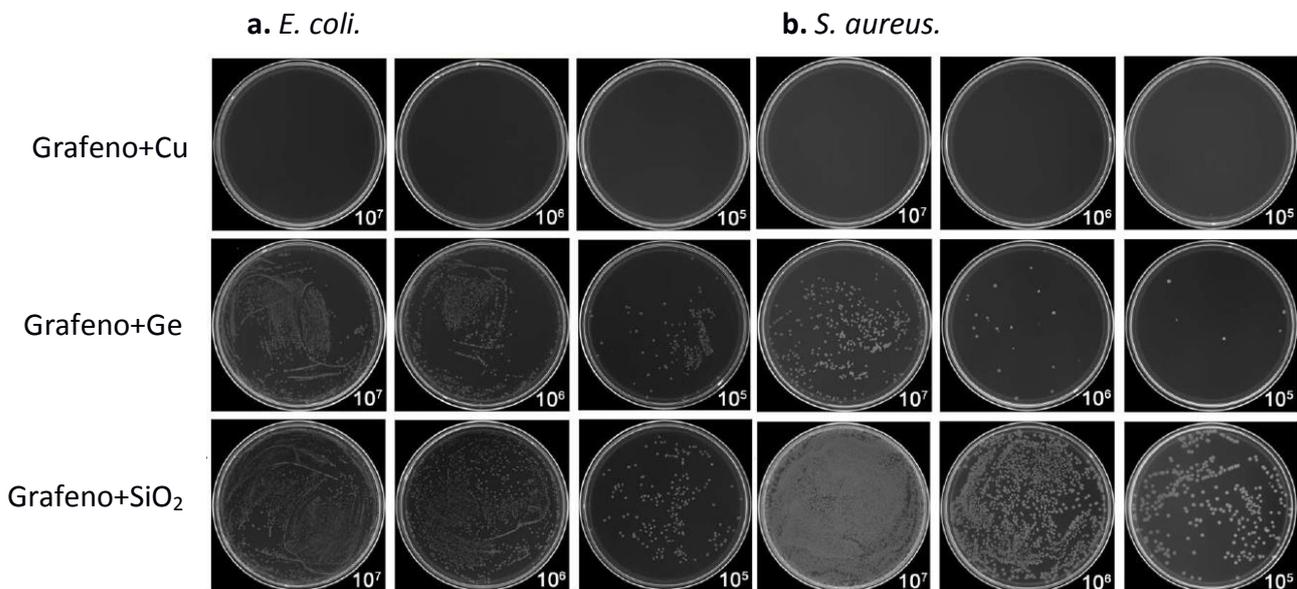
Igual que el resto de alótropos de carbono, el **nanodiamante** ha probado su aplicación en el tratamiento contra el cáncer. Su unión a la doxorubicina ha resultado eficaz, aunque todavía se encuentra en fases experimentales en ratones, sobre todo en tumores de mama resistentes y tumores hepáticos. Así, también ha sido capaz de cesar efectos perjudiciales que la doxorubicina provoca en su administración aislada, como la mielosupresión o incluso la mortalidad a dosis elevadas. (34)

### 3.2.2. ANTIMICROBIANOS, ANTIVIRALES, ANTIFÚNGICOS.

En cuanto al dominio de antimicrobianos se ha descubierto que el **grafeno** y sus derivados son capaces de afectar al crecimiento de las bacterias. Los estudios realizados hasta el momento han sido contra una pareja de bacterias que se

encuentran en múltiples patologías con elevada frecuencia: *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* [figura 20]. La observación consistió en situar un filme de grafeno con cobre en la cercanía de los microorganismos, que resultaba en su muerte celular. Esto se debió a que se produjo una transferencia de electrones que iba desde la bacteria al grafeno y finalmente al cobre, impidiendo su respiración celular y la privación del potencial de membrana. (12)

Con mayor detalle, se realizó lo siguiente. Se utilizaron láminas de grafeno con distintos sustratos como; cobre (Cu), germanio (Ge) y óxido de silicio (SiO<sub>2</sub>). Las bacterias se cultivaron en placas de agar con las siguientes concentraciones sembradas en películas de grafeno: 10<sup>7</sup>CFU/mL, 10<sup>6</sup>CFU/mL y 10<sup>5</sup>CFU/MI (CFU: unidad formadora de colonias). Se observó que las colonias de bacterias de *E. coli* no sobreviven en el grafeno unido a cobre y sin embargo sí lo hacían en las películas de grafeno unidas a germanio y óxido de silicio. Algo parecido ocurrió para el *S. aureus*, que no sobreviven al grafeno unido a cobre pero sí al resto. De hecho, el *S. aureus* se mostró incluso más susceptible que el *Escherichia coli* [Figura 20]. (41)



**Figura 20.** a. *E.coli.* b. *S. aureus.* (41)

Pero el grafeno no ha sido el único en presentar potencial antibiótico. El empleo de **nanotubos de carbono** PEGilados con lámina de plata ha resultado efectivo a la hora de hacerle frente a microorganismos resistentes a las terapias habituales como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* (35), y *Salmonella typhimurium*. Previamente, habían sido utilizados con el mismo objetivo estos nanotubos no funcionalizados, siendo muy tóxicos en contacto con el organismo. No obstante, han sido necesarios varios estudios para demostrar su fiabilidad en diferentes estirpes celulares como hepatocelular, pulmonar y macrófagos. (12) A pesar de que se han visto resultados de su efecto antibacteriano, aún no se ha explicado con precisión cuál es el mecanismo exacto. Hasta el momento se piensa que los alótropos de carbono producen especies reactivas de oxígeno que dañan la membrana celular. (35)

Es en este apartado en el que el **fullereno** ha tomado protagonismo sobre el resto de alótropos. Se ha estudiado los efectos que poseen los fullerenos C60 sobre una de las pandemias que más preocupa en la actualidad, la producida por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Tras años de indagaciones se ha llegado a la conclusión de que la insolubilidad de estos nanomateriales es provechosa en la terapia contra virus envueltos como el VIH. La teoría que se ha publicado hasta el momento consiste en que el fullereno C60, gracias a su tamaño, es capaz de acoplarse en la hendidura hidrofóbica de la proteasa del VIH, esencial en su replicación. De esta manera, al unirse a su sitio activo inhibe el acceso de sustratos al sitio catalítico de la enzima desencadenando la inhibición de la replicación viral. (25)

Al ver que los nanomateriales tienen actividad antimicrobiana y antiviral se estudió la posibilidad de que también pudieran utilizarse como asistentes para los antifúngicos. Y así ha sido, se ha visto que los **nanotubos de carbono** pegilados son capaces de incrementar la solubilidad y disminuir la toxicidad de alguna droga. En concreto de la anfotericina B, cuya principal indicación es la micosis sistémica grave pero que su administración está restringida sobre todo por su toxicidad a nivel renal. (3)

### 3.2.3. TERAPIA FOTODINÁMICA.

Existen varios ensayos actualmente en desarrollo preclínico para explicar la terapia fotodinámica. Esta modalidad consiste en la administración de un compuesto fotosensibilizante a un tejido enfermo al que cuando se le irradie con una luz de longitud de onda determinada, siempre en presencia de oxígeno, producirá necrosis celular. (42)

Aquí toman parte una vez más la lámina de **grafeno**, el **nanotubo de carbono** y el **fullereno** C60 actuando como fotosensibilizadores de células tumorales induciendo su apoptosis o en el caso del C60, disminuyendo la infectividad de virus como el de la estomatitis vesicular. (25,37,43)

En el caso de los **nanotubos de carbono**, se ha demostrado que al funcionalizarlos con un anticuerpo contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), son capaces de dirigirse específicamente a las células cancerígenas que sobreexpresan este receptor. De tal forma que, al aplicarse una irradiación electromagnética, sólo morirían las células tumorales, respetando las sanas. (44)

### 3.2.4. TERAPIA GÉNICA.

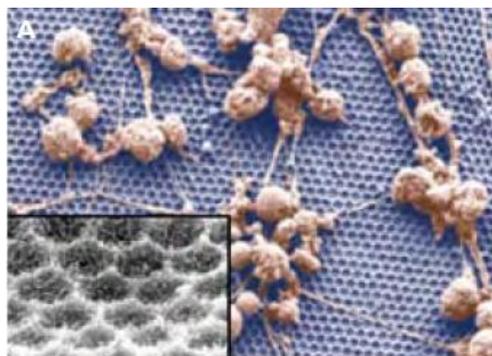
Por último, dentro del tratamiento, aunque no sean más que especulaciones, hay que citar otra tendencia de investigación; la terapia génica. Existen teorías que predicen que esta sería capaz de frenar incluso los procesos celulares implicados en las

enfermedades. (20) En este sector están desarrollándose nanomateriales como los **nanotubos** y los **nanodiamantes**. Estos últimos se cree que serían ideales actuando como proteínas globulares debido a su alta capacidad de autoensamblaje, siendo útiles para el transporte de material genético, atravesando barreras como la hematoencefálica. Al mismo tiempo, se podrían comportar como proteínas con funciones enzimáticas (porque presentan características catalizadoras) e incluso se podrían crear nucleosomas sintéticos que alteraran el proceso de plegamiento del DNA. (34)

### 3.3. MEDICINA REGENERATIVA/INGENIERÍA DE TEJIDOS.

Son grandes los progresos conseguidos en el dominio de la medicina regenerativa gracias a la capacidad de formación de nuevos andamios e injertos. (45) Se ha logrado reemplazar epitelios dañados por otros sintéticos que cumplan las mismas funciones. (11) Hasta ahora se han llevado a cabo varios estudios en los siguientes tejidos: hueso, cartílago, sistema nervioso, piel y músculo cardíaco. (45) Estos tejidos artificiales se forman a partir de la unión de moléculas biológicas y nanomateriales. Se ha observado que el uso de estos nuevos tejidos va a ser muy beneficioso sobre todo para la elaboración de prótesis e implantes sin los inconvenientes del rechazo como para revestirlos y que se frene la formación de coágulos sobre ellos. (20) Cuando se utilizan como andamios, se busca que las estructuras posibiliten el funcionamiento normal del epitelio perjudicado durante el restablecimiento del mismo, es decir que se origine un microambiente favorable para la regeneración tisular. Hasta se ha llegado a conseguir emular la matriz extracelular para permitir el crecimiento de células progenitoras o utilizar el exterior de los nanomateriales como incubadora para su proliferación e implantárselo después al paciente y reparar el tejido patológico. (4)

Los **nanotubos** son sin duda alguna los nanomateriales eminentes. Esto se debe a que entre sus peculiaridades se encuentra su capacidad de conducir estímulos eléctricos, por lo que su actividad se ha incrementado en la reconfiguración de redes neuronales del sistema nervioso tanto central como periférico. (44) El **grafeno** también ha demostrado su utilidad en esta tarea [figura 21].



**Figura 21.** Regeneración de redes neuronales sobre lámina de grafeno. (4)

Una de las investigaciones que se llevó a cabo *in vivo* fue en ratas, donde se utilizaron nanotubos de carbono para regenerar nervios dañados. Al cortarse de manera transversal los nervios ciáticos de las ratas se intentó inducir el crecimiento de las neuritas empleando los nanotubos como andamios. Se observó que a las 16 semanas del procedimiento, el método había aumentado de manera significativa el número de axones regenerados y la longitud de sus neuritas. (45) De otra manera, se ha logrado estimular *in vitro* el crecimiento de neuronas en superficies de electrodos cubiertos por nanotubos de carbono de pared múltiple que al insertárselas quirúrgicamente después en los cerebros de los ratones han sido bien toleradas e incluso han llegado a aumentar la frecuencia de sus potenciales de acción postsinápticos. Extrapolándose esta actividad al sistema nervioso humano, se podría lograr mejorías en enfermedades como la epilepsia y el Parkinson. (44)

Otro logro ha sido utilizar los nanotubos como transportadores de proteínas a la membrana celular para inducir su efecto de forma natural, permitiendo la regeneración selectiva del nervio. (45)

Siguiendo con tejidos con actividad eléctrica, también se está trabajando en el músculo cardíaco estimulando el crecimiento de sus células en una matriz formada por nanotubos de carbono. (44)

No obstante, esta área de investigación no se limita a los tejidos conductores, y es que los nanotubos de carbono también han presentado efectos beneficiosos en la renovación del tejido cartilaginoso adhiriendo entre sí los condrocitos. Su resultado puede incrementarse si se combina los nanotubos con colágeno. (37)

Igualmente, los **nanodiamantes** van a tener un lugar en la medicina regenerativa ya que la formación de monocapas puede hacer que sirvan como superficies sobre las que se produzca, una vez más, la regeneración del tejido nervioso. (34)

Por otro lado, las nanofibras de carbono también han sido consideradas para esta aplicación en el tejido nervioso y músculo esquelético gracias a sus propiedades eléctricas y mecánicas respectivamente. De hecho, ya existen estudios que evidencian la interacción entre las nanofibras de carbono y las células nerviosas para crear sondas neuronales y las nanofibras con células óseas para diseñar dispositivos protésicos ortopédicos. (46)

Aunque parezca un sueño, en medicina ya se discute sobre los músculos de **grafeno**. (17) Y es que ha sido aquí donde más ha visto crecer su potencial, siendo capaz de impulsar el desarrollo óseo combinándolo con materiales biológicos como la hidroxiapatita para favorecer la maduración de osteoblastos. Recordemos que esto se debía gracias a la propiedad que tiene el grafeno de identificar las células madre benignas. (12)

### 3.4. PREVENCIÓN.

#### 3.4.1. VACUNAS.

Una aplicación importante de los **nanotubos de carbono** en medicina ha sido el desarrollo de nanovacunas profilácticas y terapéuticas con mayor impacto a largo plazo sobre la memoria inmunológica. (6) El criterio para esto se basa en la unión del nanotubo al antígeno, sin que la conformación de este se altere. Así, se asegura su transporte y respuesta específica, que es factible tras ver que los nanotubos tienen unas 10 veces menor al tamaño medio de los virus. Esto mismo fue comprobado con el virus de la fiebre aftosa. (3)

#### 3.4.2. ANTIOXIDANTE.

Debido a su estructura, el **fullereno** es capaz de actuar como antioxidante ya que puede reaccionar con los radicales libres. Por lo tanto, diríamos que los fullerenos tienen actividad citoprotectora, y es que pueden proteger a la piel de los rayos ultravioleta. Como se sabe, la radiación UVA origina especies moleculares reactivas como el oxígeno activo que son nocivas para las células. Por esto mismo, se ha creado por ejemplo “Radical Sponge”, un cosmético de constitución líquida que es capaz de llegar a la epidermis para protegerla y evitar la citotoxicidad que conllevaría a la fotosensibilización, lesiones y envejecimiento de la piel. (25)

El sistema nervioso es muy sensible a los radicales libres lo que puede disminuir la capacidad de regeneración del tejido neuronal. Tras estudios en enfermedades como el Parkinson, se ha visto que los fullerenos tienen una acción neuroprotectora, y es que impiden la excitotoxicidad y por consiguiente la apoptosis neuronal. Esto se debe a que provocan la inhibición de la degradación oxidativa de los lípidos, la eliminación de radicales intermedios y protegen los ácidos grasos y las proteínas de las membranas celulares. (25)

No obstante, aunque los C60 sean aptos para reunir los radicales libres de las células, les resulta difícil eliminarlos fuera del organismo. Por esto, los C36 son de mayor utilidad, ya que presentan menor tamaño. Si nos acordamos de la molécula de fullereno C36, esta se diferencia de la C60 en que es químicamente más reactiva. De hecho, es conocida como “stickyball” por ser inestable. Dado que es capaz de ligarse a otros átomos, puede dar lugar a nuevos componentes. Gracias a esta propiedad, se ha especulado que podrían ser útiles a la hora de eliminar toxinas de la sangre. (2)

### 3.4.3. ANTICONCEPCIÓN.

La aparición del **grafeno** en su momento fue muy popular, pero su existencia fue más allá cuando Bill y Melinda Gates desde su fundación contra el VIH en 2013 propusieron la creación de un nuevo preservativo formado por grafeno. En comparación con los habituales de látex, será más elástico, resistente y por lo tanto prácticamente irrompible. (47)

## 4. CONCLUSIÓN.

---

Aunque la rentabilidad que prometen todos estos nanomateriales es muy prometedora, la toxicidad que producen en el cuerpo humano todavía es cuestionable. De hecho, se cree que pueden crear muchos cambios a nivel molecular como mutaciones del DNA, transformaciones malignas, estrés oxidativo, fibrosis intersticial y granulomas. (45)

En el caso de los nanotubos de carbono, su pequeño tamaño puede considerarse como una espada de doble filo, ya que a pesar de que nos haya permitido solventar el paso de la barrera hematoencefálica, imposible hasta el momento, también puede ser inhalado fácilmente llegando hasta los pulmones. Ahí, debido a la superficie tan grande y tan reactiva que exponen así como su morfología en forma 2D, hace que sus efectos dañinos se puedan comparar a los de la sílice y asbestos. Por otro lado, al ser capaces de entrar en las células, se ha visto que pueden mimetizarse con los filamentos intracelulares naturales como el ADN, los microfilamentos de actina o microtúbulos, pudiendo inducir la transformación de fibroblastos a miofibroblastos generando fibrosis o acumularse en tejidos induciendo inflamación en él o a distancia en otras zonas. (35)

Todavía quedan muchas investigaciones por delante, pero una cosa está clara, la nanomedicina promete revolucionar el mundo que conocemos. En un futuro, podrán crearse chips implantables que sean capaces de detectar, tratar y prevenir enfermedades gracias a su actuación en el origen, reconociendo las primeras alteraciones responsables.

Las aplicaciones descritas en este trabajo son solamente ejemplos seleccionados en comparación con el inmenso trabajo que se está llevando a cabo en miles de laboratorios por todo el mundo. El impacto y los beneficios en la sociedad que este campo de la ciencia puede proporcionar es incalculable, pero tiene un único fin, mejorar la calidad de vida de los ciudadanos.

A pesar de que este nuevo mundo todavía se encuentre en fases muy precoces de investigación, se piensa que al igual que medicamentos que hace poco creíamos demasiado tóxicos para su uso en la medicina y ahora mismo se están utilizando con grandes resultados, como los quimioterápicos, puede que el día de mañana veamos todo lo aquí reflejado hecho realidad.

## 5. AGRADECIMIENTOS.

---

Gracias a Eloísa por haberme introducido en un mundo nuevo, apasionante y del que desconocía todo y a Mónica por su ayuda.

## 6. REFERENCIAS.

---

1. Britto FM, Castro GR. Nanotecnología, hacia un nuevo portal científico-tecnológico Nanobiotechnology: towards a new scientific and technological gateway. Rev QuímicaViva. 2012;171–83.
2. Díaz Del Castillo Rodríguez F. Introducción a los nanomateriales. [Internet]. Lecturas de ingeniería 20. 2012. Available from: [http://olimpia.cuautitlan2.unam.mx/pagina\\_ingenieria/mecanica/mat/mat\\_mec/m6/Introduccion a los nanomateriales.pdf](http://olimpia.cuautitlan2.unam.mx/pagina_ingenieria/mecanica/mat/mat_mec/m6/Introduccion%20a%20los%20nanomateriales.pdf)
3. Oropesa- Núñez R, Jáuregui- Haza Ulises J. Las nanopartículas como portadores de fármacos : características y perspectivas Nanoparticles as drug carriers : characteristics and perspectives Las nanopartículas como portadores de fármacos : características y perspectivas Nanoparticles as drug carrier. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 2012;43(3).
4. Lechuga LM. Nanomedicina: ampliación de la nanotecnología en la salud. 9a edición del curso Biotecnol Apl a la Salud Humana [Internet]. 2011; Available from: [http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7\\_Nanomedicina.pdf](http://digital.csic.es/bitstream/10261/44635/1/7_Nanomedicina.pdf)
5. Nanophotonica [Internet]. [cited 2017 Apr 28]. Available from: <http://nanophotonica.net/technology/>
6. Lollo G, Rivera-Rodriguez G, Torres D, Alonso MJ. Nanoterapias oncológicas: Aplicaciones actuales y perspectivas futuras. An la Real Acad Nac Farm. 2011;77(4):76–98.
7. Alapati R. Atomistic Simulations of Lipid Bilayers in the Presence of Dimethylsulfoxide (Thesis). Louisiana State University; 2009;1-86.
8. Desarrollan nanomateriales basados en proteínas virales [Internet]. Agencia Iberoamericana para la difusión de la ciencia y la tecnología. 2014 [cited 2017 May 2]. Available from: <http://www.dicyt.com/noticias/desarrollan-nanomateriales-basados-en-proteinas-virales>
9. Barraza Ramírez LF. Síntesis, simulación molecular y aplicación de nuevos dendrímeros en el transporte y liberación controlada de fármacos anticancerígenos (Tesis). 2015.

10. Friberg S, Nyström AM. Nanotechnology in the war against cancer: new arms against an old enemy – a clinical view. *Futur Oncol* [Internet]. 2015;11(13):1961–75. Available from: <http://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fon.15.91>
11. Cancho Rosado M, Huerta Morea R, Manrique Huarte P, Cortés Gil S, Merelles Artiñano B, Muñoz Vara H. Nanotecnología. La revolución industrial del siglo XXI. 2006.
12. Solano Muñoz HJ. Grafeno, el material del futuro y sus aplicaciones médicas. *Cienc y Tecnol*. 2015;31(2):28–36.
13. Rodríguez González C, Vasilievna Kharissova O. Propiedades y aplicaciones del grafeno. *Ingenierías*. 2008;11(38):17–23.
14. Novoselov KS, Castro Neto AH. Two-dimensional crystals-based heterostructures: materials with tailored properties. *Phys Scr* [Internet]. 2012;T146. Available from: <http://stacks.iop.org/1402-4896/2012/i=T146/a=014006?key=crossref.84bbbf9f6d839a96174e0e51ce44ee74>
15. Valencia Giraldo A. El Grafeno. *Rev Colomb Mater* [Internet]. 2011;1(53):0–24. Available from: <http://aprendeenlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/materiales/article/view/9172>
16. Castro A, Sepúlveda S, De W, Cruz R. Obtención de grafeno mediante la reducción química del óxido de grafi to. *Ingenierías*. 2011;XIV(52):34–42.
17. Carrillo Lozano GM. Grafeno. *Cienc y Tecnol*. 2014;44–7.
18. Ruiz Gallardo O. Nanomateriales y salud laboral. Estudio del impacto económico de una propuesta de solución reglamentaria. Universitat Politècnica de Catalunya. Departament de Projectes d'Enginyeria. 2015;1-97.
19. López Fernández V. Nanomateriales basados en carbono. 2009.
20. Martín Gago JÁ. Nanociencia y nanotecnología. Entre la ciencia ficción del presente y la tecnología del futuro. Madrid, España: FECYT; 2009. 1-248 p.
21. Arizbeth Ramírez Mendoza L, Sáenz Galindo A, López López L, Castañeda Facio AO. Nanomateriales Poliméricos Acrílicos Basados en Grafeno y NTC's Acrylic Polymer Nanomaterials Based on Graphene and NTC's. *Rev Científica la Univ Autónoma Coahuila Nanomater*. 2014;6(12):12–7.
22. Perez Corimayta A. Nanotubos de carbono. *Rev Inf tecnología y Soc* [Internet]. 2011;10–4. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3671193>
23. Zavala López E, Vasilievna Kharissova O. Síntesis de nanotubos y fullerenos.

- Ingenierías. 2002;V(14):7–13.
24. Alegret N, Rodríguez-fortea A, Poblet JM. Sinfonía de fullerenos : la magia de la encapsulación. *Investig Química*. 2014;110(2):121–30.
  25. Bakry R, Vallant RM, Najam-ul-Haq M, Rainer M, Szabo Z, Huck CW, et al. Medicinal applications of fullerenes. *Int J Nanomedicine*. 2007;2(4):639–49.
  26. Jiménez Cotillas V. Síntesis, activación química y aplicaciones de nanoestructuras de carbono. Universidad de Castilla La Mancha. Facultad de ciencias químicas; 2011.1-416.
  27. XU B. Prospects and research progress in nano onion-like fullerenes. *New Carbon Mater* [Internet]. 2008;23(4):289–301. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1872580509600019>
  28. Rettenbacher AS, Elliott B, Hudson JS, Amirkhanian A, Echegoyen L. Preparation and functionalization of multilayer fullerenes (carbon nano-onions). *Chem - A Eur J*. 2005;12(2):376–87.
  29. Rao CNR, Seshadri R, Govindaraj A, Sen R. Fullerenes, nanotubes, onions and related carbon structures. *Mater Sci Eng*. 1995;(95).
  30. Bystrzejewski M, Rummeli MH, Gemming T, Lange H, Huczko A. Catalyst-free synthesis of onion-like carbon nanoparticles. *Xinxing Tan Cailiao/ New Carbon Mater* [Internet]. 2010;25(1):1–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1872-5805\(09\)60011-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1872-5805(09)60011-1)
  31. Murata K, Kaneko K, Kokai F, Takahashi K, Yudasaka M, Iijima S. Pore structure of single-wall carbon nanohorn aggregates. *Chem Phys Lett* [Internet]. 2000;331(1):14–20. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261400011520>
  32. Albesa AG, Vicente JL. Estudio comparativo de la adsorción de nitrógeno sobre nanoconos y nanotubos de carbón. *Rev Boliv química*. 2009;26(1):37–42.
  33. Carbon Nanohorns. NEC Corp [Internet]. 2017; Available from: <http://www.nec.com/en/global/prod/cnh/>
  34. Mochalin VN, Shenderova O, Ho D, Gogotsi Y. The properties and applications of nanodiamonds. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2011;7(1):11–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179567>
  35. Lariza Andrade M, López López LI, Sáenz Calindo A. Nanotubos de carbono: funcionalización y aplicaciones biológicas Carbon nanotubes: Functionalization and biological applications. *Rev Mex ciencias Farm*. 2012;43:9–18.
  36. Wagner V, Dullaart A, Bock A-K, Zweck A. The emerging nanomedicine landscape. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2006;24(10):1211–7. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nbt1006-1211>

37. Alam F, Naim M, Aziz M, Yadav N. Unique roles of nanotechnology in medicine and cancer-II. *Indian J Cancer* [Internet]. 2015;52(1):1. Available from: <http://www.indianjcancer.com/text.asp?2015/52/1/1/175591>
38. Nakamura M, Tahara Y, Ikehara Y, Murakami T, Tsuchida K, Iijima S, et al. Single-walled carbon nanohorns as drug carriers: adsorption of prednisolone and anti-inflammatory effects on arthritis. *Nanotechnology* [Internet]. 2011;22(46):465102. Available from: <http://stacks.iop.org/0957-4484/22/i=46/a=465102?key=crossref.265f8f27608d5113ae6224329e22bdc8>
39. Ajima K, Yudasaka M, Murakami T, Maigné A, Shiba K, Iijima S. Carbon nanohorns as anticancer drug carriers. *Mol Pharm*. 2005;2(6):475–80.
40. G. I. Martínez, B. Pérez, E. Sáez, V. Gallardo JA. Estrategias para el transporte de fármacos basadas en el efecto de permeación y retención aumentada Drug delivery strategies based on the enhanced permeation and retention effect. *Ars Pharm*. 2010;3:113–6.
41. Li J, Wang G, Zhu H, Zhang M, Zheng X, Di Z, et al. Antibacterial activity of large-area monolayer graphene film manipulated by charge transfer. *Sci Rep* [Internet]. 2015;4(1):4359. Available from: <http://www.nature.com/articles/srep04359>
42. Alcocer-Macías JJ, Cogordán Coló J. Terapia fotodinámica, una nueva modalidad de tratamiento oncológico. *Neumol Cir Torax*. 2000;59(3):88–91.
43. Kostarelos, Kostas and S. Novoselov K. Graphene devides for life. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2014;9:744–5. Available from: [www.nature.com/naturenanotechnology](http://www.nature.com/naturenanotechnology)
44. Serpell CJ, Kostarelos K, Davis BG. Can Carbon Nanotubes Deliver on Their Promise in Biology? Harnessing Unique Properties for Unparalleled Applications. *ACS Cent Sci* [Internet]. 2016;190–200. Available from: <http://dx.doi.org/10.1021/acscentsci.6b00005>
45. Zdrojewicz Z, Waracki M, Bugaj B, Pypno D, Cabała K. Medical applications of nanotechnology Zastosowanie nanotechnologii w medycynie. *Postepy Hig Med Dosw*. 2015;1196–204.
46. Webster TJ, Waid MC, McKenzie JL, Price RL, Ejiófor JU. Nano-biotechnology: carbon nanofibres as improved neural and orthopaedic implants. *Nanotechnology* [Internet]. 2004;15(1):48–54. Available from: <http://stacks.iop.org/0957-4484/15/i=1/a=009?key=crossref.a270eb597562fa37a61d1702b46bb73f>
47. Bosch Coch D, Soto P. Estudio, aplicaciones y obtención del grafeno (Treball de recerca). *Escola Vedruna Girona*. 2014;1-46.