



## Editorial

## Grafeno y pulmón

## Graphene and Lung

Pere Casan Clarà<sup>a</sup> y Cristina Martínez González<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Investigador emérito del Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias (ISPA). Profesor emérito honorífico de la Universidad de Oviedo, Oviedo, España<sup>b</sup> Área del Pulmón, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Central de Asturias, Facultad de Medicina, Universidad de Oviedo, Oviedo, España

Andréi Geim (1958) y Konstantín Novoselov (1974) son dos físicos rusos afincados en Manchester, Reino Unido. Sus hallazgos del grafeno les valieron el premio Nobel de Física en el año 2010. El grafeno es una variante alotrópica del carbono que se caracteriza por disponer de una única capa de átomos de este elemento dispuestos en forma hexagonal. Procede del grafito y se obtuvo (2004) por simple separación de sus capas utilizando una sencilla cinta adhesiva de celo<sup>1</sup>. Desde entonces el grafeno se ha postulado como el material del presente y del futuro. Su estructura prácticamente bidimensional (espesor de un átomo de carbono) le hace ultraligero y flexible, a la vez que de una dureza inigualable. Es también un gran conductor de la electricidad, sin retener calor. Sus aplicaciones en la vida diaria son numerosísimas, tanto en el mundo de las comunicaciones como en la construcción<sup>2</sup>. Se han propuesto diferentes utilidades sanitarias para el grafeno, fundamentalmente en el tratamiento de algunos tipos de cáncer, como implantes neuronales que faciliten la conducción nerviosa (auditiva, visual), sustituyendo a material óseo o muscular, etcétera, aunque es en el campo del diagnóstico por la imagen o en la electromedicina donde se vislumbran mayores avances. Recientemente se ha utilizado para recubrir el interior de mascarillas nasobucuales, buscando efectos antibacteriano y antivírico, añadidos a sus cualidades de resistencia y manejabilidad<sup>3</sup>.

Desde prácticamente su aparición se han descrito numerosas interacciones con el ser humano. Ya en el año 2012 se publicó una revisión sobre los posibles efectos biológicos, su capacidad de interaccionar con los sistemas de oxidación-reducción y la posibilidad de producir granulomas y fibrosis<sup>4</sup>. A partir de esta publicación se prestó mayor atención en las formas de presentación del grafeno (en pocas capas, ultradelgado, óxido de grafeno, micro y nanografeno, etc.), así como las diferentes maneras de penetrar en el organismo (por inhalación, implantes, inyectado), para analizar sus efectos. Los primeros estudios experimentales sobre las consecuencias pulmonares de la inhalación de grafeno se deben a grupos coreanos<sup>5-6</sup>, y de sus observaciones puede deducirse que los efectos potencialmente tóxicos en el pulmón se derivan de la concentración y de la duración del contacto. En ratas que inhalaban el óxido de grafeno a concentraciones bajas (< 0,5 mg/m<sup>3</sup>) y durante pocas horas no se observaron restos pulmonares. La inhalación prolongada les

permitió observar su trazabilidad a través de los macrófagos alveolares y los ganglios linfáticos zonales y establecieron una tentativa de índice de toxicidad por encima de 1,88 mg/m<sup>3</sup>. La toxicidad final estaría regulada por la capacidad de unión de los radicales óxido-reductores de grafeno con las membranas celulares. El mecanismo de estrés oxidativo sería similar al de otros materiales, posibilitando la respuesta inflamatoria, de envejecimiento y de carcinogénesis. No se descartan otros mecanismos, como la apoptosis, la autofagia, la necrosis o los cambios epigenéticos, todos ellos capaces de producir no solo daño pulmonar sino también hepático o neuronal<sup>7</sup>.

A partir de la revisión de Fadeel et al.<sup>8</sup> se desarrolló una base de datos en el marco de un proyecto europeo ([www.graphene-flagship.eu](http://www.graphene-flagship.eu)) para estudiar los efectos beneficiosos y perjudiciales del grafeno sobre la salud. Los mecanismos potencialmente tóxicos se concretan en estrés oxidativo, inflamación y carcinogénesis, siempre en función de la concentración y de la forma de penetración. Las dosis más bajas no inducen toxicidad y las altas pueden producir inflamación, que se resolvería al cesar la exposición. Se ha destacado que este mecanismo no depende únicamente de la dosis, sino también de la reactividad y del tamaño de las placas inhaladas. Estas partículas de grafeno no alcanzan el espacio pleural y no se aprecian indicios de tumoración mesotelial ni granulomas, mecanismo bien diferenciado del asbesto o de los nanotubos de carbono, que sí aparecen en el espacio pleural y son responsables del mesotelioma<sup>9</sup>. Los autores insisten en la necesidad de concretar el tipo de derivados de carbono utilizados, realizar estudios toxicológicos longitudinales y emplear las nuevas herramientas de transcriptómica, proteómica y metabolómica para estudiar los mecanismos productores de toxicidad.

El potencial efecto tóxico del grafeno sobre el aparato respiratorio debe inscribirse en el marco del uso de este y de otros nanomateriales para diferentes utilidades que permitan la entrada de estas partículas en el pulmón<sup>10</sup>. Sus efectos serán consecuencia no solo del tipo de material inhalado, sino del tamaño de las moléculas, de su estado químico y de si se sobrepasan o no los mecanismos de defensa pulmonares. La presencia de una ventana temporal en la que el mecanismo de autofagia se vea afectado debido a la situación personal (enfermedad crónica o agudizada) marcará la mayor o menor susceptibilidad. Los estudios de toxicidad más recientes informan que los elementos claves serían la cantidad inhalada y el

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Cmartinez@hca.es](mailto:Cmartinez@hca.es) (C. Martínez González).

sobrepasar o no los mecanismos de autofagia, con la consiguiente inducción de estrés oxidativo celular<sup>11</sup>.

El grafeno, junto a otros nanomateriales, ha llegado para ser utilizado en numerosas situaciones, muchas de ellas en el ámbito sanitario. Debemos estar atentos a sus usos y a la forma en que las partículas puedan penetrar en el aparato respiratorio, aunque la información disponible hasta el momento no permite el pesimismo, sino que, por el contrario, sus ventajas parecen superar de mucho sus posibles efectos adversos.

## Bibliografía

- Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, Jiang D, Zhang Y, Dubonos SV, et al. Electric field effect in atomically thin carbon films. *Science*. 2004;306:666–9, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1102896>.
- Amor García M. Grafeno: biografía de un material [trabajo fin de grado en Filosofía]. Departamento de Historia de la Ciencia, UNED; 2017.
- Palmieri V, Bugli F, Lauriola MC, Cacaci M, Torelli R, Ciasca G, et al. Bacteria meet graphene: Modulation of graphene oxide nanosheet interaction with human pathogens for effective antimicrobial therapy. *ACS Biomater Sci Eng*. 2017;3:619–27, <http://dx.doi.org/10.1021/acsbomaterials.6b00812>.
- Sanchez VC, Jachak A, Hurt RH, Kane AB. Biological interactions of graphene-family nanomaterials: An interdisciplinary review. *Chem Res Toxicol*. 2012;25:15–34, <http://dx.doi.org/10.1021/tx200339h>.
- Han SG, Kim JK, Shin JH, Hwang JH, Lee JS, Kim TG, et al. Pulmonary responses of Sprague-Dawley rats in single inhalation exposure to graphene oxide nanomaterials. *Biomed Res Int*. 2015;2015:376756, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/376756>.
- Kim JK, Shin JH, Lee JS, Hwang JH, Lee JH, Baek JE, et al. 28-Day inhalation toxicity of graphene nanoplatelets in Sprague-Dawley rats. *Nanotoxicology*. 2016;10:891–901, <http://dx.doi.org/10.3109/17435390.2015.1133865>.
- Ou L, Song B, Liang H, Liu J, Feng X, Deng B, et al. Toxicity of graphene-family nanoparticles: A general review of the origins and mechanisms. *Part Fibre Toxicol*. 2016;13:57, <http://dx.doi.org/10.1186/s12989-016-0168-y>.
- Fadeel B, Bussy C, Merino S, Vazquez E, Flahaut E, Mouchet F, et al. Safety assessment of graphene-based environment. *ACS Nano*. 2018;12:10582–620, <http://dx.doi.org/10.1021/acsnano.8b04758>.
- Takagi A, Hirose A, Futakuchi M, Tsuda H, Kanno J. Dose-dependent mesothelioma induction by intraperitoneal administration of multi-wall carbonnanotubes in p53 heterozygous mice. *Cancer Sci*. 2012;103:1440–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02318.x>.
- Di Cristo L, Grimaldi B, Catelani T, Vázquez E, Pompa PP, Sabella S. Repeated exposure to aerosolized graphene oxide mediates autophagy inhibition and inflammation in a three-dimensional human airway model. *Mater Today Bio*. 2020;6:100050, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100050>.
- Zhang L, Ouyang S, Zhang H, Qiu M, Dai Y, Wang S, et al. Graphene oxide induces dose-dependent lung injury in rats by regulating autophagy. *Exp Ther Med*. 2021;21:462, <http://dx.doi.org/10.3892/etm.2021>.