

Altas dosis de puntos cuánticos de grafeno impactan en el sistema de microcirculación: un estudio observacional

Enlaces de autor abrir panel de superposición Aline Oliveira da Silva Barros ^{un}, Eduardo Ricci-Junior ^b, Jonathas Xavier Pereira ^c, Konstantin Pikula ^{d e}, Kirill Golokhvast ^{d e f}, Alex Christian Manahães ^g, Pedro Filho Noronha Souza ^{h Yo}, Luciana Magalhães Rebelo Alencar ^{j k}, Eliete Bouskela ^l, Ralph Santos-Oliveira ^{un m}

Mostrar más

Añadir a Mendeley

Compartir

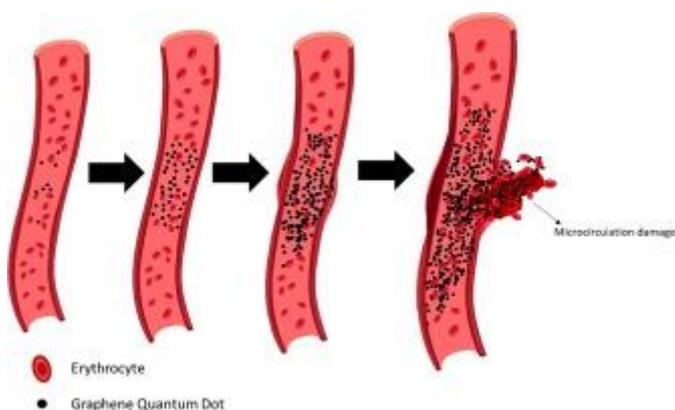
Citar

<https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.05.013> Obtener derechos y contenido

Abstracto

El grafeno y sus derivados están a la vanguardia de la tecnología con una amplia y diversa gama de aplicaciones. En los últimos años, especialmente los puntos cuánticos de grafeno (GQD) han ampliado su alcance biomédico, centrándose principalmente en la terapia del cáncer, la administración de fármacos y la obtención de imágenes. Aunque muchos estudios han evaluado la aplicación de este nanomaterial en el campo biomédico, solo unos pocos estudios tuvieron como objetivo comprender su impacto biológico en la salud humana. En este sentido, aquí evaluamos el impacto de altas dosis de GQDs en la microcirculación de un modelo animal sano para evaluar mejor los riesgos de su uso en humanos. Nuestros datos muestran que las aplicaciones sucesivas de GQD causan daños irreversibles en la microcirculación. Después de siete días, se ha observado una destrucción completa de la microcirculación. Además, los GQD mostraron una actividad sustancial en los eritrocitos humanos. Nuestros hallazgos sugieren que los riesgos asociados con el uso de GQD, así como con todos los derivados del grafeno, deben comprenderse mejor, especialmente en lo que respecta a la aplicación biomédica. Una mayor comprensión de cómo los GQD afectan la circulación corporal, incluido el contexto de los nanosistemas ambientales y de ingeniería, es de suma importancia.

Resumen gráfico



1. [Descargar : Descargar imagen de alta resolución \(122KB\)](#)
2. [Descargar : Descargar imagen a tamaño completo](#)

Introducción

El estado de la microcirculación impacta en varios resultados clínicos, ya que es responsable del suministro de oxígeno y sustratos a los tejidos, además de desempeñar un papel importante en la limpieza corporal, eliminando los subproductos del metabolismo celular. Está

formado principalmente por vasos, arteriolas, metarteriolas, capilares y vénulas con diámetros inferiores a 100 μm , correspondientes a 350 m^2 constituyendo la mayor superficie endotelial del cuerpo [1], [2], [3], [4]. Entre los componentes estructurales que forman la microcirculación, la arteriola destaca por su función predominante, ya que es la responsable del gradiente de presión entre los capilares distal y proximal, favoreciendo así el control del flujo sanguíneo [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11].

En las últimas décadas, el uso de nanopartículas ha aumentado exponencialmente [12], [13], [14]. Las principales aplicaciones de las nanopartículas incluyen la administración de agentes diagnósticos y terapéuticos por varias vías diferentes: cutánea [15], [16], [17], intraperitoneal [18], [19], intravenosa [20], intraarterial [21], [22], pulmonar [23] y ocular [24]. En este sentido, se han identificado algunos beneficios asociados al uso de nanopartículas, tales como: mayor focalización, menos efectos adversos y dosis más bajas [25], [26]. Entre el considerable número de nanopartículas que se utilizan hoy en día, el grafeno (y sus derivados) es uno de los más utilizados. Por ejemplo, los puntos cuánticos de grafeno (GQD) asociados con imatinib se han utilizado para el tratamiento de la leucemia [27] con buenos resultados [28], [30].

La interacción de los GQD con los sistemas biológicos depende de varios aspectos. Por ejemplo, debido a su pequeño tamaño, los GQD pueden tener cambios en la biocompatibilidad y toxicidad, en comparación con el grafeno o el óxido de grafeno [31]. Otro punto importante es la presencia de grupos reactivos en la superficie de los GQDs, lo que permite la funcionalización con diversas moléculas y compuestos, lo que los convierte en candidatos ideales para el diagnóstico y tratamiento del cáncer [32]. En cuanto al tamaño, es importante tener en cuenta que aunque los GQD se describen tradicionalmente como nanomateriales con un tamaño inferior a 100 nm, para algunas aplicaciones clínicas, este tamaño debe ser diferente. Por ejemplo, al enfocar la aplicación del cáncer se debe considerar el tema de la fenestración, ya que el poro funcional puede alcanzar tamaños de hasta 2 μm en los vasos tumorales [33]. Además, una vez que circulan, las nanopartículas se extravasan a través de estos grandes poros vasculares [34]. En cuanto al sistema circulatorio, aunque la mayoría de los vasos muestran una fenestra que varía de 5 a 12 nm, el importante sistema circulatorio subyacente muestra diferentes fenestras. Por ejemplo, el capilar sanguíneo sinusoidal hepático tiene un tamaño de poro de 180 nm [35].

En la mayoría de los casos, la primera y, por lo general, principal interacción de estas nanopartículas se produce con la sangre y los vasos sanguíneos, a través de los cuales alcanzan sus dianas: células o tejidos [36]. Aunque varios estudios han evaluado ampliamente el impacto de las nanopartículas en las células humanas (tanto sanas como cancerosas) [37], se han realizado muy pocos estudios que tengan como objetivo comprender claramente el impacto de la administración de nanopartículas en la microcirculación corporal. La comprensión de estas interacciones facilitará el diseño de nanopartículas seguras y efectivas para la nanomedicina, suprimiendo efectos no deseados como interacciones disruptivas con proteínas sanguíneas, cardiotoxicidad y otros.

En el presente estudio se evaluaron los efectos de la exposición a puntos cuánticos de grafeno sobre la microcirculación *in vivo* mediante la evaluación de los siguientes parámetros: diámetros venulares y arteriulares y densidad capilar funcional. También se realizó un análisis histológico de la microcirculación.

Acceso a través de su organización

Compruebe el acceso al texto completo iniciando sesión a través de su organización.

[Acceso a través de su institución](#)

Fragmentos de sección

Puntos cuánticos de grafeno (GQD)

La síntesis y caracterización de los GQDs fue ampliamente descrita por Menezes *et al.* [38] y Haixia *et al.* [39]. En resumen, los GQD se produjeron por una ruta verde electroquímica, utilizando varilla de grafito y platino, respectivamente ánodo y cátodo, en una solución tampón de ácido cítrico/citrato de sodio (Sigma-Aldrich, EE. UU.). El electrolito utilizado se preparó

mezclando 63,5 mL de ácido cítrico 0,2 M con 36,5 mL de citrato de sodio 0,2 M para obtener 100 mL de electrolito. El proceso electroquímico fue

Resultados

El análisis AFM (Fig. 1A), mostró muchos puntos cuánticos (puntos de luz) inmersos en la mica, con un diámetro promedio de GQDs que oscilaba entre 160 y 280 nm y las alturas más frecuentes eran de unos 5 nm. Este valor ha sido corroborado por el análisis DLS (1B). Los espectros Raman revelaron la presencia de bandas a $\sim 1360\text{ cm}^{-1}$ y $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$ (Fig. 1C), que son las bandas características D y G de los puntos cuánticos de grafeno, asociadas a trastornos o defectos en la red y vibraciones C-C,

Discusión

Con el fin de evaluar los efectos de altas dosis de puntos cuánticos de grafeno sobre la microcirculación, se utilizó el ensayo de microscopía intravital. Esta técnica permite una evaluación precisa de la morfología vascular, mediante el análisis de los diámetros venulares y arteriolares y de la densidad capilar funcional.

Nuestros datos indican que las altas concentraciones de GQDs causan daños severos a la microcirculación en este modelo animal. Esto puede explicarse en parte por los hallazgos de Toy y colaboradores [41].

Conclusión

Nuestro estudio demostró que los puntos cuánticos de grafeno afectan a la microcirculación en un modelo animal, provocando una destrucción masiva de las estructuras de los microvasos y de la actividad hemolítica frente a los eritrocitos humanos, un hallazgo que pone seriamente en duda la seguridad del uso de estas partículas en humanos, especialmente a dosis elevadas. Se necesita más investigación para dilucidar con más detalle los mecanismos subyacentes al daño microcirculatorio.

Aprobación ética y consentimiento para participar

Todos los procedimientos fueron aprobados por el Comité de Cuidado y Uso de Animales de la Universidad Estatal de Río de Janeiro (Río de Janeiro, RJ, Brasil; número de protocolo CEUA/021/2015), que es consistente con la Guía para el Cuidado y Uso de Animales de Laboratorio del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (Consejo Nacional de Investigación, 1996).

Consentimiento para la publicación

Todos los autores están de acuerdo con la publicación de este material.

Disponibilidad de datos y materiales

Todos los datos estarán disponibles bajo petición.

Financiación

Este estudio fue financiado por la Fundación Carlos Chagas Filho de Apoyo a la Investigación del Estado de Río de Janeiro (FAPERJ) (Cientista do Nosso Estado: E-26/200.815/2021; Rede NanoSaude: C-26/0<https://doi.org/10.000981/2019>, Pesquisa na UEZO: C-26/0<https://doi.org/10.002362/2019>; Temáticos: C-26/211.269/2021, Infraestrutura e Pesquisa na UEZO e UERJ: E-26//211.207/2021, Bolsa de Pós Doutorado Senior (PDS): E-26/202.320/2021) CNPq (Bolsa de Produtividade 1B: 301069/2018-2) a Ralph Santos-Oliveira.

Declaración de Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no tienen intereses financieros o relaciones personales que puedan haber influido en el trabajo reportado en este artículo.

Referencias (48)

- K.M. Ziada *y cols.*

De la microcirculación coronaria a la periférica: uso de un concepto validado para desarrollar un nuevo índice

JACC Cardiovasc. Interv.
(2020)

- M. Collet *y cols.*

Influencia de la hemodinámica sistémica en la microcirculación durante la sepsis

J. Cuidado crítico
(2019)

- Un. Bharadwaz *y cols.*

Tendencias recientes en la aplicación de nanocompuestos poliméricos naturales y sintéticos ampliamente utilizados en la regeneración del tejido óseo

Mamá. Sci. Ing. C Mater. Biol. Appl.
(2020)

- H. Hashizume *et al.*

Las aberturas entre las células endoteliales defectuosas explican la permeabilidad de los vasos tumorales

Am. J. Pathol.
(2000)

- F.D. de Menezes *y cols.*

Desentrañamiento de los puntos cuánticos del grafeno: síntesis verde, caracterización, radiomarcaje con ^{99m}Tc , comportamiento in vivo y mutagenicidad

Mamá. Sci. Eng., C
(2019)

- J.T.A. Oliveira *y cols.*

Mo-CBP₃-PepI, Mo-CBP₃-PepII y Mo-CBP₃-PepIII son péptidos antimicrobianos sintéticos activos contra patógenos humanos al estimular la generación de ROS y aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática

Biochimie
(2019)

- Kenry *y cols.*

Avances recientes en polímeros conductores biodegradables y sus aplicaciones biomédicas

Biomacromoléculas
(2018)

- M. Khan *et al.*

Estudio comparativo de los potenciales citotóxicos y genotóxicos de nanopartículas de óxido de zinc y dióxido de titanio

Toxicol. Representante.
(2015)

- J. Kim *y cols.*

[Características hemorreológicas de los glóbulos rojos expuestos a puntos cuánticos de grafeno funcionalizados en la superficie](#)

Toxicol químico de los alimentos.

(2016)

- M. Tebaldi y cols.

Índice de resistencia microcirculatoria basado en angiografía para la evaluación de la resistencia coronaria: un estudio de prueba de concepto

J. Interv. Cardiol.

(2020)

Ver más referencias

Citado por (2)

- Altas dosis de nanopartículas de hidroxiapatita (nHAP) perjudican la microcirculación in vivo 2024, Coloides y Superficies B: Biointerfaces

Mostrar resumen

- [Apósito de heridas con puntos cuánticos de grafeno: una prueba de concepto](#) 2023, Revista de Investigación **Farmacéutica**