

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5088662/>

[Parte Fibre Toxicol.](#) 2016; 13: 57.

Publicado en línea 2016 Oct 31. doi:

PMCID:

PMID: [27799056](#)

## **Toxicidad de nanopartículas de grafeno y familia: una revisión general de los orígenes y mecanismos**

[Lingling Ou](#),<sup>2</sup> [Bin Song](#),<sup>1</sup> [Huimin Liang](#),<sup>1</sup> [Jia Liu](#),<sup>1</sup> [Xiaoli Feng](#),<sup>1</sup> [Bin Deng](#),<sup>3</sup> [Ting Sun](#),<sup>2</sup> y [Longquan Shao](#)<sup>1</sup>

[Autor Notas del artículo](#) [Información de Derechos y Licencia](#) [PMC Descarga de responsabilidad](#)

### **Datos asociados**

[Declaración de Disponibilidad de Datos](#)

[Ir a:](#)

#### **Resumen**

Debido a sus propiedades fisicoquímicas únicas, los nanomateriales de grafeno-familia (GFN) se utilizan ampliamente en muchos campos, especialmente en aplicaciones biomédicas. Actualmente, muchos estudios han investigado la biocompatibilidad y toxicidad de las GFN in vivo y la introducción. En general, las GFN pueden ejercer diferentes grados de toxicidad en animales o modelos celulares siguiendo con diferentes vías de administración y penetrando a través de barreras fisiológicas, siendo posteriormente distribuidos en tejidos o localizados en células, eventualmente excretados fuera de los cuerpos. Esta revisión recoge estudios sobre los efectos tóxicos de las GFN en varios órganos y modelos celulares. También señalamos que varios factores determinan la toxicidad de las GFN incluyendo el tamaño lateral, la estructura de la superficie, la funcionalización, la carga, las impurezas, las agregación y el efecto corona ect. Además, se han revelado varios mecanismos típicos subyacentes a la toxicidad de la GFN, por ejemplo, destrucción física, estrés oxidativo, daño del ADN, respuesta inflamacional, apoptosis, autofagia y necrosis. En estos mecanismos, (receptores similares a los de peonado -) TLR-, el factor de crecimiento transformador de la vía de devolución de la vía de la vía de la vía de la vía de la vía de la vía de señalización, y el estrés oxidativo juega un papel crucial en estas vías. En esta revisión, resumimos la información disponible sobre la regulación de los factores y los mecanismos de toxicidad de la FMN, y proponemos algunos desafíos y sugerencias para futuras investigaciones de GFN, con el objetivo de completar los mecanismos de toxicología, y proporcionando sugerencias para mejorar la seguridad biológica de las GFN y facilitar su amplia aplicación.

#### **Palabras clave:**

[Ir a:](#)

#### **Antecedentes**

Graphene, que está aislado de grafito cristalino, es una monocapa plana compuesta de láminas bidimensionales de un átomo de grosor de una celosía de alabaron hexagonal dispuesta [1](#)[1]. Debido a su superficie estructural única y específica y características mecánicas, las funciones y

aplicaciones del grafeno han ganado considerable atención desde el descubrimiento del material en 2004 [2, 3]. El grafeno y sus derivados incluyen grafeno monocapa, grafeno de pocas capas (FLG), óxido de grafeno (GO), óxido de grafeno reducido (rGO), nanohojas de grafeno (GNS), nanocintas de grafeno, etc. [4o 7]. GO es uno de los derivados de grafeno químicos más vitales de los nanomateriales de grafeno-familia (GFN), que atrae cada vez más atención por sus aplicaciones biomédicas potenciales. Los materiales a base de grafeno suelen tener tamaños que van de varios a cientos de nanómetro y tienen entre 1 y 10 nm de grosor [88, 9], que también es la definición de nanopartículas o "nanomaterials". Debido a sus excepcionales propiedades físicas y químicas, los materiales de grafeno se han utilizado ampliamente en diversos campos, incluido el almacenamiento de energía; los dispositivos nanoelectrónicos; las baterías [10 1212]; y las aplicaciones biomédicas, como antibacterianos [13, 14], biosensores [15 - 18], imágenes celulares [19, 20], la entrega de medicamentos [88, 2121, 22] y la ingeniería tisular [23o 25].

Junto con el aumento de la aplicación y la producción de GFN, aumenta el riesgo de exposición profesional o medioambiental no intencionado a las GGN [26][26]. Y recientemente, hay alguna investigación sobre la exposición de GFNs en entornos ocupacionales y los datos publicados mostraron que la exposición ocupacional de las GFN tenía toxicidad potencial para los trabajadores e investigadores [27o 29]. Las GFN pueden administrarse en cuerpos mediante instilación intratraqueal [30][30], administración oral [31][31], inyección intravenosa [32][32], inyección intraperitoneal [33] e inyección subcutánea [34][34]. Los GFN pueden inducir lesiones agudas y crónicas en los tejidos penetrando a través de la barrera del aire sanguíneo, la barrera de la sangre-testis, la barrera hematobranca y la barrera de la sangre-placenta, etc., etc., y acumularse en el pulmón, el hígado y el bazo, etc. Por ejemplo, algunos aerosoles de nanomateriales de grafeno pueden ser inhalados y deposición sustancial en el tracto respiratorio, y pueden penetrar fácilmente a través de las vías respiratorias traqueobronquiales y luego transitar hacia las vías respiratorias pulmonares inferiores, resultando en la posterior formación de granulomas, fibrosis pulmonar y efectos adversos para la salud de las personas expuestas [2, 29]. En varias revisiones se han descrito las propiedades únicas [35, 36] y se han resumido las últimas aplicaciones biológicas potenciales de las GFN para la entrega de medicamentos, la entrega de genes, biosensores, la ingeniería tisular y la neurocirugía [37, 39]; evaluó la biocompatibilidad de los FMN en las células (bacteriana, mamá y planta) [7, 40, 41] y animales (pescado micético y de abeja) [42]; información recogida sobre la influencia de las GFN en los entornos del suelo y el agua [43]. Aunque estas revisiones discutieron los perfiles de seguridad relacionados y la nanotoxicología de las Globos, las conclusiones específicas y los mecanismos detallados de toxicidad fueron insuficientes, y los mecanismos de toxicidad no se resumieron completamente. Los mecanismos toxicológicos de los GFN demostrados en estudios recientes contienen principalmente respuesta inflamatoria, daño del ADN, apoptosis, autofagia y necrosis, etc., y esos mecanismos se pueden recolectar para explorar más a fondo las complejas redes de vías de señalización que regulan la toxicidad de las GFN. Tiene que señalar que hay varios factores que influyen en gran medida en la toxicidad de las GFN, tales como la concentración, la dimensión lateral, la estructura de la superficie y la funcionalización, etc. En este sentido, esta revisión presenta un resumen completo de la información disponible sobre los mecanismos y factores reguladores de la toxicidad de las FMN in vitro e in vivo a través de diferentes métodos experimentales, con el objetivo de proporcionar sugerencias para nuevos estudios de las Globos y completar los mecanismos de toxicología para mejorar la seguridad biológica de las GFN y facilitar su amplia aplicación.

[Ir a:](#)

### **Toxicidad de las GFN (in vivo e in vitro)**

Las GFN penetran a través de las barreras fisiológicas o estructuras celulares por diferentes vías de exposición o vías de administración y entrando en el cuerpo o las células, resultando eventualmente en toxicidad in vivo e in vitro. Las diferentes vías de administración y caminos

de entrada, la distribución y excreción de tejidos, incluso los diversos patrones y ubicaciones de absorción celular, pueden determinar el grado de toxicidad de las GFN [44 - 46]. Así que para dejarlos claro puede ser útil para entender mejor las leyes de la ocurrencia y desarrollo de la toxicidad de las GFNs.

### **Ruta de administración**

Las vías comunes de administración en los modelos animales incluyen la exposición a las vías respiratorias (insuflación intestinal, instilación intratraqueal e inhalación), administración oral, inyección intravenosa, inyección intraperitoneal e inyección subcutánea. La principal vía de exposición para los GFN en el entorno de trabajo es la exposición en las vías respiratorias, por lo que la inhalación e instilación intratraqueal se utilizan principalmente en ratones para simular la exposición humana a las FMN. Aunque el método de inhalación proporciona la simulación más realista a la exposición a la vida real, la instilación es más eficaz y ahorradora de tiempo, y se encontró GFNs que causan un período de inflamación más largo utilizando la inculación (instilación intratraqueal, instalación intrapleural y aspiración faríngea) que inhalación [24, 30, 47, 48]. Se investigaron las GFN para depositar en los pulmones y acumularse a un nivel alto, que se mantuvo durante más de 3 meses en los pulmones con un lento despeje tras la instilación intratraqueal [49]. La inyección intravenosa también se utiliza ampliamente para evaluar la toxicidad de los nanomateriales de grafeno, y el grafeno circula a través del cuerpo de ratones en 30 minutos, acumulándose en una concentración de trabajo en el hígado y la vejiga [32, 50o 52]. Sin embargo, los derivados de GO tenían adsorción intestinal bastante finita y se excretaban rápidamente en ratones adultos a través de la administración oral [31, 53]. El GO del tamaño de Nano (350 nm) causó que menos células mononucleares infiltradas en el tejido subcutáneo de adiposo después de la inyección subcutánea en la región del cuello en comparación con el GO del tamaño de una [micronámplesis](#) [34]. Aglomerado GO cerca del lugar de la inyección después de la inyección intraperitoneal, y numerosos agregados más pequeños se establecieron en las proximidades del hígado y el bazo de serosa [31, 33]. Los experimentos sobre el contacto de la piel con o la permeación cutánea de las GFN no se encontraron en los trabajos revisados aquí, y no hay pruebas suficientes disponibles para concluir que el grafeno puede penetrar lesiones intactas en la piel o la piel. La ruta de las gotas nasales, que se ha utilizado ampliamente para probar la neurotoxicidad o el potencial de lesión cerebral de otros nanomateriales, no fue mencionada en los trabajos revisados aquí.

### **Rutas de entrada de GFNs**

Las GFN llegan a varios lugares a través de la circulación sanguínea o barreras biológicas después de entrar en el cuerpo, lo que resulta en diversos grados de retención en diferentes órganos. Debido a su nanotamaño, los GFN pueden llegar a órganos más profundos pasando a través de las barreras fisiológicas normales, como la barrera del aire de la sangre, la barrera de sangre-testis, la barrera hematobranca y la barrera de la sangre-encéfalo.

### **Barrera del aire de sangre**

Los pulmones son una entrada potencial para nanopartículas de grafeno en el cuerpo humano a través de las vías respiratorias. Las nanoláminas inhaladas de GO pueden destruir la ultraestructura y las propiedades biofísicas de la película de tensioactivos pulmonares (PS), que es la primera línea de defensa del huésped, y emerger su toxicidad potencial [54][54]. Las partículas aglomeradas o dispersas depositan en la superficie alveolar interior dentro de los alvéolos y luego sean [55](#)engullidas por macrófagos alveolares (AMs) [55]. La distancia en los pulmones se facilita por la escalera mecánica mucociliar, las AM o la capa epitelial [56o 58]. Sin embargo, algunas nanopartículas pequeñas e inhaladas se infiltran en la barrera epitelial pulmonar intacta y luego pueden entrar transitoriamente en el epitelio alveolar o el intersticio [59, 60]. El grafeno inculada intratrascamente puede redistribuirse al hígado y el bazo pasando

a través de la barrera de la sangre del aire [61](#)[61]. El estudio de la barrera del aire sanguíneo puede llamar la atención intensiva, ya que los investigadores y los trabajadores exposición ocupacional de las GFN suelen ser a través de la inhalación. Para dejar claro cómo la barrera del aire de la sangre juega un papel en la toxicidad de las GFN puede convertirse en un tema candente de investigación.

### **Barrera de cerebro de sangre**

La intrincada disposición de la barrera hematoma-cerebro, consistente en números de receptores de [62](#)membrana y portadores altamente selectivos, sólo ejerce una influencia sutil en la circulación sanguínea y el microambiente cerebral en comparación con el endotelio vascular periférico [62]. La investigación sobre el mecanismo de la barrera hematobrada ha logrado algunos progresos involucrados en enfermedades y nanotoxicidad. La desorción/ionización láser asistida por Matriz (MALDI) desorción de masas (MSI) reveló que rGO, con un diámetro promedio de 342 , , permeó a través de la vía paracelular en la hebrada interendotelial de manera dependiente del tiempo al disminuir la estanqueidad paracelular de la barrera hebrain sanguínea [63](#)[63]. Además, los puntos cuánticos de grafeno (GQD), con un tamaño pequeño de menos de 100 nm, pueden cruzar la barrera [64](#)hematobrana [64]. Los estudios sobre cómo los materiales de grafeno pasan a través de la barrera hematobrana y causan la neurotoxicidad son muy raros, y se necesitan más datos para sacar una conclusión.

### **Barrera de la prueba de sangre**

Las pruebas de sangre y las barreras de la epidididiamis sanguíneas son bien conocidas por ser algunas de las barreras de tejido sanguíneo más estrictas en el cuerpo de los mamíferos [65](#)[65]. Las partículas GO con diámetros de 54,9 y 23,1 nm tuvieron dificultad para penetrar en las barreras de la sangre y en la sangre-epididiamis después de la inyección intraabdominal, y la calidad de los espermatozós de los ratones no se vio afectada incluso en dosis de 300 mg/kg [66](#)[66].

### **Barrera de la senosta de sangre**

La barrera placentaria es indispensable para mantener el embarazo, ya que media el intercambio de nutrientes y productos metabólicos, ejerce funciones metabólicas vitales y secretas hormonas [67](#). Una revisión reciente sugirió que la placenta no proporciona una barrera estricta contra la transferencia de nanopartículas a los fetos, específicamente contra la distribución de nanopartículas carbonáceas hacia y en el feto [42](#). Se sugirió que las partículas rGO y oro (diámetro de 13 nm) apenas están presentes o están ausentes en la placenta y el feto en la gestación tardía después de la inyección intravenosa [44](#), [68](#). Sin embargo, otros informes mostraron que la transferencia transplacentar se produce en etapas gestacionales tardías [69](#), [70](#). Se había prestado mucha atención a la toxicidad para el desarrollo de los nanomateriales, y los informes mostraron que muchas nanopartículas cruzaron la barrera placentaria e influyeron fuertemente en el desarrollo de embriones [71o](#) [75](#). Pero los estudios de la exposición a materiales de grafeno a través de la barrera de la placenta son deficientes, y cómo estas partículas se transfieren a los embriones deben ser evaluadas en detalle en el futuro.

Estas cuatro barreras fueron las barreras más frecuentemente mencionadas en la literatura, y otras barreras no han sido evaluadas en estudios recientes, como barreras de la piel, que no han sido mencionadas en ninguno de los cientos de estudios de toxicidad de la GFN registrados. Además, el mecanismo por el que las GFN pasan por estas barreras no se entiende bien, y se necesitan urgentemente investigaciones más sistemáticas.

### **Distribución y excreción de GFN en el tejido**

La absorción, distribución y excreción de nanopartículas de grafeno pueden verse afectadas por diversos factores, incluyendo las vías de administración, propiedades fisicoquímicas, aglomeración de partículas y revestimiento de superficie de GFNs.

Las diferentes rutas administrativas influyen en la distribución de GFN, por ejemplo, inculcó intratraquelmente FLG pasando por la barrera aire-sangre acumulada principalmente y se mantuvo en los pulmones, quedando el 47 por ciento después de 4 semanas [61](#)[61]. El GO administrado ingresó por vía intravenosa en el cuerpo a través de la circulación sanguínea y se mantuvo altamente retenida en el pulmón, el hígado, el bazo y la médula ósea, y la infiltración de células inflamatorias, la formación de granuloma y el edema pulmonar en los pulmones después de la inyección intravenosa de 10 mg kg/peso corporal GO [49](#). Del mismo modo, se observó alta acumulación de derivados GO PEGilados en el sistema reticuloendotelal (RES), incluyendo hígado y bazo después de la inyección intraperitoneal. Por el contrario, GO-PEG y FLG no mostraron absorción [31](#)detectable de las vías gastrointestinales ni captación de tejido mediante administración oral [31](#).

Las diferentes propiedades de las GFN, como su tamaño, dosis y grupos funcionales, siempre conducen a resultados inconsistentes en los perfiles de distribución de grafeno. Por ejemplo, Zhang et al. encontraron que el GO estaba atrapado principalmente en los pulmones del ratón [49](#); sin embargo, Li et al. observaron que el GO se acumulaba en el hígado [76](#)del ratón [76](#). En particular, las hojas pequeñas de GO, con diámetros de 100-300 nm, se distribuyeron principalmente en el hígado y el bazo, mientras que las hojas GO más grandes (100-800 nm) se acumularon principalmente en los pulmones [49](#), [52](#), [77](#). Si el tamaño de GO es mayor que el tamaño de los vasos, GO generalmente se queda atascado en las arterias y capilares en la proximidad del lugar de inyección. Se demostró que la acumulación de GO en los pulmones aumentó con un aumento de la dosis y el tamaño inyectados, pero que en el hígado disminuyó significativamente [78](#)[78]. El revestimiento de polímeros biocompatibles en GO también afecta a la biodistribución, por ejemplo, la inyección intravenosa de GO-PEG y GO-dextran (GO-DEX) se acumulan en el sistema reticuloendotelal (RES), incluyendo el hígado y el bazo, sin toxicidad a corto plazo [31](#), [79](#). Además, la carga de proteínas plasmáticas y adsorción de GO por proteínas plasmáticas también afecta a la biodistribución [34](#)[34].

La excreción y el aclaramiento de las GFN varían en diferentes órganos. En los pulmones, las observaciones indicaron que las AM atraen y limpian la ONG, que podría eliminarse del esputo a través del aclaramiento mucociliar u otras formas [57](#), y el 46.2 % de la FLG intratraqueal inculcadas se excretaron a través de las heces 28 d después de la exposición [61](#)[61]. En el hígado, las nanopartículas pueden eliminarse a fondo la vía hepato-biliar siguiendo el conducto biliar en el duodeno [80](#). Además, la GNS PEGilada que se acumula principalmente en el hígado y el bazo se puede despejar gradualmente, probablemente por excreción tanto renal como fecal. Como se revisó recientemente, las hojas GO de más de 200 nm están atrapadas por la filtración física esplénica, pero los tamaños pequeños (aproximadamente 8 nm) pueden penetrar los túbulos renales en la orina y ser removidos rápidamente sin toxicidad obvia [81](#). Las vías de excreción de GFN aún no han sido claramente explicadas, pero las rutas renales y fecales parecen ser las principales vías de eliminación para el grafeno.

Recientemente, la estrategia de distribución y excreción/toxicidad se ha convertido en una parte importante de los estudios nanotoxicológicos. Hasta la fecha, se han reportado varios resultados controvertidos sobre la distribución y excreción de grafeno in vivo en varios documentos, y todavía se necesita una evaluación sistemática de la toxicocinética de las GFN. El metabolismo y la excreción de los nanomateriales son procesos de largo período, sin embargo, los estudios recientes de GFN se habían limitado a evaluaciones toxicológicas a corto plazo, y la acumulación a largo plazo y la toxicidad de las GFN en diferentes tejidos siguen siendo desconocidas. Por lo tanto, es necesario realizar estudios a largo plazo sobre la deposición y la

excreción de GFN utilizando diferentes células y animales para garantizar la bioseguridad de los materiales antes de su utilización en aplicaciones biomédicas humanas.

### Arriba y localización de GFN en las celdas

También se ha observado que la absorción y la ubicación de los GFN ejercen diferentes efectos en diferentes líneas celulares. El grafeno se toma en las celdas a través de varias rutas [82, 83]. Básicamente, los parámetros fisicoquímicos como el tamaño, la forma, el recubrimiento, la carga, el diámetro hidrodinámico, el punto isoeléctrico y el pH son importantes para permitir que el GO pase a través de la membrana celular [84]. Como se dijo anteriormente, las nanopartículas con diámetros de 100 nm pueden entrar en las células, y aquellas con diámetros de 40 nm pueden entrar en el núcleo [85]. Por ejemplo, los GQDs posiblemente penetran directamente las membranas celulares, en lugar de a través de vías dependientes de la energía [86, 87]. Las nanopartículas de óxido de grafeno recubiertas de proteínas más grandes (PCGO) (más de 1 mimbres) entran en las células principalmente a través de la fagocitosis, y las nanopartículas PCGO más pequeñas (~500 nm) entran a las células principalmente a través de la endocitosis mediada por clatrina [88]. Las hojas GO podían adherirse y envolver alrededor de la membrana celular, insertar en la bicapa lipídica o interiorizarla en la célula como consecuencia de las interacciones con las células [89]. Del mismo modo, se demostró que el óxido de grafeno reducido (PrGO) y el rGO se adherían a la membrana lipídica de células bicapas prominentes debido a la interacción de dominios grafiticos hidrofóbicos y sin modificaciones con la membrana celular [90, 91]. Por consiguiente, se sugirió que la exposición prolongada o una alta concentración de grafeno induce daños físicos o biológicos a la membrana celular, junto con la desestabilización de los filamentos de actina y el citoesqueleto [92].

Los datos actuales demuestran que las hojas GO interactúan con la membrana plasmática y son fagocitadas por macrófagos. Tres receptores principales en macrófagos participan en la fagocitosis de GNS: el receptor Fcg (FcγR), receptor de la mosasa (RM) y receptor de complemento (CR). Además, FcγR es un receptor clave en la vía fagocítica mediada [90, 93, 94]. La proteína corona de GO promueve el reconocimiento por los receptores de macrófagos, especialmente el IgG contenido dentro de la proteína corona. Se observó que los macrófagos se 34 sometían a cambios morfológicos prodigiosos al entrar en contacto con GO [34]. Después de la internalización, grafeno se acumuló en el citoplasma celular, el espacio perinuclear y el núcleo, que indujo la citotoxicidad en macrófagos murinos aumentando el ROS intracelular mediante el agotamiento del potencial de membrana mitocondrial y desencadenando apoptosis mediante la activación de la vía mitocondrial [83]. Las posibles interacciones y sitios de acumulación de GFNs se resumen en la Fig. 11.

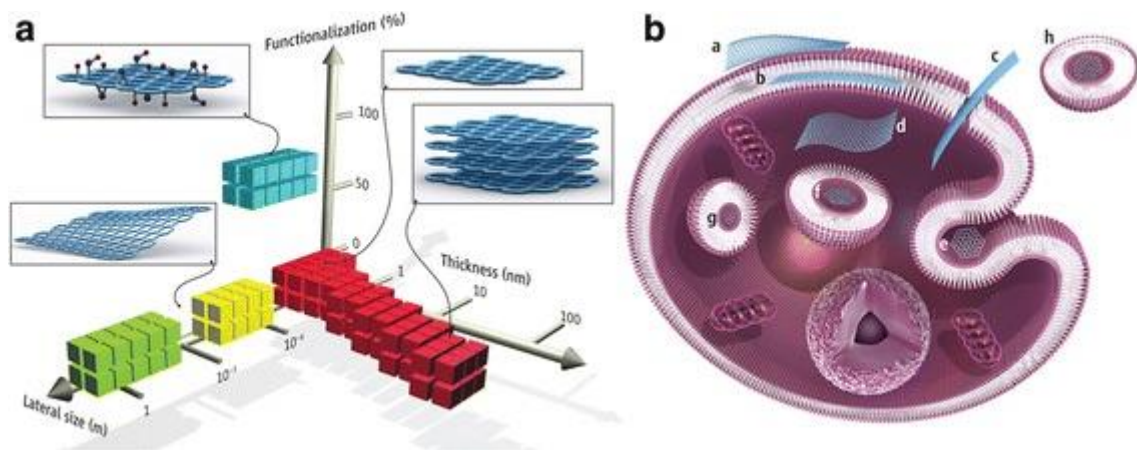


Fig. 1

Materiales de grafeno y sus interacciones biológicas. (A) Un espacio de parámetros para los materiales de grafeno más utilizados puede describirse mediante la funcionalización de la superficie del material, que se define como el porcentaje de los átomos de carbono en hibridación sp<sup>3</sup>. Los cuadrados verdes representan grafeno de cultivo epitaxial; grafeno *amarillo*, exfoliado mecánicamente; grafeno *rojo*, químicamente exfoliado; *azul*, óxido de grafeno. Tenga en cuenta que una serie de otros materiales relacionados con el grafeno (como puntos cuánticos de grafeno y nanocintas de grafeno) también se están utilizando en experimentos. (B) Posibles interacciones entre materiales relacionados con el grafeno con células (los copos de grafeno no deben escalar). *aa*) Adhesión en la superficie externa de la membrana celular. *bb*) Incorporación entre los monocapas de la membrana plasmática bicapa. *c*) Tranunaveación de membrana. *d*) Internación citoplasmática. *e*) Endocitosis mediada por clathrin. *f*) internalización endosómica o faroomal. *g*) lisosomal u otro compartimento perinuclearlocalización. *h*) Localización exosomal. Los resultados biológicos de tales interacciones pueden considerarse adversos o beneficiosos, dependiendo del contexto de la aplicación biomédica particular. Diferentes materiales relacionados con el grafeno tendrán diferentes mecanismos preferenciales de interacción con células y tejidos que esperan en gran medida el descubrimiento. [90] Copyright (2014), con permiso de la Asociación Americana para el Avance de la Ciencia

### Toxicidad de las GFN en órganos

Se ha observado y evaluado la toxicidad y la biocompatibilidad de las GFN mediante estudios teóricos y de modelos animales. En la actualidad, hay una masa de datos que demuestran la toxicidad de las GFN en diferentes órganos o sistemas en animales, de modo que es difícil enumerar todos los datos de esta revisión. Así resumimos una cierta literatura de número y elegimos algunos estudios toxicológicos in vivo de GFN listados en la Tabla 11.

### Cuadro 1

Toxicidad de las GFN en órganos

nanomateriales de la familia de grafeno	Propiedades de la familia de fisiquiales funcionalización	y Animales	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia
óxido de grafeno nanoescala (ONG)	de de Sin información	A ratones C57BL/6	0, 1, 5, 10 mg/kg, inculación intratraqueal 0 h, 24 h, 48 h, 72 h y 1 semana	Resultado de una lesión pulmonar aguda (ALI) y fibrosis pulmonar crónica	[30]
Poca grafeno de capa (FLG)	de Sin información	Mitones ICR	0,1 o 1 mg/ml, instilación oral de gava o intratraqueal 3 ó 28 días	FLG inculpable intratrasquilo resultó en lesión pulmonar aguda y edema pulmonar, o FLG no mostró absorción detectable a través del tracto gastrointestinal por gavage oral.	[61]
Plaquetas de grafeno (GP)	de Sin información	Mices	Exposición inhalación,	de El GP causó 1 inflamación aguda	[48]

nanomateriales de la familia de grafeno	Propiedades físicas y funcionalización	Animales	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia
			día a seis semanas	en el pulmón a 1 día, y alivió la inflamación en el pulmón después de 6 semanas	
nanoplaquetas de grafeno (GPs)	Espesor de 10 nm Tamaño de 5030 .m	A ratones de cepa C57BL/6 femenino	50 g por ratón, aspiración o instalación intrapleural, 24 h- 7 días	El GP grande fue inflamagénico tanto en el pulmón como en el espacio pleural	[24]
GO	Espesor de 0,93 nm Tamaño de 150o250 nm	Ratas Sprague-Dawley	0,5 o 4 mg/m3, exposición a la inhalación, una sola 6 h	La exposición a una sola inhalación a GO induce respuestas tóxicas mínimas en los pulmones de ratas	[235]
GO	Espesor de 0,9 nm tamaño de 1-10o5 .m tamaño de s-GO:100-500 nm	Mitones masculinos ICR	1,0 mg/kg, inyectados por vía intravenosa, 24 h	Acumulados principalmente en el hígado y los pulmones	[78]
GO	Espesor de 4 nm tamaño de 1-GO:237,9 - 79,3 nm; tamaño de s-GO: 54,9 - 23,1 nm	Mitones de estrato ICR y hembra	24 mg/kg, de inyectada, 5 días	Números de cachorros de efecto de no, relación sexual, pesos, tasas de supervivencia de 5 cachorros o crecimiento de cachorros, baja toxicidad para la reproducción masculina	[66][66]
GO	Espesor de 1,0 nm tamaños de 10o800 nm	A ratones de Kun Ming	1,10 mg/ kg, inyección intravenosa 14 días	Lleada a alta acumulación, retención de larga duración, edema pulmonar y formación de granulomas	[49]
ONGPEG	Espesor de 1 nm tamaño de 10 a 800 nm	A ratones de Kunming masculino	5 mg/kg, inyección intravenosa de cola 10 min-24 h	ONG-PEG alivió lesiones de tejidos agudos, disminuyó la pérdida temprana de peso	[81]
GO	Espesor de	A ratones	4 mg/kg,	Acumulado en el	[31]



nanomateriales de la familia de grafeno	Propiedades físicas y funcionalización	Animales	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia
GO-PEG RGO-PEG nRGO-PEG	0,94,1.22, 4,43 y 5,66 nm, de 450, 25, 50 y 27 nm	Balb/c	inyección intraperitoneal 1, 7 y 30 días	sistema reticuloendotelal (RES), incluyendo hígado y bazo durante mucho tiempo	
GO Graphene puntos cuántico (GQD)	Espesor de GO, GQD: 0,5-1 nm tamaños de GO, GQD: 30-50 nm	A ratones Balb/c	20 mg/kg de inyección intravenosa inyección intraperitoneal 14 días	GO parecía tóxico y causó la muerte o GQD reveló no acumulación en órganos y causó baja citotoxicidad	[176]
óxido grafeno purificado (pGO)	de Espesor de 1 a 2 nm, Dimensión lateral de 100-500 nm	A ratones femeninos C57Bl/6	Inyección intraperitoneal de 50 g/animal 24 h, 7 días,	Inducción moderada de la formación y [99] granuloma después de	[99]
GO	Espesor de 3.9 y 4.05 nm, tamaño de 350 nm y 2 m	C57BL/6 ratones machos	Concentraciones de serie, inyección subcutánea 21 días	El microtamaño de GO indujo respuestas de inflamación mucho más fuertes que el GO de tamaño nanodimensionado	[34]
GO	Tamaño de 1110 a 16 200 nm	C57BL/6 J ratones	2 o 20 mg/kg, inyección subcutánea e intraperitoneal	Tanto el GO como la reducción del GO resultan en infiltración, absorción y autorización de células inmunes.	[84]
nanopartículas de óxido de hierro RGO (rGO-IONP)	Espesor de 10 nm Tamaño de 15.0 - 2.0 nm	A ratones Balb/c femeninos	400 inyección subcutánea,	RGO-IONP puede inactivar g, eficazmente las bacterias polirresistentes en abscesos subcutáneos	[236]
GO GO-PEG	Espesor de 0,94, 1.22, 4.43 y 5.66 nm, de 450, 25, 50 y 27 nm	Femenino balb/c ratones	100 mg/kg, Administración oral; 50 mg/kg, inyección intraperitoneal, 1, 7 y 30 días	No hay absorción obvia de tejido a través de la administración oral, lo que indica la adsorción intestinal más bien limitada de esos nanomateriales	[237]
RGO	tamaños pequeños de rGO: C57black/6	de Hombre	60 mg/kg, gavage oral, 5	RGO afectó la actividad, el	[31]

nanomateriales de la familia de grafeno	Propiedades de fisiquiales y Animalés funcionalización	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia
	87,97 - 30.83, ratones tamaños de gran rGO:472,08 249,17 nm	días	equilibrio y la coordinación neuromuscular de la locomotora, pero mostró pocos cambios en los comportamientos exploratorios, de ansiedad o aprendizaje y memoria.	

[Abrir en una ventana separada](#)

### Toxicidad en los órganos internos

El GO puede resultar en una respuesta de inflamación aguda y lesión crónica interfiriendo con las funciones fisiológicas normales de órganos importantes [32, 81]. Los experimentos de gava oral no mostraron una absorción detectable de GO a través del tracto gastrointestinal [95]. Interesante, una dosis baja de GO causó daños graves en el tracto gastrointestinal después de que los ratones maternos bebieran una suspensión GO en lugar de una dosis alta de GO porque una dosis baja de GO sin aglomeración puede unirse fácilmente a la superficie gastrointestinal y causar destrucción a través de sus abundantes bordes afilados [53][53]. Los GFN causaron inflamación y permanecieron en el pulmón el día 90 después de una única instilación intratraqueal, e incluso translocados a los ganglios linfáticos pulmonares por una inhalación solo de nariz [96, 97]. Una dosis alta de GO que forma agregación puede bloquear los vasos sanguíneos pulmonares y resultar en disnea [50, 98], y se observaron trombos plaquetarios a altas concentraciones de 1 y 2 mg/kg de peso corporal mediante inyección intravenosa [89]. Según se informa, GO interrumpió la barrera alveolar-capillari, permitiendo que las células inflamatorias se infiltraran en los pulmones y estimulan la liberación de citocinas pro-inflamatorias [99]. La fibrosis y la inflamación podrían ser verificadas por el aumento de los marcadores de proteínas, Gr1, CD68 y CD11b en los pulmones. Se sugirió que el uso de Tween 80 para dispersar FLG o un tensioactivo plúrrico para dispersar el grafeno para reducir la probabilidad de formación de fibrosis pulmonar en células o ratones, mientras que se observó fibrosis pulmonar cuando se suspendió el grafeno con albúmina sérica bovina (BSA) [100][100]. Además, los isótopos radiactivos se pueden entregar en los pulmones, acompañados de una distribución de profundidad de <sup>125</sup>I-ONG en los pulmones, y los isótopos pueden depositarse allí y resultar en mutaciones y cánceres [30][30]. Sin embargo, publicaciones recientes alegaron no cambios patológicos evidentes en ratones expuestos a dosis bajas de GO y grafeno funcionalizado por inyección intravenosa, incluyendo GO (GO-NH<sub>2</sub>) GO (GO-NH<sub>2</sub>) poli (GO-PAM), GO poli(acrilamida)-funcionalizado GO (GO-PAA) y GO-PEG; únicamente GO-PEG y GO-PAA inducidos menos toxicidad que la prístina GO in vivo [31, 79, 89]. Así que los grupos funcionales de GFN y la concentración o estado agregado de trabajo influyen en gran medida en la toxicidad de las GFN. Recientemente, las formas de modificar el grupo funcional de GFN, disminuir la concentración de trabajo o cambiar la condición agregada se utilizan generalmente para disminuir la toxicidad de las GFN.

### Toxicidad en el sistema nervioso central

El grafeno ha beneficiado en gran medida a la neurocirugía con la aplicación de la administración de fármacos/generos para el tratamiento con tumores cerebrales, dispositivos biocompatibles intracraneales y espinales, biosensación y bioimagen. Han surgido estudios

sobre las potencialidades o riesgos de grafeno en el cerebro. En el modelo de embrión de pollo, los copos de grafeno vírgenes disminuyeron el nivel [101](#) de ácido ribonucleico y la tasa de síntesis de ácido desoxirribonucleico, lo que llevó a efectos dañinos en el desarrollo del tejido cerebral y la ultraestructura atípica en el cerebro [101]. Las investigaciones recientes de GFNs en el sistema nervioso central están involucradas principalmente en la aplicación en lugar de la toxicidad. Los datos del estudio tóxico sobre GFN están en marcha.

### **Toxicidad en el sistema de reproducción y desarrollo**

El grafeno de la plastina redujo la vascularización del corazón y la densidad de los vasos ramados después de la inyección en óvulos de [101](#) pollo fecundados seguidos de incubación para 19 d [101]. GO y rGO dañan embriones de pez cebra al influir en la tasa de incubación embrionaria y la longitud del cuerpo de una manera dependiente de la concentración. Aunque no se observó malformación o mortalidad obvia en embriones expuestos de pez cebra [102](#)[102], GO se adhirió y se envolvió en el corion de los embriones de pez cebra, causando una notable hipoxia y retraso en la incubación. Los agregados GO se mantuvieron en muchos orgánulos, como los ojos, el corazón, el saco de yema y la cola de los embriones, y la generación de apoptosis y oxígeno reactivo (ROS) en estas regiones [103](#)[103].

Los GFN ejercen diferentes efectos toxicológicos sobre el sistema reproductivo masculino o femenino. Los datos mostraron que el GO ejerció efectos muy bajos o casi tóxicos sobre [66](#) la reproducción masculina, incluso a una dosis alta mediante inyección intraabdominal [66]. Además, rGO no cambió los niveles séricos de estrógenos de ratones hembra no embarazadas. La afección es diferente en el ratón femenino: las presas del ratón podrían dar a luz a una descendencia sana después de la inyección de rGO antes de aparearse o durante la gestación temprana, y sólo unos pocos fetos anormales estaban presentes entre las litras de presa inyectadas por rGO. Sin embargo, los ratones embarazadas tuvieron abortos a toda la dosis, y la mayoría de los ratones embarazadas murieron cuando se les inyectó la dosis alta de rGO durante la gestación tardía [44]. En particular, el desarrollo de la descendencia en el grupo de alta dosis se retrasó durante el período de lactancia. La elevada dosis de GO redujo el consumo de agua de los ratones maternos por exposición oral, lo que redujo la producción de leche y aplazó así el crecimiento de la descendencia [53](#)[53]. Aunque los hallazgos indican que las GGN son potencialmente dañinas para el desarrollo, pero los datos sobre toxicidad reproductiva y del desarrollo siguen siendo deficientes. Todavía se requieren estudios de la influencia de las GGN en la reproducción y el desarrollo masculinos y femeninos para aclarar el mecanismo de toxicidad subyacente.

### **Influencia de hemocompatibilidad**

La liberación de GO en la sangre es ineluctable. Se encontró que la hemocompatibilidad de GO dependía del recádro funcional y de las condiciones de exposición. El GO con el tamaño submicrónico resultó en la mayor actividad hemolítica, mientras que el grafeno agregado indujo la reacción hemolítica más baja. El grafeno fréscino y el GO demostraron un efecto hemolítico de hasta 75 g/ml [104](#)[104]. La GO-polietilenimina (GO-PEI) mostró una toxicidad notable al unirse a HSA, incluso a 1.6 g/ml [105](#)[105]. El óxido de grafeno carboxilado (GO-COOH) mostró citotoxicidad significativa hacia los linfocitos T a concentraciones superiores a 50 g/ml y tenía buena biocompatibilidad por debajo de 25 g/ml, mientras que el GO-chitosano casi inhibió la actividad hemolítica [106](#)[106]. Hasta ahora, el riesgo correspondiente de hemocompatibilidad ha permanecido en gran parte desconocido.

En conclusión, la lesión pulmonar inducida por la GFN se ha estudiado en varios estudios, cuyos resultados han demostrado infiltración de células inflamatorias, edema pulmonar y formación de granuloma en los pulmones. Sin embargo, sólo unos pocos estudios específicos han evaluado en otros órganos, como el hígado, el bazo y el riñón, y los síntomas de la lesión, el

índice de daño y el nivel de daño a estos órganos internos no fueron investigados completamente. Además, los estudios sobre la neurotoxicidad de los GFN son bastante raros; no se han revelado datos de qué nervios o áreas cerebrales experimentan daño, ni se han estudiado las manifestaciones conductuales relacionadas. La toxicidad para el desarrollo de las GFN puede inducir anomalías estructurales, retraso en el crecimiento, anomalías conductuales y funcionales e incluso la muerte. Un estudio sobre la toxicidad reproductiva y de desarrollo de las GFN será extremadamente significativo y ganará una gran atención en el futuro. Casi todos los estudios de toxicidad de GFNs fueron experimentos de corto período, y ningún estudio ha investigado lesiones tóxicas crónicas a largo plazo. Sin embargo, sobre la base de estudios de otros nanomateriales de toxicidad, la exposición a largo plazo a las GFN puede ser un factor importante que daña la salud [107 - 109]. Por lo tanto, es necesario el estudio a largo plazo de GFN.

## **Toxicidad de GFNs en modelos celulares**

La citotoxicidad de los GFN in vitro se ha verificado en varias células para cambiar la viabilidad y morfología celulares, destruir la integridad de la membrana e inducir daño del ADN [110 - 112]. GO o rGO disminuir la adhesión celular; inducir la apoptosis celular; e introducir lisosomas, mitocondrias, núcleos celulares y endoplasma [113]. Los GQD entraron en las células y indujo el daño del ADN por el aumento de la expresión de las proteínas p53, Rad 51 y OGG1 en las células NIH-3 T3 [87]. Sin embargo, los GQDs no representaron toxicidad significativa para las líneas de células humanas del cáncer de mama (con una dosis de 50 g/ml) o las células madre neuronales humanas (a una dosis de 250 g/ml) [114, 115]. Los derivados de GO disminuyeron drásticamente la expresión de genes diferenciales que son responsables de la estructura y función de la membrana celular, como la regulación de la actina cytoskeleton, adherencia focal y endocitosis [89]. En las células de la rata defemorromocitoma (células PC2), el grafeno y el rGO causaron efectos citotóxicos y lesiones mitocondriales, como la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH), un aumento en la activación de la caspasa-3, y la generación de ROS [82, 116].

El grafeno puede aumentar la viabilidad celular [117] o causar la muerte celular [118] dependiendo de la línea celular, el tipo de material de grafeno y la dosis. Se observó citotoxicidad GO en los fibroblastos humanos y las células epiteliales pulmonares a concentraciones superiores a 20 g/ml después de 24 h, pero se encontró toxicidad mínima en células A549 a concentraciones superiores a 50 g/ml [119]. Las respuestas biológicas inducidas por GO como ROS, malondialdehído (MDA) y LDH aumentaron, mientras que la superóxido dismutasa (SOD) disminuyó de forma dosis-dependiente en las células de HeLa [120]. Sin embargo, la baliza GO-molecular (GO-MB) mostró citotoxicidad baja incluso a 20 g/ml en las células de HeLa [121]. El GO disminuyó la viabilidad de las células A5, mientras que la misma concentración y tiempo de exposición aumentaron la viabilidad celular de las células del carcinoma colorrecto de CaCo2 [122]. Otro estudio informó que GO mejoró dramáticamente la diferenciación de SH-SY5Y, acompañada de aumento de la longitud de la neurita y la expresión de marcador neuronal MAP2 a bajas concentraciones, pero que GO suprimió la viabilidad de las células SH-SY5Y a dosis altas (80 mg/ml) [123]. Los rectos funcionales en GO, como GO-PEG [124] y GO-chitosan [125], pueden atenuar profundamente las partículas.

La toxicidad de las GFN in vitro se resume en la Tabla 22. Los datos sobre la citotoxicidad de los nanomateriales de grafeno son contrastantes, y las características variables influyen en los resultados. Los mecanismos y los factores de toxicidad deben aclararse en detalle.

## **Cuadro 2**

Toxicidad de GFNs en modelos celulares

nanomaterias de la familia de grafeno	Propiedades físicoquímicas y Funcionalización	Células	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia
Grafeno prístino	Espesor de 2o3 nm, tamaño de 500o1000 nm	Murine RAW 264.7 macrófagos	5, 10, 20, 40, 80 y 100 mg/ml, 48 h	Aplele el potencial de membrana mitocondrial, aumento de ROS, desencadenó apoptosis	[83]
Grafeno prístino	Espesor de 3-5 nm, tamaño de 100o110 nm	Células defecromocitoma de la rata PC12 células	10.100 g/mL 1-48 h	Aumento de la liberación de LDH, niveles de ROS y activación de caspase3, inducido apoptosis	[82]
óxido de grafeno (GO)	Cuatro diámetros diferentes (342-765 nm)	Erestrocitos humanos La piel humana fibroblastos CRL-2522	3.125-200 g/mL 24 h	Actividad hemolítica, generación de ROS, liberación de LDH, disminución de la viabilidad celular	[106]
GO	Espesor de 0,9 nm tamaño lateral: s-GO, 160 y 90 nm; m-GO, 430 y 300 nm; l-GO, 780 - 410 nm	Células epiteliales pulmonares humanas A549	10, 25, 50, 100 y 200 g/mL 24 h	Estresivo oxidativo dependiente de la dosis, la viabilidad celular disminuido a alta concentración	[119]
GO	Espesor de 1 nm, dimensión lateral de 200o500 nm	Células de fibroblaste pulmonares humanas células del HLF	10.500 g/mL 2-24 h	Estresismo oxidativo inducido, citotoxicidad y genotoxicidad dependiente de la concentración	[148]
GO	Distribución del tamaño: 592 - 10.9 nm en PBS, 1272 56,2 nm en FBS	Células HeLa	0 a 80 g/mL 24 h	LDH liberado, aumento de la generación MDA y ROS, disminución de la SOD, reducción de la viabilidad celular,	[120]

nanomaterias de la familia de grafeno	Propiedades físicoquímicas y Células Funcionalización	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia	
GO	GO de tamaño menor: 50o 350 nm GO de tamaño intermedio: 350-750 nm GO de tamaño más grande: 750-1.300 nm	Célula de macrófago J774A.1 Células THP-1 Células HEK293 Células MEL Células HUT102	20 g/mL 1-24 h	Inducción M1 de tamaño de macrófagos, respuestas pro-inflamatorias	[94]
GO	grosor: 2 nm, tamaño lateral: 450 nm	Ratón CT26 célula carcinoma colon	50o100 g/mL 18 h	Autofagia desenfadada, realiza muerte celular	[206]
óxido grafeno reducido (rGO)	de Espesor de 11 nm tamaño lateral de 3,8 y 0,4 m	Tallo mesenquimal humano células (hMSCs)	0,01o100 g/mL 1-24 h	Fragciones de ADN inducidas y aberraciones cromosómicas	[118]
RGO	de Espesor de 7 nm tamaño lateral de 40 nm	carcinoma de hígado humano (células HepG2)	1o200 mg/L 4-72 h	Daños de ADN dependientes de la dosis, estrés oxidativo, citotoxicidad	[31]
RGO	Tamaño máster de 100-1500 nm	U87 y U118 glioma Líneas de celdas	0-100 g/mL 24 h	Reducción de la proliferación celular y la viabilidad celular, apoptosis inducida	[238]
óxido grafeno Bacterially reducido (B-rGO)	de Espesor de 4,23 nm tamaño medio de 3833 nm	Células MCF-7	20o100 g/mL 24o72 h	Aumento de la generación de ROS, liberación de LDH, toxicidad dosis-dependiente de la dosis	[181]
óxido grafeno reducido Nanoribbons (rGONR)	de Espesor de 1 nm, eslora de 10 m, anchura de 50o200 nm,	hMSCs	0.01, 0.1, 1.0, 10, 100 g/mL 96 h	Causan fragmentos de ADN y aberraciones cromosómicas	[239]
Hojas de óxido grafeno reducidas (rGOS)	de Espesor de 1,2 nm, tamaños laterales de 2 .m	hMSCs	0.01, 0.1, 1.0, 10, 100 g/mL 96 h	Causar leve daño de la membrana celular y citotoxicidad	[239]
Grafeno-dextran (GO-DEX)	de Espesor de 2,8 nm tamaño de 50o100 nm	Células HeLa	10, 50,200 mg/L 24, 48, 72 h	GO-DEX redujo notablemente la	[91]

nanomaterias de la familia de grafeno	Propiedades físico-químicas y Células Funcionalización	Incubación de dosis y tiempo	Efectos	Referencia
PNB-COOH PNB-NH2	Espesor del PNB- Epitelial bronquial humano COOH: 735,9 nm espesor del PNB- células (células BEAS-2B) NH2: 945,5 nm	10, 50 mg/L 24 h	toxicidad celular Causado daño de ADN de una sola ronda, genotoxicidad e hipometilación	[240]
PEG-DSPE (O-GNR-PEG-DSPE)	Ancho de Células HeLa 125x220 nm, Células NIH-3 T3 longitudes entre Células SKBR3 500 y 500 nm Células MCF7	10.400 g/mL 24o48 h	Dependiente de la dosis y dependiente del tiempo de la viabilidad celular	[138]
PEI-GO, PEG-GO, LA-PEG-GO	Espesor de anchura lateral de Células fibroblastos pulmonares humanos 1 a 2 nm anchura lateral de 100o500 nm	de 1, 10, 50, 100 g/ml 24 h	Causado citotoxicidad y genotoxicidad dependiente de concentración	15[15]
PEG-GQD	Tamaños de 3-5 nm Células de HeLa y A549 células	10.160 g/mL 24 h	Sin citotoxicidad	[176]
FBS-GO	Espesor de 4,0o18,0 nm Células A549	0 200 g/mL 24 h	La citotoxicidad de GO fue muy mitigado al 10 % FBS	[166]

[Abrir en una ventana separada](#)

[Ir a:](#)

## Orígenes de toxicidad de GFN

Al parecer, las características del grafeno, incluida su concentración, dimensión lateral, estructura de la superficie, grupos funcionales, pureza y proteína corona, influyen fuertemente en su toxicidad en los sistemas biológicos [2, 77, 104, 126o 129].

## Concentración

Numerosos resultados han demostrado que los materiales de grafeno causan toxicidad dosis-dependiente en animales y células, como lesiones hepáticas y renales, formación de granuloma pulmonar, disminución de la viabilidad celular y apoptosis celular [130o 134]. Estudios in vivo, el GO no mostró toxicidad evidente en ratones expuestos a una dosis baja (0,1 mg) y dosis media (0,25 mg), pero indujo toxicidad crónica a una dosis alta (0,4 mg). El alto contenido de GO se depositó principalmente en los pulmones, el hígado, el bazo y los riñones y era difícil de limpiar por los riñones mediante una sola inyección de vena trasera [135]. Intrigantemente, el aumento de la dosis resultó en una disminución dramática de la absorción hepática, pero un aumento en la absorción pulmonar de s-GO por inyección intravenosa 31[31], porque la alta dosis de GO potencialmente superó la saturación de absorción o agotó la masa de las opsoninas plasmáticas, que consecuentemente suprimió la absorción hepática. Además, un estudio in vitro informó que las nanohomas GO de 20 g/ml no presentaron citotoxicidad en A549 en 2 h de incubación, pero una concentración mayor (85 g/ml) disminuyó la viabilidad celular a 50 %

dentro de 24 h [136, 137]. L y otros también demostraron que el GO no tenía citotoxicidad obvia a bajas concentraciones durante 96 h en una línea celular SH-SY5Y de neuroblastoma humano, pero la viabilidad de las células disminuyó bruscamente a 20 % después del tratamiento con 100 mg/ml GO para 96 h de incubación [123]. Los resultados en células HeLa, células NIH-3 T3 y células de cáncer de mama (SKBR3, MCF7) tratadas con nanocintas de grafeno también mostraron una disminución de la dosis de 10 a 400 mg/ml y dependiente del tiempo (12o48 h) en la viabilidad celular [138]. Las concentraciones crecientes de GO entraron en los lisosomas, mitocondrias, endoplasma y núcleo celular [119]. Varios datos indicaron que la rGO causó la muerte celular mediada por apoptosis a una dosis más baja y un punto de tiempo temprano, pero que la necrosis prevaleció con el aumento del tiempo/dosis [110, 135].

### **Dimensión lateral**

Las nanopartículas con tamaños de 100 nm pueden entrar en la célula, 40 nm puede entrar en el núcleo, y menos de 35 nm puede cruzar la barrera del cerebro de la sangre [85]. Un estudio mostró que el GO (588, 556, 148 nm) no entró en las células A549 y no tenía citotoxicidad obvia [112]. Cuando el diámetro del grafeno está entre 100 y 500 nm, el tamaño más pequeño puede causar la toxicidad más grave, y cuando el diámetro es inferior a 40 nm, los tamaños más pequeños pueden ser los más seguros. Por ejemplo, el rGO con un diámetro de 11 o 4 nm podría entrar en el núcleo de los hMSCs y causar aberraciones cromosómicas y fragmentación del ADN a concentraciones muy bajas de 0,1 y 1,0 mg/ml en 1 h. Sin embargo, las hojas rGO con diámetros de 3,8 y 0,4 nm no exhibieron genotoxicidad notable en los hMSC, incluso a una dosis alta de 100 mg/ml después de 24 h [118].

En un estudio in vivo, s-GO (100o500 nm) se acumuló preferentemente en el hígado, mientras que l-GO (1-5 micras) se localizó principalmente en los pulmones porque l-GO formó complejos GO-proteína más grandes que fueron filtrados por los vasos capilares pulmonares después de la inyección intravenosa [31][31]. Dados los tamaños laterales relativos (205.8 nm, 146.8 nm y 33,78 nm) de las tres nanoláminas GO a la misma concentración, el GO más pequeño experimenta una captación mucho mayor en las células Hela [139]. La alta absorción de s-GO cambió en el microambiente de las células y, en consecuencia, indujo la mayor pérdida de viabilidad y el estrés oxidativo más grave entre tres tamaños de muestras de GO [119]. Como resultado, un estudio delineó que el tamaño de GO indujo la polarización M1 de los macrófagos y respuestas pro-inflamatorias in vitro e in vivo. El GO más grande mostró una adsorción más fuerte en la membrana plasmática con menos fagocitosis, provocando interacciones robustas con TLRs y activando vías NF-B, en comparación con hojas GO más pequeñas, que eran más probables tomadas por las células [94]. Para descubrir aún más el mecanismo detallado que subyace a estos efectos, se necesitan más estudios para ilustrar el mecanismo vital del tamaño lateral de los materiales de grafeno.

### **Estructura de superficie**

Los GFN poseen química superficial muy variable. Por ejemplo, la superficie de grafeno prístina es hidrofóbica, la superficie GO es parcialmente hidrofóbica con grupos de carboxilato [140 - 142], y rGO tiene hidrofilia intermedia [143]. Se observó que las GFN perturbaban la función y la estructura de las membranas y proteínas celulares probablemente mediante interacciones moleculares excepcionalmente fuertes con las células [2, 91]. Por ejemplo, rGO se unió a las membranas celulares, receptores estimulados y [110]activaron las vías mitocondriales, induciendo apoptosis [110, 111, 144]. La limitada evidencia mostró que el GO es más pequeño y menos tóxico que el rGO debido al alto contenido de oxígeno, bordes más [104]lisos y propiedades hidrofóbicas de la especie anterior [104, 145, 146]. Debido a los diferentes estados de oxidación superficial de GO y rGO, GO que posee una hidrofilia distinta podría ser interiorizado y tomado por células HepG2 fácilmente. Por el contrario, rGO con una hidrofobicidad evidente, podría ser adsorado y agregado en las superficies celulares sin (o con



menor) absorción [110]. Debido a las fuertes interacciones de apilamiento, el grafeno es altamente la capacidad de romper muchos residuos de la proteína, particularmente los aromáticos, como el ataquín villin (HP), F10, W23 y F35. Las estructuras secundarias y terciaria de las proteínas están en gran medida acostadas en la superficie del grafeno, perturbando la estructura y función de la proteína [41] (Fig. 22). Además, el GO puede insertar entre los pares de bases de ADN de doble cadena y perturbar el flujo de información genética a nivel molecular, que podría ser una de las principales causas del efecto mutacripípico de GO [7, 112, 146, 147].

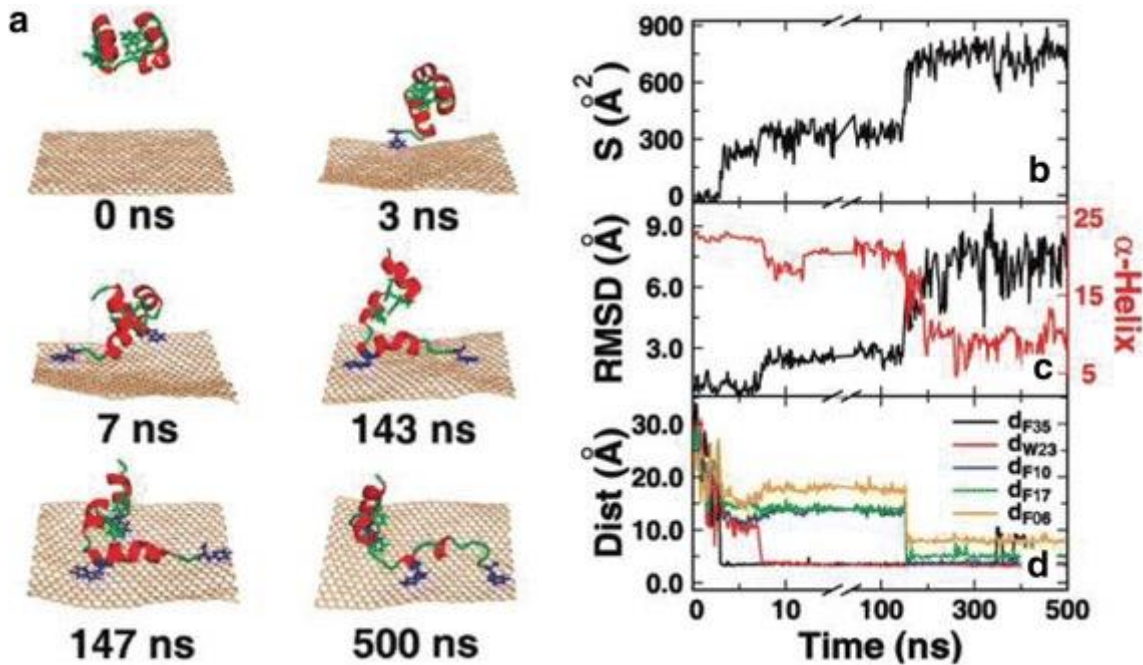


Fig. 2

Una trayectoria representativa de HP35 adsorbing en el grafeno. (a) Instantáneas representativas en varios momentos. Las proteínas se muestran en dibujos animados con hélice roja y bucle verde, y el grafeno se muestra en el trigo. Los residuos aromáticos que forman las interacciones de apilamiento se muestran en azul, otros se muestran en verde. (b) La superficie de contacto de HP35 con el grafeno. (c) El RMSD de HP35 de su estructura nativa y el número de residuos en la estructura de la hélice. Aquí, las estructuras secundarias están determinadas por el programa DSSP. (d) La distancia entre el grafeno y los residuos aromáticos, incluyendo F35, W23, F10, F17 y F06. Para mostrar el proceso de adsorbing más claro, el eje de la . se había truncado y recalcado. [41] Copyright (2011), con permiso de Journal of Physical of Chemistry

### Carga

Varios estudios han destacado la importancia de la carga de la superficie GO debido a su capacidad para afectar el mecanismo de internalización y absorción de células [148o 150]. La internalización de GO fue insignificante en los no-fagocitos, lo que probablemente se debió a la fuerte repulsión electrostática entre el GO cargado negativamente y la superficie celular [34]. Sin embargo, otros han sugerido que las nanopartículas cargadas negativamente pueden ser internalizadas en células no-fáciles mediante la unión a sitios catión disponibles en la superficie celular y ser tomadas por los receptores carroñeros [110, 146, 150]. Al parecer, las partículas GO/GS causan cambios morfológicos y lisis significativa, lo que conduce a alta hemólisis en los glóbulos rojos (RBC). La interrupción de la membrana RBC se atribuye probablemente a las fuertes interacciones electrostáticas entre los grupos de oxígeno cargados negativamente en la

superficie GO/GS y los lípidos fosfatidilcosidos cargados positivamente en la [106](#)membrana externa RBC [106].

### **Funcionalización**

Los estudios confirmaron que la funcionalización con PEG [\[52\]](#), los grupos PEGyated poly-L-lysine (PLL) [\[151\]](#), poli-caprolactona) [\[152\]](#), alcohol polivinílico [3](#)[3], Pluronic [\[153\]](#), amina [\[98\]](#), carboxilo y dextran [79](#)[79] grupos disminuyen en gran medida la toxicidad y mejora la biocompatibilidad del grafeno. Los resultados in vivo revelaron que sólo surgió una inflamación crónica leve después de la inyección subcutánea de hidrogel GO-Pluronic y no se probó ninguna toxicidad a corto plazo notable después de la inyección intravenosa de GO-DEX [\[79, 154\]](#). PEGilado GS no indujo toxicidad apreciable en ratones expuestos a 20 mg/kg durante 3 meses, evaluados por bioquímica sanguínea y exámenes histológicos, y mostró una retención relativamente baja en el RES [\[52, 155\]](#). El copando GO con quitosano casi eliminó la actividad hemolítica en la sangre [39](#)[39]. Además, el reclante PEG alivió efectivamente las lesiones de tejido agudo inducidas por el GO; disminuyó la agregación y retención de GO en el hígado, los pulmones y el bazo; y promovió el aclaramiento de GO [\[81\]](#), GO-DEX [79](#)[79] y óxido de grafeno fluorado (FGO) [\[156\]](#).

In vitro, varios ensayos de función celular mostraron evidencia clara de que la funcionalización superficial del grafeno prístino o GO fue fundamental para reducir los efectos de toxicidad fuertes [\[91\]](#). PEG-GO, PEI-GO y LA-PEG-GO dañaron células de fibroblas pulmonares humanos menos que GO [\[148\]](#). PEG-GO no mostró citotoxicidad hacia varios cultivos celulares, como células de glioblastoma (U87MG), células de cáncer de mama (MCF-7), células de ocinoma de ovario humano (OVCAR-3), células cancerosas de colon (HCT-116) y células linfoblastoides (RAJI), a concentraciones de hasta 100 g/mL [\[119, 157, 158\]](#). Los GQD-PEG presentaron muy baja o ninguna toxicidad contra las células del cáncer de pulmón y cervical incluso a concentraciones muy altas (200 g/ml) [\[159\]](#). Sin embargo, como material no biodegradable con gran potencial de internalización celular, se necesita más investigación para evaluar los posibles efectos adversos a largo plazo del grafeno funcionalizado.

### **Agregaciones y sedimentación**

Al parecer, los nanomateriales tienen propensión a formar agregados en lugar de unidades individuales, particularmente en condiciones fisiológicas. Las superficies GS permitieron que se fijaran menos RBCs en comparación con GO, y GS tenía la actividad hemolítica inferior para una formación más acuosa. En contraste, la sedimentación rápida y la formación agregada de GS inhibieron enormemente la disponibilidad de nutrientes de células de fibroblastos de piel humana que se cultivaron en el fondo de pozos [106](#)[106]. Por lo tanto, las agregación y la sedimentación de partículas de grafeno ejercen efectos variables sobre diferentes células.

### **Impurezas**

La pureza nanomaterial es una consideración importante porque los metales residuales y contaminantes pueden ser responsables de la toxicidad observada, en lugar del propio nanomaterial, que ha dado lugar a datos contradictorios sobre la citotoxicidad de las FMNs [\[35, 160\]](#). El GO tradicionalmente preparado a menudo contiene altos niveles de  $Mn^{2+}$  y  $Fe^{2+}$  que son altamente mutagénicos para las células. La liberación [39](#)inespecífica de estos iones de GO tradicionalmente preparado podría conducir a niveles inusualmente altos de citotoxicidad y fractura de ADN [39]. En particular, Peng et al. [\[161\]](#) produjo GO de alta pureza que contenía sólo 0,025 ppm  $Mn^{2+}$  y 0,13 ppm  $Fe^{2+}$ , y Hanene et al. [\[162\]](#) inventó un nuevo método para preparar hojas GO de alta pureza y monocapa con una buena dispersibilidad acuosa y estabilidad coloidal. Los GO producidos por estos nuevos métodos no indujo respuestas

citotóxicas significativas (en dosis de exposición de hasta 100 g/ml) in vitro, y no se observó in vivo ninguna respuesta inflamatoria o formación de granulomas obvia (dosis de exposición de hasta 50 g/animal). Por lo tanto, la pureza de los GFN merece atención y es un paso vital hacia la determinación de las GFN involucradas en bioaplicaciones.

### **Efecto de la corona de proteínas**

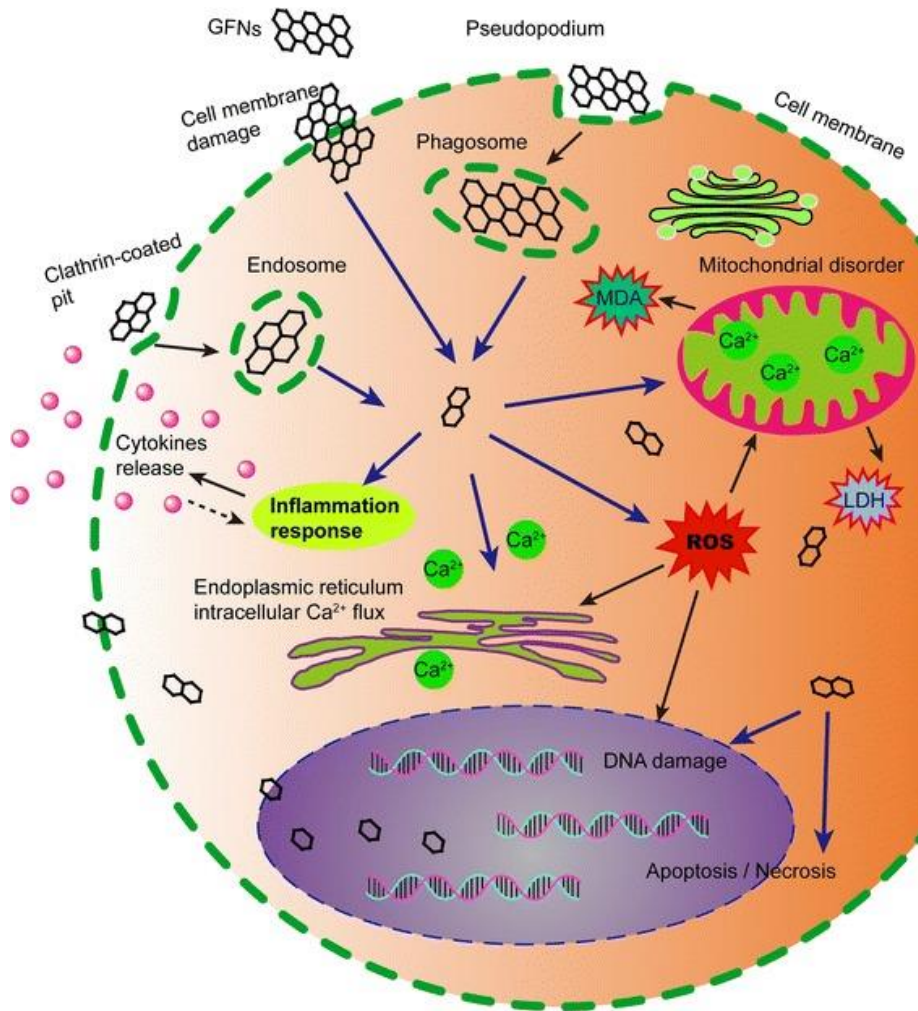
Debido a la alta carga de la superficie libre, los nanomateriales pueden formar fácilmente coronas con proteínas en sistemas biológicos [163, 164]. Se sugiere que la corona de la proteína afecte a la circulación, distribución, aclaramiento y toxicidad de las nanopartículas. Varios documentos informaron que GO forma coronas GO-proteína con proteínas plasmáticas adsorvidas en suero y estas coronas GO-proteína juegan un papel importante en la decisión del destino del comportamiento biocinético GO in vivo. Tales coronas GO-proteína pueden regular la adhesión de GO a las células endoteliales e inmunes a través de interacciones específicas e inespecíficas [165]. Básicamente, la inmunoglobulina G y las proteínas complementarias de la corona de proteínas ayudan a reorganizar las nanopartículas en las células inmunitarias, causando que las partículas sean envueltas por el RES, y el GO recubierto de IgG fue absorbido por interacciones específicas o no específicas con receptores de membrana celular [31, 165]. Sin embargo, otro estudio encontró que el GO no podía adherirse a las células epiteliales mucosas directamente en el tracto intestinal después de que los ratones subsidiarios bebieran una solución de GO acuosa porque abundantes proteínas en la leche se adsorvieron en la superficie del GO y así inhibieron su interacción directa con las células epiteliales mucosas [53][53]. La corona de proteínas mitió la citotoxicidad del GO limitando su interacción física con la membrana celular y reduciendo el daño morfológico celular en células HeLa, THP-1 y A549 [166, 168]. El efecto citotóxico se redujo en gran medida cuando GO estaba precubierto con FBS e incubado con células; se observó casi 90 % de supervivencia con GO recubierta de FBS de 100 g/ml y 100 % de supervivencia con GO recubierto de FBS de 20 g/ml. Se observaron tendencias similares para el GO de BSA [166, 169]. De manera consistente, el suero adicional podría neutralizar la toxicidad de GO prístino en células J774.A1 a una dosis de 4 g/ml, que conducen a una disminución del número celular de 52,5 % en comparación con las células no tratadas [89].

Después de revisar muchos estudios, se puede concluir que la toxicidad del grafeno está influenciada por múltiples factores. Estos factores se combinaron para cambiar en gran medida la toxicidad de las GFN en muchos casos. Los estudios científicos a menudo necesitan una clara identificación de causa y efecto, que debe mantener un solo factor diferente a la vez, de modo que se pueda determinar el efecto de ese factor. Pero en algunos artículos, se estudiaron al mismo tiempo varios factores que influyeron en la toxicidad de las GFN, lo que condujo a resultados confusos.

[Ir a:](#)

### **Posibles mecanismos de toxicidad de las GFN**

Aunque algunas propiedades fisicoquímicas y la toxicidad de las GFN han sido bien estudiadas por muchos estudiosos, los mecanismos exactos subyacentes a la toxicidad de las GFN siguen siendo oscuros. Un esquema de los mecanismos principales de la citotoxicidad de los GFNs se ilustra en Fig. 33.



**Fig. 3**

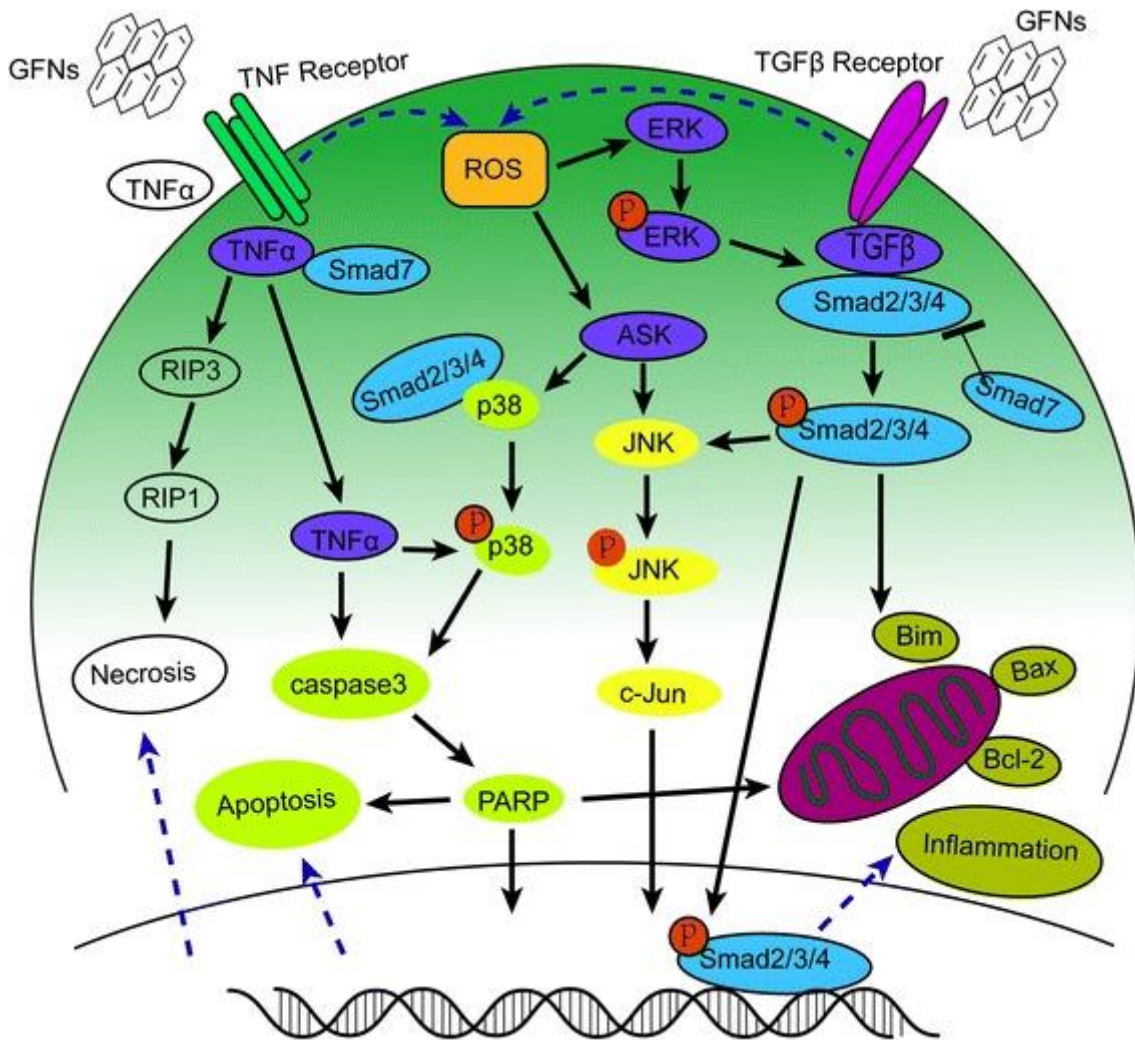
El diagrama esquemático mostró los posibles mecanismos de citotoxicidad de GFNs. Los GFN entran en las células a través de diferentes maneras, que inducen en la generación de ROS, aumenta el LDH y MDA, y  $Ca^{2+}$ . Posteriormente, los GFN causan tipos de lesión celular, por ejemplo, daño de la membrana celular, inflamación, daño del ADN, trastornos mitocondriales, apoptosis o necrosis

### **Destrucción física**

El grafeno es un nanomaterial único en comparación con otras nanopartículas esféricas o unidimensionales debido a su estructura bidimensional con  $sp^2$  carbons. La interacción física de nanopartículas de grafeno con las membranas celulares es una de las principales causas de la citotoxicidad del grafeno [7, 170, 171]. El grafeno tiene una alta capacidad para unirse con las estructuras helicales de los péptidos debido a su curvatura de superficie favorable [172]. A la concentración superior a 75 g/ml, el grafeno prístino se adhirió en gran medida a las superficies de las células RAW 264.7 y resultó en estiramiento anormal de la membrana celular [104]. Las fuertes interacciones hidrofóbicas de los GFN con la membrana celular conducen a la extensión morfológica de filopodial y citoesquelética de la F-actina disfunción. Además, los bordes afilados de GNS pueden actuar como cuchillas, insertándose y cortando a través de membranas celulares bacterianas [173]. Además, GO también dañó directamente la membrana externa de la bacteria *E. coli*, lo que dio lugar a la liberación de componentes intracelulares [173]. Sin embargo, las imágenes de TEM revelaron que el pre-recodificador GO con FBS eliminó la destrucción de las membranas celulares [166].

## **Producción de ROS que conduce al estrés oxidativo**

El estrés oxidativo surge cuando aumenta los niveles de ROS abruma la actividad de las enzimas antioxidantes, incluyendo catalasa, SOD o peroxidasa de glutatión (GSH-PX) [174]. ROS actúan como segundos mensajeros en muchas cascadas de señalización intracelular y conducen a daño macromolecular celular, como descomposición de lípidos de membrana, fragmentación del ADN, desnaturalización de proteínas y disfunción mitocondrial, que influyen enormemente en el metabolismo celular y la señalización [175o 177]. Las interacciones de GO con las células pueden conducir a una generación excesiva de ROS, que es el primer paso en los mecanismos de carcinogénesis, envejecimiento y mutagenesis [83, 122]. El estrés oxidativo tuvo un papel significativo en la lesión pulmonar aguda inducida por el GO 30[30], y las respuestas inflamatorias causadas por el estrés oxidativo a menudo emergieron después de la exposición a GFN [133, 177, 178]. La actividad de SOD y GSH-PX disminuyó después de exponerse a GO de manera dependiente de tiempo y dosificación [82, 106, 119]. Del mismo modo, el estrés oxidativo fue la causa clave de la apoptosis y el daño del ADN después de que las células HLF fueron expuestas al GO [148]. Tanto la proteína cinasa (MAPK) activada por el mitógeno (MSPK) (JNK, ERK y p38) como las vías de señalización relacionadas con TGF-beta fueron desencadenadas por la generación de ROS en células tratadas con grafeno prístino, acompañadas de la activación de Bim y Bax, que son dos miembros pro-apoptotic de la familia de proteínas Bcl-2. Como resultado, se activaron el caspase-3 y sus proteínas efectoras aguas abajo como PARP, y se inició la apoptosis [83, 179]. En la Fig se resume la información detallada sobre las vías de señalización relacionadas con el MAPK, TGF- y TNF-, que inducen inflamación, apoptosis y necrosis. 44.



**Fig. 4**

Diagrama esquemático de MAPKs, TGF-beta y vías dependientes de TNF- $\alpha$  implicadas en la toxicidad de las GFN. ROS fueron los principales factores que activaron las vías de señalización MAPKs y TGF-beta para llevar a la activación de Bim y Bax, desencadenando la cascada de caspases y la senda JNK. La activación del caspase 3 y RIP1 dio lugar finalmente a la apoptosis y la necrosis

### **Daños mitocondriales**

Las mitocondrias son centros de producción de energía que participan en diversas vías de señalización en las células y también son un punto clave de la regulación apoptótica [83]. Después de la exposición al grafeno GO y carboxil (GXYG), la membrana mitocondrial se despolarizó, y la cantidad de mitocondria disminuyó en las células HepG2 [180]. La exposición a los GlosN resultó en un aumento significativo del consumo de oxígeno mitocondrial acoplado y desacoplado, disipación del potencial de membrana mitocondrial y eventual desencadenamiento de la apoptosis mediante la activación de la vía mitocondrial [181]. Por ejemplo, GO aumentó la actividad de los complejos de transporte de electrones mitocondrial I/III y el suministro de electrones al sitio I/II de la cadena de transporte de electrones, acelerando la generación de ROS durante la respiración mitocondrial en células MHS [99]. La formación de OH mediada por GO y el sistema de transferencia electrónica  $O_2 \rightarrow O_2^-$  podría mejorar el estrés oxidativo y térmico para perjudicar el sistema de respiración mitocondrial y eventualmente resultar en toxicidad dramática [151]. Además, las moderas de oxígeno en GO

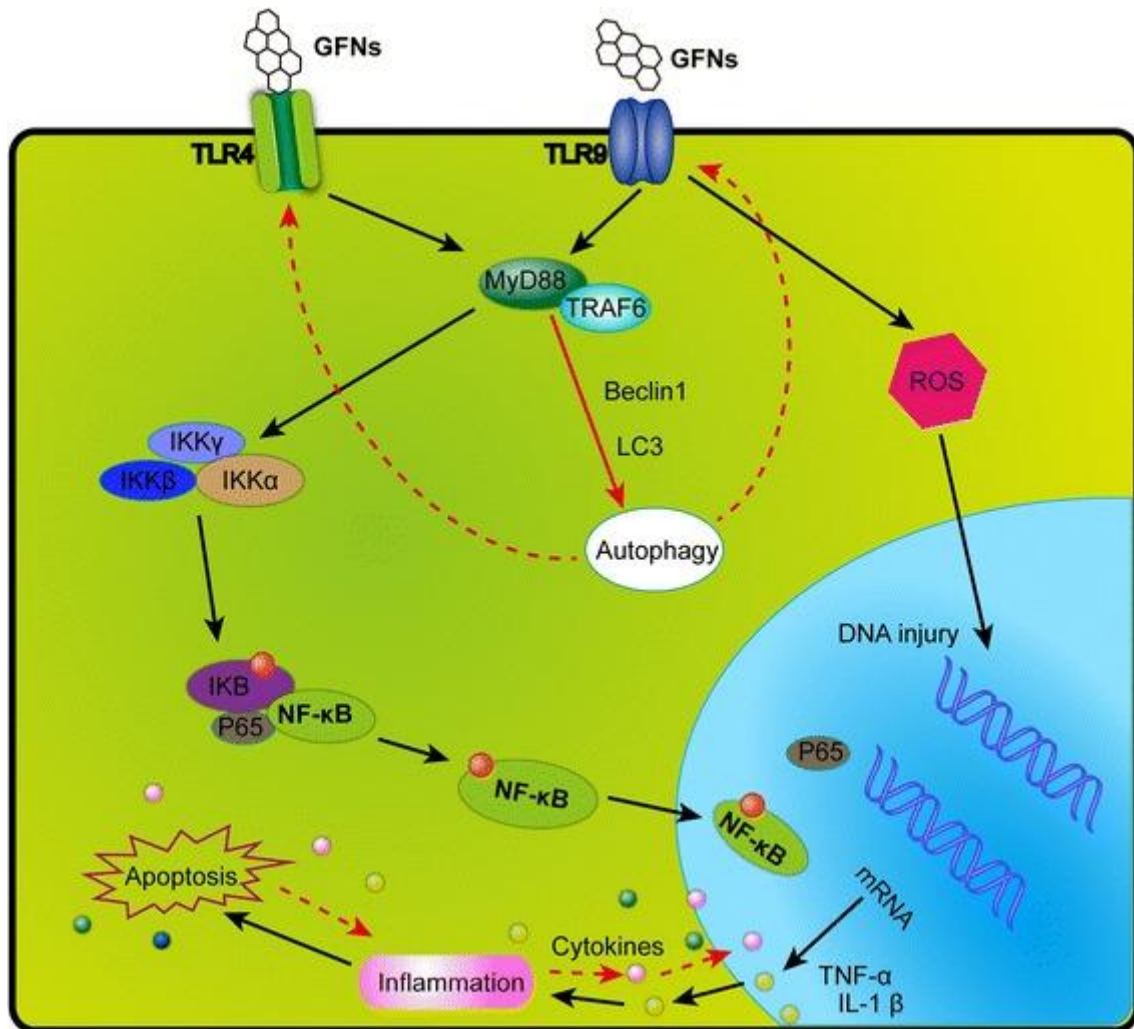
podrían aceptar electrones de proteínas redox celulares, apoyando el ciclo redox de las proteínas de transporte de citocromos c y electrones, y los citocromos MtrA, MtrB y MtrC/OmcA podrían estar involucrados en la transferencia de electrones a GO [182]. Por lo tanto, excepto por el daño de la membrana plasmática y la inducción del estrés oxidativo, las GFN pueden causar apoptosis y/o necrosis celulares al influir directamente en la actividad mitocondrial [celular](#) [183, 184].

## **Daños de ADN**

Debido a su pequeño tamaño, alta superficie y carga superficial, GO puede poseer propiedades genotóxicas significativas y causar daños severos en el ADN, por ejemplo, fragmentación cromosómica, rotura de hebras de ADN, mutaciones puntuales y aductos y alteraciones de ADN oxidativos [87, 122, 185, 186]. La mutagenesis se observó en ratones después de la inyección intravenosa de GO a una dosis de 20 mg/kg en comparación con ciclofosfamida (50 mg/kg), una mutágeno clásica [112]. Incluso si el GO no puede entrar en el núcleo de una célula, todavía puede interactuar con el ADN durante la mitosis cuando la membrana nuclear se descompone, lo que aumenta la oportunidad para las aberraciones del ADN [87, 147, 187, 188]. La interacción de apilamiento entre los anillos de carbono de grafeno y los pares de bases de ADN hidrofóbicos puede hacer que un segmento de ADN se levante o se acerque sobre la superficie del grafeno con su eje helicoidal perpendicular o paralelo, respectivamente. Las fuerzas intermoleculares deforman severamente los pares de bases finales de ADN, lo que potencialmente aumenta la genotoxicidad [189]. El GO también puede inducir la fragmentación cromosómica, los aductos de ADN y mutaciones puntuales promoviendo el estrés oxidativo o desencadenando inflamación mediante la activación de vías de señalización intracelular como MAPK, TGF- $\beta$  y NF- $\kappa$ B [110, 112, 146]. El grafeno y el rGO también pueden elevar la expresión de p53, Rad51 y MGG1-1, que reflejan el daño cromosómico, y disminuyen la expresión de CDK2 y CDK4 al detener la transición del ciclo celular de la fase G1 a la fase S en varias líneas celulares [112]. El daño del ADN no sólo puede iniciar el desarrollo del cáncer sino también posiblemente amenazar la salud de la próxima generación si el potencial mutágeno del GO surge en las células reproductivas, lo que afecta la fertilidad y la salud de la descendencia [112, 190].

## **Respuesta inflamatoria**

Las GFN pueden causar una respuesta inflamatoria significativa, incluyendo infiltración de células inflamatorias, edema pulmonar y formación de granulomas a dosis altas mediante la instilación intratraqueal o la administración intravenosa [30, 49]. Las plaquetas son los componentes importantes en la formación de coágulos para atacar patógenos y partículas durante la respuesta inflamatoria, y el GO podría activar directamente la formación de trombosomas en plaquetas para ocluir los vasos pulmonares después de la inyección intravenosa [98, 191]. Una fuerte respuesta inflamatoria fue inducida por inyección subcutánea con GO durante 21 días, junto con la secreción de citocinas clave, incluyendo IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , MCP-1, e IFN- $\gamma$  [34, 192]. Las GFN pueden desencadenar una respuesta inflamatoria y una lesión tisular al liberar citoquinas y quimiocinas que conducen al reclutamiento de monocitos circulantes y estimulan la secreción de citoquinas Th1/Th2 y quimiocinas [124, 193]. Además, el grafeno prístino [193] y rGO [110] evocan una respuesta inflamatoria uniéndose a los receptores similares a los peajes (ETLR) y activando la vía de señalización NF- $\kappa$ B en las células. La cascada de señalización NF- $\kappa$ B es desencadenada por TLRs y citocinas proinflamatorias como IL-1 y TNF- $\alpha$ . Al activarse, el NF- $\kappa$ B pasa del citoplasma al núcleo, facilitando la unión de la IB degradante y actuando como factor de transcripción para sintetizar numerosas citocinas proinflamatorias [194]. Un esquema de la trayectoria de señalización de TLR4 y TLR9 activado por GFNs se muestra en Fig. 55.



[Fig. 5](#)

Un diagrama esquemático elucidando la ruta de señalización de TLR4 y TLR9 responsable de la citotoxicidad inducida por GFNs. Los GFNs pueden ser reconocidos por TLRs, activan así IKK e I- $\kappa$ B por un mecanismo dependiente de MyD88, resultando en la liberación de subunidades NF- $\kappa$ B e iniciando la translocación en el núcleo. Así, los factores proinflamatorios fueron transcritos y secretados de núcleo, modulando las respuestas inmunitarias que iniciaban la autofagia programada, la apoptosis y la necrosis

### Apoptosis

La apoptosis se define como la autodestrucción de una célula regulada por genes a través de programas complicados [83, 195]. El GO y el rGO causaron apoptosis e inflamación en los pulmones de ratones después de la inhalación [99], y las GFNs también tuvieron efectos proapoptóticos en las células [111, 113, 124, 196]. Además, el grafeno y las membranas celulares físicamente dañadas [166], aumentaron la permeabilización de la membrana mitocondrial externa y cambiaron el potencial de la membrana mitocondrial; el aumento de ROS desencadenó las vías de señalización MAPK y TGF- $\alpha$  y el caspas 3 activado a través de cascadas apoptóticas dependiente de mitocondrial, lo que provocó la ejecución de apoptosis [83, 99]. Del mismo modo, la rGO causó apoptosis a una dosis baja y un punto de tiempo temprano, desencadenado por la vía mitocondrial del receptor de la muerte y la vía mitocondrial canónica [110]. Otro estudio mostró tres vías de apoptosis diferentes por parte de GFN: GO llevó a la apoptosis ROS-dependiente de la interacción directa con los receptores de proteínas y la



posterior activación del linfoma de células B-2 (Bcl-2); GO-COOH transmitió una señal pasiva de apoptosis al ADN nuclear al unirse a los receptores de proteínas y activar una vía independiente de ROS; Sin embargo, GO-PEI dañó severamente las membranas de los linfocitos T para desencadenar apoptosis [105](#)[105, [197](#)].

### **Autofagia**

La autofagia es el proceso de autodegradación de componentes celulares y recientemente reconocido como muerte celular no apodótica [[198](#) [200](#)[200](#)]. La activación de la autofagia requiere formación de autofagosomas que contienen Beclin 1, proteínas múltiples relacionadas con la autofagia (ATG), la cadena ligera de proteína asociada al microtubular 3 (LC3) y p62 [[201](#)]. La acumulación de autofagosoma se asocia con la exposición a varias nanopartículas [[202](#), *etc.* [205](#)], y la autofagia puede eliminar los organismos extracelulares y destruir los organismos en el citosol [[206](#)]. Se demostró que los GO y GQD inducen acumulación de autofagosomas y la conversión de LC3-I a LC3-II; inhibe la degradación de la proteína del sustrato autofágico p62 [[207](#), [208](#)]. Además, GO puede desencadenar simultáneamente respuestas TLR4 y TLR9 en macrófagos [[34](#), [192](#)] y células de cáncer de colon CT26 [[206](#)]. La vía de la autofagia está vinculada a la fagocitosis por la señalización TLR en macrófagos [[206](#), [209](#)].

### **Necrosis**

La necrosis es una forma alternativa de muerte celular inducida por respuestas inflamatorias o lesiones celulares. La exposición de las células al grafeno prístino causa apoptosis y necrosis a dosis altas (50 mg/ml) [[83](#)]. Se informa, la fuga de LDH y la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial, inducido por el elevado nivel de citoplasmia  $Ca^{2+}$ , conducen a la apoptosis/necrosis [[210](#)]. Se reveló que el tratamiento con GO inducía la necrosis macrófago mediante la activación de la señalización TLR4 y posteriormente desencadenó parcialmente la producción autocrina TNF- $\alpha$  [[93](#)]. El GO combinado con la necrosis CDDP (GO/CDDP) disparó al disminuir RIP1 y aumentar las proteínas RIP3, acompañada de la liberación del grupo de alta movilidad B1 (HMGB1) en el citosol del núcleo y fuera de las células CT26 [[205](#), [211](#), [212](#)].

### **Cambios epigenéticos**

La epigenética involucra la metilación del ADN, la impresión genómica, los efectos maternos, silenciamiento genético y la edición del ARN [[213](#) - [215](#)]. La metilación del ADN, que es una de las modificaciones epigenéticas mejor estudiadas, incluye fosforilación, ubiquitinación y ATP-ribosilación y puede llevar a la remodelación de cromatina [[197](#), [216](#), [217](#)]. Un artículo recientemente informó que la exposición SL-GO/FL-GO resultó en hipermetilación global del ADN a través de la regulación de los genes DNMT3B y MBD1; el tratamiento del PNB causó hipometilación al disminuir la expresión de los genes DNMT3B y MBD1 [[216](#)]. GO podría activar la vía de regulación miRNA-360 para suprimir la cascada de señalización de ADN de daño-apoptosis al afectar el componente de CEP-1 [[218](#)]. En conjunto, estos datos sugieren que los GFN podrían causar cambios sutiles en la programación de la expresión de genes modulando los cambios epigenéticos. Sin embargo, los estudios de los cambios epigenéticos inducidos por GFN son pocos, y el mecanismo epigenético causado por la exposición a las GFNs no se entiende completamente.

Para concluir, muchos estudios han discutido mecanismos representativos de toxicidad de GFNs que involucran cuatro vías de señalización: TLRs, TGF- $\alpha$ , TNF- $\alpha$  y MAPKs. Estas cuatro vías de señalización son correlativas y multimodulantes, lo que hace que la respuesta inflamatoria, la autofagia, la apoptosis y otros mecanismos sean independientes y sin embargo están conectados entre sí. Además, el estrés oxidativo parece jugar el papel más importante en la activación de

estas vías de señalización. Se ha informado que hay intersecciones de apoptosis, autofagia y necrosis en los estudios de otras toxicidades nanomateriales, inhibe o promueven mutuamente en algunas condiciones. Sin embargo, las vías de señalización de la toxicidad de las GFN investigadas en los papeles hasta la fecha son sólo una pequeña parte de una red intrincada, y la red de vías de señalización necesita ser explorada en detalle en el futuro.

[Ir a:](#)

### **Diferencias de datos y estudios futuros**

Actualmente, la literatura es insuficiente para sacar conclusiones sobre los peligros potenciales de las GFN. Dos opiniones opuestas han comenzado a surgir: algunos investigadores sugirieron que los materiales de grafeno son biocompatibles en una serie de estudios enfocados en aplicaciones biomédicas [[119](#), [154](#), [162](#), [219](#)], y otros estudios reportaron respuestas biológicas adversas y citotoxicidad [[32](#), [118](#), [135](#), [138](#), [192](#)]. Estos resultados inconsistentes podrían haber sido causados por varios factores, incluyendo los diferentes grupos de investigación, varios modelos celulares o animales, y diferentes caracterizaciones fisicoquímicas de las GFN. Cuando se exploran las GFN para aplicaciones in vivo en el cuerpo humano o en algunas otras aplicaciones biomédicas, se debe considerar la biocompatibilidad, y se necesitan estudios más detallados y precisos de toxicidad de la GFN.

En primer lugar, la caracterización fisicoquímica detallada es imperativa en todos los estudios futuros de toxicidad de la GFN. En los experimentos, las descripciones de características de las GFN deben incluir su tamaño, morfología, superficie, carga, modificaciones superficiales, pureza y aglomeración [[88](#), [141](#), [148](#), [162](#)]. Dado que estos factores fisicoquímicos influyen en gran medida en la toxicidad y la biocompatibilidad de las GFN, deben considerarse los diseños experimentales de un solo factor y la exclusión de otros factores interferitivos. También se deben proporcionar detalles del proceso de fabricación porque los desechos oxidativos formados podrían alterar en gran medida la estructura superficial del grafeno y el GO durante la funcionalización [[151](#)]. Es importante destacar que es necesario establecer un método único y universal en la tecnología de grafeno, que permitirá una mejor comparación de los datos de diferentes estudios o diferentes laboratorios.

En segundo lugar, diferentes criterios, parámetros y la selección de métodos experimentales podrían inducir grandes variaciones interlaboratorias [[220](#), [221](#)]. Por ejemplo, el ensayo MTT siempre no predice con precisión la toxicidad del grafeno porque la reducción espontánea resulta en una señal falsamente positiva. Por lo tanto, deben utilizarse evaluaciones alternativas apropiadas, como el reactivo de sal de tetrazolio soluble en agua (WST-8), el ensayo ROS y la prueba de exclusión azul de tripapan [[106](#), [222](#)]. Además, el ensayo del cometa a menudo muestra niveles más altos de daño del ADN que el ensayo de micronúcleos porque el primero mide la lesión reparable y la segunda mide el daño genético que permanece después de la división celular [[159](#), [223](#)]. Por lo tanto, se requiere precaución al elegir el ensayo más apropiado para evaluar la toxicidad de los materiales de grafeno para evitar resultados falsos positivos.

En tercer lugar, la selección de líneas celulares es de vital importancia porque las líneas celulares del cáncer tienden a ser sensibles o resistentes dependiendo de su origen genético. Las mismas nanopartículas de grafeno pueden causar diferentes reacciones dependiendo de sus diversos orígenes en las células. Las líneas celulares adecuadas con buena estabilidad deben ser utilizadas para evitar resultados falsos positivos o negativos. Las células primarias derivadas de humanos o animales pueden simular mejor las condiciones de salud de los seres humanos. Se ha utilizado una gran cantidad de células primarias para probar la toxicidad de otros nanomateriales [[224](#) - [228](#)], pero la tala de células primarias es extremadamente rara en los experimentos con GFN hasta la fecha [[210](#), [229](#)]. Se deben realizar varios experimentos celulares combinados

con células primarias para evaluar exhaustivamente las propiedades fisicoquímicas y la toxicidad de las GFN.

En cuarto lugar, la ruta de administración de las GFN desempeña un papel muy importante en los estudios de toxicidad, y diferentes métodos de entrega darán lugar a diferentes reacciones toxicológicas [32, 53]. Por lo tanto, la ruta y el período de exposición deben ser cuidadosamente elegidos de acuerdo con el objetivo del estudio. La administración de medicamentos nasal se utiliza a menudo para estudiar la neurotoxicidad de los nanomateriales [230, 231], pero este método de administración rara vez se ha aplicado en la prueba de toxicidad de la GFN. Los estudios toxicológicos de los GFN en el sistema nervioso son raros, y el mecanismo no está claro y necesita ser estudiado más a partir del futuro. Estudios toxicocinéticos recientes que involucran la absorción, distribución, metabolismo, acumulación y excreción de GFN a través de diferentes rutas de exposición han dado algunos resultados, pero están lejos de ser suficientes para aclarar los complejos mecanismos internos. Por ejemplo, se necesitan más estudios para comprender los mecanismos moleculares específicos de las GFN que pasan por las barreras fisiológicas y la cantidad de acumulación o el período de excreción de GFN en los tejidos. Además, dado el aumento de la exposición de los seres humanos a las GFN, la evaluación de la toxicidad sistémica en el cuerpo humano es indispensable en estudios futuros.

En quinto lugar, otra cuestión importante que requiere atención es el destino a largo plazo de las GFN después de entrar en el cuerpo o ser tomado por las células. Los estudios más recientes han consistido en evaluaciones de toxicidad a corto plazo [89, 232], y la lesión tóxica a largo plazo no ha recibido mucha atención desde la aplicación generalizada de GFN en 2008. Además, una superficie funcionalizada de grafeno puede mejorar su biocompatibilidad, pero la estabilidad a largo plazo de los rectos de superficie debe considerarse [233]. Si los rectos de superficie eventualmente se descomponen, su toxicidad puede ser significativamente diferente de los resultados de exposición a corto plazo. Se necesitan estudios extendidos para determinar si los tiempos de tratamiento más largos influyen en el potencial nanotóxico de las GFN.

En sexto lugar, es necesario descubrir y aclarar las vías de señalización más específicas en el mecanismo de la toxicidad de las GFN. Actualmente, varios mecanismos de toxicidad típicos de los GFN han sido ilustrados y ampliamente aceptados, como el estrés oxidativo, la apoptosis y la autofagia. Sin embargo, estos mecanismos sólo se han descrito en términos generales, y es necesario investigar en detalle las vías específicas de señalización dentro de estos mecanismos. Las vías de señalización que intervienen en la toxicidad de otros nanomateriales también pueden ser relevantes para el estudio de las GFN. Por lo tanto, en futuras investigaciones se deben detectar más vías de señalización. Por ejemplo, la nanoecripigenética se ha considerado en numerosos estudios de nanomateriales, lo que también es útil para evaluar la toxicidad limitada y los efectos secundarios de las GFN. Estudios recientes han demostrado que las GGFN podrían causar cambios epigenéticos y genómicos que podrían estimular la toxicidad física y la carcinogenicidad [234]. Los GFN tienen áreas de alta superficie, superficies continuas lisas y biopersistencia, similares a las propiedades de los implantes de estado sólido tumorigénicos. Se desconoce si los GFN tienen el potencial de inducir sarcomas corporales extraños, por lo tanto, los estudios definitivos de potencialidades tumorales o riesgos de grafeno deben realizarse lo antes posible.

[Ir a:](#)

## **Conclusiones**

En los últimos años, los FMN se han utilizado ampliamente en una amplia gama de campos tecnológicos y biomédicos. Actualmente, la mayoría de los experimentos se han centrado en la toxicidad de las GFN en los pulmones y los hígados. Por lo tanto, los estudios de lesión cerebral o neurotoxicidad merecen más atención en el futuro. Muchos experimentos han demostrado que

los GFN tienen efectos secundarios tóxicos en muchas aplicaciones biológicas, pero el estudio en profundidad de los mecanismos de toxicidad es urgentemente necesario. Además, los resultados contrastantes con respecto a la toxicidad de las GFN deben abordarse mediante métodos experimentales eficaces y estudios sistemáticos. Esta revisión ofrece una visión general de la toxicidad de las GFN resumiendo la toxicocinética, los mecanismos de toxicidad y los factores de influencia y destinado a proporcionar información para facilitar una investigación exhaustiva sobre la hemocámida in vitro e in vivo y la biocompatibilidad de los FMN en el futuro. Esta revisión ayudará a abordar los problemas de seguridad ante las aplicaciones clínicas y terapéuticas de las GFN, que serán importantes para el desarrollo ulterior de GFN en aplicaciones biológicas.

[Ir a:](#)

### **Agradecimientos**

No aplicable.

### **Financiación**

Esta revisión fue apoyada por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (81550011, 51172283, 81400557), la Fundación de Ciencias Naturales de la Provincia de Guangdong (2015A030313299) y la Fundación Provincial de Investigación Médica de Guangdong (A2016360).

### **Disponibilidad de datos y materiales**

En este examen no se aplican bases de datos/repositorios y materiales.

### **Los autores de las contribuciones**

Todos los autores contribuyeron al diseño y concepto de este artículo. LO redactó el manuscrito. BS y JL revisaron críticamente el manuscrito. Todos los autores leen y aprueban el manuscrito final.

### **Intereses competitivos**

Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos.

### **Consentimiento para publicación**

No aplicable.

### **Aprobación de ética y consentimiento para participar**

No aplicable.

[Ir a:](#)

### **Abreviaturas**

AMs	Macrófagos alveolar
BBB	Barrera de cerebro de sangre

BEB	Barreras de sems-epididymis
BTB	Barrera de la prueba de sangre
CR	Receptor Complementa
FcgR	Receptor de Fcg
FLG	Few-capaer grafeno
FMNs	nanomateriales de la familia de grafeno
GNS	nanohojas de grafeno
GO	óxido de grafeno
GO-COOH	óxido de grafeno carboxilado
GO-DEX	GO-dextran
GO-MB	ágola de faro GO-molecular
GO-NH2	Aminated GO
GO-PAA	Ácido polacrílico)-funcionalizado GO
GO-PAM	Poly(acrilamida)-funcionalizado GO
GO-PEG	Derivados GO EGilados
GO-PEI	GO-polietilenimina
GQDs	Graphene puntos cuántico
GSH-PX	Glutathione peroxidase
GXVG	Grafeno de Carboxyl
LDH	Lactate y deshidrogenasa
MALDI	Desorción/ionización láser asistida por Matriz
MAPKs	proteína cinsa de proteína activada por Mitógeno
MDA	Malondialdehído
- M.	Macroofage
MR	Receptor de Mannose
MSI	Imágenes de espectrometría de masa
Células PC12	Células defeocromocitoma de rata
PCGO	nanopartículas de óxido de grafeno recubierta de proteínas
PrGO	óxido de grafeno reducido a PEGilado
RES	Sistema reticuloendotelal
rGO	óxido de grafeno reducido
ROS	Especies reactivas de oxígeno
SOD	Superóxido dismutasa
TLRs	Receptor similar al petar

[Ir a:](#)

### **Información del contribuyen al contribuidor**

Lingling Ou, Email: .

Bin Song, Email: .

Huimin Liang, Email:

Jia Liu, Correo electrónico: .

Xiaoli Feng, Correo electrónico: .

Bin Deng, Correo electrónico:

Ting Sun, Email:

Longquan Shao, Email: [nc.ude.ums.nauqgnoloahs](mailto:nc.ude.ums.nauqgnoloahs).

[Ir a:](#)

## Referencias

1. Novoselov KS, Geim AK, Morozov SV, Jiang D, Zhang Y, Dubonos SV, et al. Efecto de campo eléctrico en películas de carbono atómicamente delgadas. *Ciencia*. 2004; 306(5696):666-9 doi: 10.1126/science.1102896. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Sánchez VC, Jachak A, Hurt RH, Kane AB. Interacciones biológicas de nanomateriales grafeno-familia: una revisión interdisciplinaria. *Chem Res Toxicol*. 2012; 25(1):15-34. doi: 10.1021/tx200339h. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Yang XY, Wang YS, Huang X, Ma YF, Huang Y, Yang RC, et al. El portador de fármacos anticancerros a base de grafeno multifuncionalizado con función de doble objetivo y sensibilidad de pH. *J Mat Chem*. 2011; 21(10):3448-54. doi: 10.1039/C0JM02494E. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Park S, An J, Jung I, Piner RD, An SJ, Li X, et al. suspensiones coliloventes de óxido de grafeno altamente reducido en una amplia variedad de disolventes orgánicos. *Nano Lett*. 2009; 9(4):1593-7 doi: 10.1021/nl803798y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Geim AK. Grafeno: estado y perspectivas. *Ciencia*. 2009; 324(5934):1530-4. doi: 10.1126/science.1158877. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Guo X, Mei N. Evaluación del potencial tóxico de los nanomateriales familiares de grafeno. *J Food Drug Anal*. 2014; 22(1):105-15. doi: 10.1016/j.jfda.2014.01.009. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Seabra AB, Paula AJ, de Lima R, Alves OL, Duran N. Nanotoxicidad del grafeno y óxido de grafeno. *Chem Res Toxicol*. 2014; 27(2):159-68. doi: 10.1021/tx400385x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Shen H, Zhang L, Liu M, Zhang Z. Aplicaciones biomédicas de grafeno. *Teranóstica*. 2012; 2(3):283-94. doi: 10.7150/thno.3642. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Han U, Seo Y, Hong J. Efecto del pH en la estructura y los perfiles de liberación de fármacos de las películas ensambladas capas que contienen polielectrolito, micelas y óxido de grafeno. *Sci Rep*. 2016; 6(2045-2322 (Electrónica)):24158. doi: 10.1038/srep24158. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Wang H, Liang Y, Mirfakhrai T, Chen Z, Casalongue HS, Dai H. Supercapacitores asimétricos avanzados basados en materiales híbridos de grafeno. *Nano Res*. 2011; 4((8)):729-36. doi: 10.1007/s12274-011-0129-6. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Loh KP, Bao Q, Eda G, Chhowalla M. óxido de grafeno como plataforma químicamente sintonizable para aplicaciones ópticas. *Nat Chem*. 2010; 2(12):1015-24. doi: 10.1038/nchem.907. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Wang D, Zhu L, Chen JF, Dai L. Híbrido Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>-grapheno como material de ánodo de alta capacidad para baterías de iones de litio. *J Am Chem Soc*. 2015; 132(1520-5126 (Electrónica)):13978-80. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Gurunathan S, Han JW, Dayem AA, Eppakayala V, Kim JH. Actividad antibacteriana mediada por estrés oxidativo de óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido en *Pseudomonas aeruginosa*. *Int J Nanomed*. 2012; 7(1178-2013 (Electrónica)):e14. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Zhan S, Zhu D, Ma S, Yu W, Jia Y, Li Y, et al. Eliminación altamente eficiente de las bacterias patógenas con compuesto de grafeno magnético. *ACS Appl Mater Interf*. 2015;

7(1944-8252 (Electronic):4290-8. doi: 10.1021/am508682s. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

15. Yang HW, Hua MI, Chen SL, Tsai RY. Sensor reusable basado en alto óxido de grafeno modificado con carboxilo con peróxido de hidrógeno intrínseco actividad catalítica del peróxido de hidrógeno y la detección de glucosa. *Biosens Bioelectron.* 2013; 4141:172-9 doi: 10.1016/j.bios.2012.08.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

16. Wang Y, Yuan R, Chai Y, Yuan Y, Bai L. Mejora de plata enzimática in situ basada en óxido de grafeno funcionalizado y nanopartículas de oro en capa ensambladas para la detección ultrasensible de la trombina. *Biosens Bioelectron.* 2012; 38(1):50-4. doi: 10.1016/j.bios.2012.04.046. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

17. Huang J, Zhang L, Liang RP, Qiu JD. La afinidad electroquímica conmutable desensibilización a partir de óxido de grafeno para la detección de glucosa ultrasensible. *Biosens Bioelectron.* 2013; 41 :430-5. doi: 10.1016/j.bios.2012.09.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

18. Gao L, Lian C, Zhou Y, Yan L, Li Q, Zhang C, et al. Sensores a base de óxido de grafeno-ADN. *Biosens Bioelectron.* 2014; 60(1873-4235 (Electrónico):22-9, doi: 10.1016/j.bios.2014.03.039. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

19. Chen ML, Liu JW, Hu B, Chen ML, Wang JH. Conjugación de puntos cuánticos con grafeno para la obtención de imágenes de fluorescencia de células vivas. *Analista.* 2011; 136(20):4277-83. doi: 10.1039/c1an15474e. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

20. Wang Y, Wang H, Liu D, Song S, Wang X, Zhang H. El óxido de grafeno covalente nanopartículas de conversión para imágenes mediadas NIR combinadas y terapia de cáncer fototérmica/fotodinámico. *Biomateriales.* 2013; 34(1878-5905 (Electrónica):7715-24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.06.045. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

21. Pan Y, Sahoo NG, Li L. La aplicación de óxido de grafeno en la entrega de medicamentos. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012; 9(11):1365-76. doi: 10.1517/17425247.2012.729575. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Huiyun W, Chunyan D, Haiqing D, Aijun S, Wenjuan X, Xiaojun C, et al. Mecanismo de desprendimiento PEG con capacidad parados Redox en óxido de nanografeno PEGizado para la entrega de medicamentos intracelulares. *Pequeño.* 2012; 8; 8(5):760-9 doi: 10.1002/smll.201101613. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Yang X, Qiu L, Cheng C, Wu Y, Ma ZF, Li D. Ordenado la gelatación del grafeno químicamente convertido para películas de hidrogel electroconductor de próxima generación. *Angewandte Chem Int Ed Engl.* 2011; 50(32):7325-8 doi: 10.1002/anie.201100723. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

24. Schinwald A, Murphy FA, Jones A, Macnee W, Donaldson K. nanoplaquetas basadas en grafeno: un nuevo riesgo para el sistema respiratorio como consecuencia de sus inusuales propiedades aerodinámicas. *ACS Nano.* 2012; 6(1):736-46. doi: 10.1021/nn204229f. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Chaenyung C, Ryon SS, Xiguang G, Nasim A, Dokmeci MR, Xiaowu Shirley T, et al. Controlar las propiedades mecánicas de los hidrogeles cargados de células mediante la incorporación covalente de óxido de grafeno. *Pequeño.* 2014; 10(3):514-23. doi: 10.1002/smll.201302182. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

26. Arvidsson R, Molander S, Sandén BA. Revisión de los posibles riesgos ambientales y para la salud del grafeno nanomaterial. *Hum Ecolchado de riesgos.* 2013; 19(4):873-877. [[Google Scholar](#)]

27. Lee JH, Han JH, Kim JH, Kim B, Bello D, Kim JK y otros. Monitoreo de exposición de nanoplaquetas de grafeno que fabrican lugares de trabajo. *Inhal Toxicol.* 2016; 28(6):281-91. doi: 10.3109/08958378.2016.1163442. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

28. Maynard RL. Nano-tecnología y nanotoxicología. *Emerge Health Amenazas J.* 2012;5. [[MPMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]

29. Su WC, Ku BK, Kulkarni P, Cheng YS. Deposición de aerosoles nanomateriales de grafeno en las vías respiratorias superiores humanas. *J Occup Environ Hyg.* 2015; 13(1):1-34. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

30. Li B, Yang J, Huang Q, Zhang Y, Peng C, Zhang Y, et al. Biodistribución y toxicidad pulmonar de óxido de grafeno intratraquealmente inculcados en ratones. *NPG Asia Mater.* 2013; 55:E44. doi: 10.1038/am.2013.7. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Yang K, Gong H, Shi X, Wan J, Zhang Y, Liu Z. Biodistribución in vivo y toxicología del óxido de nanografeno funcionalizado en ratones después de la administración oral e intraperitoneal. *Biomateriales.* 2013; 34(11):2787-95. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Wen KP, Chen YC, Chuang CH, Chang HY, Lee CY, Tai NH. Acumulación y toxicidad del óxido de grafeno funcionalizado inyectado por vía intravenosa en ratones. *J Appl Toxicol.* 2015; 35(10):1211o8. doi: 10.1002/jat.3187. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Kurantowicz N, Strojny B, Sawosz E, Jaworski S, Kutwin M, Grodzik M, et al. Biodistribución de una dosis alta de nanopartículas de óxido de diamante, grafito y óxido de grafeno después de múltiples inyecciones intraperitoneales en ratas. *Nanoscale Res Lett.* 2015; 10(1):398. doi: 10.1186/s11671-015-1107-9. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Yue H, Wei W, Yue Z, Wang B, Luo N, Gao Y, et al. El papel de la dimensión lateral del óxido de grafeno en la regulación de las respuestas celulares. *Biomateriales.* 2012; 33(16):4013-21. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.02.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Nezakati T, Cousins BG, Seifalian AM. Toxicología de materiales a base de grafeno químicamente modificados para aplicación médica. *Arch Toxicol.* 2014; 88(11):1987-2012. doi: 10.1007/s00204-014-1361-0. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Chng ELK, Pumera M. Toxicidad de los materiales relacionados con el grafeno y la transición metálica metálica. *Rsc Advances.* 2015; 5((4):3074-80. doi: 10.1039/C4RA12624F. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Zheng XT, Ananthanarayanan A, Luo KQ, Chen P. Hacinamiento cuántico de grafeno brillante y puntos de carbono: propiedades, síntesis y aplicaciones biológicas. *Pequeño.* 2015; 11(1613-6829 (Electrónico)):1620-36. doi: 10.1002/sml.201402648. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Caffo M, Merlo L, Marino D, Caruso G. Grafeno en neurocirugía: el comienzo de una nueva era. *Nanomado.* 2015; 10 :615o25. doi: 10.2217/nm.14.195. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Wu SY, una SS, Hulme J. Aplicaciones actuales de óxido de grafeno en nanomedicina. *Int J Nanomed.* 2015; 10(Spec Iss:9-24. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Tonelli FMP, Goulart VAM, Gomes KN, Ladeira MS, Santos AK, Lorencon E, et al. nanomateriales a base de grafeno: aplicaciones biológicas y médicas y toxicidad. *Nanomedicina.* 2015; 10; 10(15:2423-50. doi: 10.2217/nm.15.65. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Zhou R, Gao H. Citotoxicidad del grafeno: avances recientes y perspectiva futura. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2014; 6(5:452-74. doi: 10.1002/wnan.1277. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Ema M, Hougaard KS, Kishimoto A, Honda K. Toxicidad reproductiva y del desarrollo de los nanomateriales a base de carbono: Revisión de una literatura. *Nanotoxicología.* 2015; 10 :391-412. doi: 10.3109/17435390.2015.1073811. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Jastrzebska AM, Olszyna AR. La ecotoxicidad del material familiar de grafeno: estado actual, lagunas de conocimiento y necesidades futuras. *J Nanopart Res.* 2015; 17(1):1-21. doi: 10.1007/s11051-014-2817-0. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Xu S, Zhang Z, Chu M. Toxicidad a largo plazo de nanohomas de óxido de grafeno reducido: Efectos sobre la capacidad reproductiva del ratón femenino y el desarrollo de la descendencia. *Biomateriales.* 2015; 54 :18o200. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.03.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Jennifer M, Maciej W. Tecnología de nanopículas como espada de doble filo: efectos citotóxicos, genotóxicos y epigenéticos en las células vivas. *J Biomater Nanobiotechnol.* 2013; 4 :53-63. doi: 10.4236/jbnb.2013.41008. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



46. Wu W, Yan L, Wu Q, Li Y, Li Q, Chen S, et al. Evaluación de la toxicidad de la exposición al óxido de grafeno al ojo. *Nanotoxicología*. 2016; 10; 9(9):1329-40. doi: 10.1080/17435390.2016.1210692. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Lee K, Jeong Y, Bae J, Seok H, Yang Y, Roh S, et al. El papel de la funcionalización de la superficie en la inflamogogenicidad pulmonar y translocación en ganglios linfáticos mediastinales de nanoplaque de grafeno en ratas. *Arch Toxicol*.2016:1-1-10. [[PubMed](#)]
48. Schinwald A, Murphy F, Askounis A, Koutsos V, Sefiane K, Donaldson K, et al. La oxidación mínima y la inflamogenicidad del grafeno prístino con residencia en el pulmón. *Nanotoxicología*. 2013; 8(8):824-32. doi: 10.3109/17435390.2013.831502. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Zhang X, Yin J, Peng C, Hu W, Zhu Z, Li W, et al. Estudios de distribución y biocompatibilidad del óxido de grafeno en ratones después de la administración intravenosa. *Carbono*. 2011; 49(3):986-95. doi: 10.1016/j.carbon.2010.11.005. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Singh SK, Singh MK, Nayak MK, Kumari S, Shrivastava S, Gracio JJ, et al. Thrombus induciendo propiedades de las hojas atómicamente delgadas de óxido de grafeno. *ACS Nano*. 2011; 5(6):4987-96. doi: 10.1021/nn201092p. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Gurunathan S, Han JW, Eppakayala V, Kim JH. Biocompatibilidad de óxido de grafeno microbially reducido en células de fibroblastos embrionarias de ratón primario. *Colloids Surf B Biointerf*. 2013; 105 :58-66. doi: 10.1016/j.colsurfb.2012.12.036. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Yang K, Wan J, Zhang S, Zhang Y, Lee ST, Liu Z. farmacocinética in vivo, biodistribución a largo plazo y toxicología de grafeno pEGilado en ratones. *ACS Nano*. 2011; 5(1):516o22. doi: 10.1021/n1024303. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Fu C, Liu T, Li L, Liu H, Liang Q, Meng X. Efectos del óxido de grafeno en el desarrollo de ratones descendencia en el período de lactancia. *Biomateriales*. 2015; 4040:23-31. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.11.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Hu Q, Jiao B, Shi X, Valle RP, Zuo YY, Hu G. Efectos de las nanolápticas de óxido de grafeno en la ultraestructura y las propiedades biofísicas de la película de tensioacididad pulmonar. *Nanoscale*. 2015; 7(43):18025-9 doi: 10.1039/C5NR05401J. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Gosens I, Post JA, de la Fonteyne LJ, Jansen EH, Geus JW, Cassee FR, et al. Impacto del estado de aglomeración de partículas de oro de tamaño nano y submicrónica en la inflamación pulmonar. *Parte Fibre Toxicol*. 2010; 7(1743-8977 (Electrónico)):1. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Geiser M, Kreyling WG. Deposición y biocinética de nanopartículas inhaladas. *Parte Fibre Toxicol*. 2010; 77:2. doi: 10.1186/1743-8977-7-2. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Ruge CA, Schaefer UF, Herrmann J, Kirch J, Canadas O, Echaide M, et al. La interacción de las proteínas de tensioacididad pulmonar y los lípidos asimila el aclaramiento de macrófagos de las nanopartículas. *PLoS One*. 2012; 7(7):e40775. doi: 10.1371/journal.pone.0040775. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Morfeld P, Treumann S, Ma-Hock L, Bruch J, Landsiedel R. Comportamiento de la deposición de TiO<sub>2</sub> nanoestructurado inhalado en ratas: fracciones de diámetro de partículas por debajo de 100 nm (nanoscale) y sesgo de corte de la microscopía electrónica de transmisión. *Inhal Toxicol*. 2012; 24(1091-7691 (Electronic)):939-51. doi: 10.3109/08958378.2012.738256. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Wiemann M, Vennemann A, Sauer UG, Wiench K, Ma-Hock L, Landsiedel R. Un ensayo de macrófago alveolar in vitro para predecir la toxicidad por inhalación a corto plazo de los nanomateriales. *J Nanobiotechnol*. 2016; 14(1477-3155 (Electronic)):1. [[Google Scholar](#)]
60. Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Takenaka S, Mäller W. Diferencias en los biocinéticos de partículas nano- versus micrometro inhaladas. *Cuentas Chem Res*. 2012; 46(1520-4898 (Electronic)):714-22. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Liang M, Hu M, Pan B, Xie Y, Petersen EJ. Biodistribución y toxicidad de un grafeno de capa de pocas capas radiomarcados en ratones después de la instilación intratracheal. *Parte Fibre Toxicol*. 2016; 13(1):1-12. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Estructura y función de la barrera hebra. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(1):13o25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Mendonca MC, Soares ES, de Jesus MB, Ceragioli HJ, Ferreira MS, Catharino RR, et al. El óxido de grafeno reducido induce la apertura transitoria de la barrera hebra: un estudio in vivo. *J Nanobiotechnol.* 2015; 13 :78. doi: 10.1186/s12951-015-0143-z. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Liu Y, Xu LP, Dai W, Dong H, Wen Y, Zhang X. Dotes cuánnos de grafeno para la inhibición de la agregación beta amamiide. *Nanoscale.* 2015; 7(45):19060-5. doi: 10.1039/C5NR06282A. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Mital P, Hinton BT, Dufour JM. Las pruebas de sangre y las barreras de la epididamis de sangre son algo más que sus cruces apretos. *Biol Reprod.* 2011; 84(5):851o8. doi: 10.1095/biolreprod.110.087452. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Liang S, Xu S, Zhang D, He J, Chu M. Toxicidad reproductiva del óxido de grafeno a nanoescala en ratones machos. *Nanotoxicología.* 2015; 9(1):92-105. doi: 10.3109/17435390.2014.893380. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Buerkithurnherr T, Von MU, Wick P. Golpeando la puerta del feto: nanopartículas diseñadas en la barrera placentaria humana. *Suizo Med Wkly.* 2012; 142142:w13559. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Yang H, Sun C, Fan Z, Tian X, Yan L, Du L, et al. Efectos de la edad gestacional y la modificación de la superficie en la transferencia materno-fetal de nanopartículas en el embarazo murino. *Sci Rep.* 2012; 2:(46):847. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Huang X, Zhang F, Sun X, Choi KY, Niu G, Zhang G, et al. La influencia dependiente del genotipo de los nanotubos de carbono multicéletrados funcionalizados en el desarrollo fetal. *Biomateriales.* 2014; 35(2):856-65. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.10.027. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Qi W, Bi J, Zhang X, Wang J, Wang J, Liu P, et al. Efectos dañados de los nanotubos de carbono multicaled en ratones embarazadas con diferentes horas de embarazo. *Sci Rep.* 2014;4(3):doi: 10.1038/srep04352. [[MPMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)]
71. Du J, Wang S, You H, Jiang R, Zhuang C, Zhang X. Toxicidad del desarrollo y daño del ADN en el pez cebra inducido por el sulfonato de perfluorooctano en presencia de nanopartículas ZnO. *Environ Toxicol.* 2014; 31(1522-7278 (Electrónico)):360-71. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Zhou Z, Son J, Harper B, Zhou Z, Harper S. Influencia de propiedades químicas superficiales en la toxicidad de nanopartículas de óxido de zinc diseñadas para el pez cebra embrionaria. *Beilstein J Nanotechnol.* 2015; 6(2190-4286 (Electronic)):1568-79. doi: 10.3762/bjnano.6.160. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Rollerova E, Tulinska J, Liskova A, Kuricova M, Kovriznych J, Mlynarcikova A, et al. nanopartículas de dióxido de titanio: algunos aspectos de la toxicidad/enfoca en el desarrollo. *Endocr Reg.* 2014; 49(1210-0668 (Impres)):97-11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Warheit DB, Boatman R, Brown SC. Los estudios de toxicidad para el desarrollo con 6 formas de materiales de ensayo de dióxido de titanio (3 pigment-diferentes nanoescala de grado y 3) demuestran una ausencia de efectos en ratas expuestas por vía oral. *Reg Toxicol Pharmacol.* 2015; 73(1096-0295 (Electronic)):887-96. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.09.032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Ema M, Gamo M, Honda K. Toxicidad para el desarrollo de nanomateriales diseñados en roedores. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015; 299(1096-0333 (Electrónico)):47-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Li Z, Geng Y, Zhang X, Qi W, Fan Q, Li Y, et al. Biodistribución de la coexposición a nanotubos de carbono multipared y radiotrapas de óxido de grafeno radiotrazales. *J Nanopart Res.* 2011; 13((7:2939-47. doi: 10.1007/s11051-010-0175-0. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Wang Y, Li Z, Hu D, Lin CT, Li J, Lin Y. Apomer/óxido de grafeno nanocomplejo para la investigación molecular in situ en células vivas. *J Am Chem Soc.* 2010; 132(27):9274-6. doi: 10.1021/ja103169v. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

78. Liu JH, Yang ST, Wang H, Chang Y, Cao A, Liu Y. Efecto del tamaño y la dosis en la biodistribución del óxido de grafeno en ratones. *Nanomedicina*. 2012; 7(12):1801-12. doi: 10.2217/nnm.12.60. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Zhang S, Yang K, Feng L, Liu Z. Comportamientos in vitro e in vivo de dextran de grafeno funcionalizado. *Carbono*. 2011; 49(12):4040-9. doi: 10.1016/j.carbon.2011.05.056. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Hirn S, Semmler-Behnke M, Schleh C, Wenk A, Lipka J, Schaffler M, et al. Dependiente del tamaño de las partículas y dependiente de la carga de la superficie de la biodistribución de oro de nanopartículas después de la administración intravenosa. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011; 77(3):407-16. doi: 10.1016/j.ejpb.2010.12.029. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Li B, Zhang XY, Yang JZ, Zhang YJ, Li WX, Fan CH, et al. Influencia de la cría de polietilenglicol en la biodistribución y toxicidad del óxido de grafeno nanoescala en ratones después de la inyección intravenosa. *Int J Nanomedicine*. 2014; 99:4697-7077. doi: 10.2147/IJN.S66591. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Zhang Y, Ali SF, Dervishi E, Xu Y, Li Z, Casciano D, et al. Efectos de citotoxicidad del grafeno y nanotubos de carbono de una sola pared en células PC12 derivadas de pheochromocitoma neuronales. *ACS Nano*. 2010; 4(6):3181-6. doi: 10.1021/nm1007176. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Li Y, Liu Y, Fu Y, Wei T, Le Guyader L, Gao G, et al. El desencadenamiento de la apoptosis en macrófagos por grafeno prístino a través de las vías de señalización MAPK y TGF-beta. *Biomateriales*. 2012; 33(2):402-11. doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.091. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Sydlik SA, Jhunjhunwala S, Webber MJ, Anderson DG, Langer R. Compatibilidad in vivo del óxido de grafeno con diferentes estados de oxidación. *ACS Nano*. 2015; 9(4):3866-74. doi: 10.1021/acsnano.5b01290. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Mytych J, Wnuk M. Tecnología de nanopículas como espada de doble filo: efectos citotóxicos, genotóxicos y epigenéticos en las células vivas. *J Biomater Nanobiotechnol*. 2013; 4 :53-63. doi: 10.4236/jbnb.2013.41008. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Peng C, Hu W, Zhou Y, Fan C, Huang Q. Imágenes intracelulares con una sonda fluorescente basada en grafeno. *Pequeño*. 2010; 6(15):1686-92. doi: 10.1002/sml.201000560. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Wang D, Zhu L, Chen JF, Dai L. Puede los puntos cuántico de grafeno causar daño al ADN en las células? *Nanoscale*. 2015; 7(21):9894-901. doi: 10.1039/C5NR01734C. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Mu Q, Su G, Li L, Gilbertson BO, Yu LH, Zhang Q, et al. Recobía la absorción de células de tamaño de las nanohojas de óxido de grafeno recubiertas de proteínas. *ACS Appl Mater Interf*. 2012; 4(4):2259-66. doi: 10.1021/am300253c. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Xu M, Zhu J, Wang F, Xiong Y, Wu Y, Wang Q, et al. Mejora de la biocompatibilidad in vitro e in vivo del óxido de grafeno mediante la modificación de la superficie: la policrúbilización es superior a la PEGylación. *ACS Nano*. 2016; 10 :3267-81. doi: 10.1021/acsnano.6b00539. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Kostarelos K, Novoselov KS. Materiales ciencia. Explorando la interfaz del grafeno y la biología. *Ciencia*. 2014; 344(6181):261-3 doi: 10.1126/science.1246736. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Sasidharan A, Panchakarla LS, Chandran P, Menon D, Nair S, Rao CN, et al. Interacciones diferenciales de nanobio y efectos de toxicidad del grafeno prístino versus funcionalizado. *Nanoscale*. 2011; 3(6):2461-4 doi: 10.1039/c1nr10172b. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Li Y, Yuan H, von dem Bussche A, Creighton M, Hurt RH, Kane AB, et al. Las microsábanas de grafeno entran en las células a través de la penetración espontánea de la membrana en asperezas del borde y el sitio de la esquina. *Proc Natl Acad S S A*. 2013; 110(1091-6490 (Electrónico)):12295-300. doi: 10.1073/pnas.1222276110. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

93. Qu G, Liu S, Zhang S, Wang L, Wang X, Sun B, et al. El óxido de grafeno induce la necrosis dependiente del receptor 4 (TLR4) en macrófagos. *ACS Nano*. 2013; 7(7):5732-45. doi: 10.1021/nn402330b. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Ma J, Liu R, Wang X, Liu Q, Chen Y, Valle RP, et al. Papel crucial del tamaño lateral para el óxido de grafeno en la activación de macrófagos y estimulación de las respuestas pro-inflamatorias en células y animales. *ACS Nano*. 2015; 9(10):10498-515. doi: 10.1021/acsnano.5b04751. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Mao L, Hu M, Pan B, Xie Y, Petersen EJ. Biodistribución y toxicidad de un grafeno de capa de pocas capas radiomarcados en ratones después de la instilación intratracheal. *Parte Fibre Toxicol*. 2016; 13(1743-8977 (Electrónico)):1. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Park EJ, Lee SJ, Lee K, Choi YC, Lee BS, Lee GH, et al. La persistencia pulmonar de los nanoplaquetos de grafeno puede perturbar la homeostasis fisiológica e inmunológica. *J Appl Toxicol*. 2016. [[PubMed](#)]
97. Kim JK, Shin JH, Lee JS, Hwang JH, Lee JH, Baek JE, et al. Toxicidad de inhalación de 28 días de nanoplaquetas de grafeno en ratas Sprague-Dawley. *Nanotoxicología*. 2016; 10(7):891-901. doi: 10.3109/17435390.2015.1133865. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Singh SK, Singh MK, Kulkarni PP, Sonkar VK, Gracio JJ, Dash D. Grafeno modificado por la mina: trombo-protector alternativa más segura al óxido de grafeno para aplicaciones biomédicas. *ACS Nano*. 2012; 6(3):2731-40. doi: 10.1021/nn300172t. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Duch MC, Budinger GR, Liang YT, Soberanes S, Urich D, Chiarella SE, et al. Minimizar la oxidación y la dispersión estable de nanoescala mejora la biocompatibilidad del grafeno en el pulmón. *Nano Lett*. 2011; 11(12):5201-7 doi: 10.1021/nl202515a. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Wang X, Duch MC, Mansukhani N, Ji Z, Liao YP, Wang M, et al. Utilización de un enfoque toxicológico predictivo basado en mecanismos pro-fibrógeno para el análisis escalizado de los nanomateriales carbonáceos. *ACS Nano*. 2015; 9(1936-086X (Electronic)):3032-43. doi: 10.1021/nn507243w. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Sawosz E, Jaworski S, Kutwin M, Hotowy A, Wierzbicki M, Grodzik M, et al. Toxicidad del grafeno prístino en experimentos en un modelo de embrión de pollo. *Int J Nanomed*. 2014; 99:3913o22. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Liu XT, Mu XY, Wu XL, Meng LX, Guan WB, Ma YQ, et al. Toxicidad de nanotubos de carbono multiedular, óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido a embriones de pez cebra. *Biomed Environ Sci*. 2014; 27(9):676-83. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Chen Y, Hu X, Sun J, Zhou Q. nanotoxicidad específica del óxido de grafeno durante la embriogénesis del pez cebra. *Nanotoxicología*. 2016; 10(1):42-52. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Sasidharan A, Panchakarla LS, Sadanandan AR, Ashokan A, Chandran P, Girish CM, et al. Hemocompatibilidad y respuesta macrófago de grafeno prístino y funcionalizado. *Smal*. 2012; 8(8):1251-63. doi: 10.1002/sml.201102393. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Ding Z, Zhang Z, Ma H, Chen Y. Hemocompatibilidad in vitro y mecanismo tóxico de óxido de grafeno en la sangre periférica humana linfocitos T y albúmina sérica. *ACS Appl Mater Interf*. 2014; 6(22):19797-807. doi: 10.1021/am505084s. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Liao KH, Lin YS, Macosko CW, Haynes CL. Citotoxicidad del óxido de grafeno y grafeno en eritrocitos humanos y fibroblastos de la piel. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2011; 3(7):2607-15. doi: 10.1021/am200428v. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Kouhi SMM, Lahouti M, Ganjeali A, Entezari MH. Exposición a largo plazo de colza (*Brassica napus* L.) a nanopartículas ZnO: respuestas anatómicas y ultraestructurales. *Environ Sci Pollut Res*. 2015; 22(1614-7499 (Electronic)):10733-43. doi: 10.1007/s11356-015-4306-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Vales G, Rubio L, Marcos R. Las exposiciones a largo plazo a dosis bajas de nanopartículas de dióxido de titanio inducen la transformación celular, pero no daño genotóxico en las células BEAS-2B. *Nanotoxicología*. 2015; 9(1743-5404 (Electronic)):568-78. doi: 10.3109/17435390.2014.957252. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

109. Sancey L, Kotb S, Truillet C, Appaix F, Marais A, Thomas E, et al. Despeje in vivo a largo plazo de nanopartículas AGuIX a base de gadolinium y su biocompatibilidad después de la inyección sistémica. *ACS Nano*. 2015; 9(1936-086X (Electronic)):2477-8. doi: 10.1021/acsnano.5b00552. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Chatterjee N, Eom HJ, Choi J. Un enfoque toxicológico de los sistemas para el control de funcionalidad superficial de las interacciones grafeno-célula. *Biomateriales*. 2014; 35 :1109-27. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.09.108. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Jaworski S, Sawosz E, Grodzik M, Winnicka A, Prasek M, Wierzbicki M, et al. Evaluación in vitro de los efectos de las plaquetas de grafeno sobre células multiforme glioblastoma. *Int J Nanomed*. 2013; 8 :413-20. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Liu Y, Luo Y, Wu J, Wang Y, Yang X, Yang R, et al. El óxido de grafeno puede inducir la mutagenesis in vitro e in vivo. *Sci Rep*. 2013; 3 :3469. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Vallabani NV, Mittal S, Shukla RK, Pandey AK, Dhakate SR, Pasricha R, et al. Toxicidad del grafeno en las células pulmonares humanas normales (BEAS-2B) *J Biomed Nanotechnol*. 2011; 7(1):106-7 doi: 10.1166/jbn.2011.1224. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Peng J, Gao W, Gupta BK, Liu Z, Romero-Aburto R, Ge L, et al. Los puntos cuánticos de grafeno derivados de fibras de carbono. *Nano Lett*. 2012; 12(1530-6992 (Electronic)):844-9, doi: 10.1021/nl2038979. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Shang W, Zhang X, Zhang M, Fan Z, Sun Y, Han M, et al. El mecanismo de absorción y la biocompatibilidad de los puntos cuánticos de grafeno con células madre neuronales humanas. *Nanoscale*. 2014; 6(2040-3372 (Electronic)):5799-806. doi: 10.1039/c3nr06433f. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
116. Zhang L, Xia J, Zhao Q, Liu L, Zhang Z. óxido de grafeno funcional como nanoportador para la carga controlada y la entrega selectiva de medicamentos anticanceros mixtos. *Pequeño*. 2010; 6(4:537-44. doi: 10.1002/sml.200901680. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Ruiz ON, Fernando KA, Wang B, Brown NA, Luo PG, McNamara ND, et al. óxido de grafeno: un potenciador inespecífico del crecimiento celular. *ACS Nano*. 2011; 5(10):8100-7 doi: 10.1021/nn202699t. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Akhavan O, Ghaderi E, Akhavan A. Dependiente del tamaño de la genotoxicidad de los nanoplaquetas de grafeno en células madre humanas. *Biomateriales*. 2012; 33(32:8017-25. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.07.040. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Chang Y, Yang ST, Liu JH, Dong E, Wang Y, Cao A, et al. Evaluación in vitro de la toxicidad del óxido de grafeno en las células A5. *Toxicol Lett*. 2011; 200(3:201-10. doi: 10.1016/j.toxlet.2010.11.016. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Zhang X, Hu W, Li J, Tao L, Wei Y. Estudio comparativo de la absorción celular y citotoxicidad de nanotubos de carbono multi paredes, óxido de grafeno y nanodiamán. *Toxicol Res*. 2012; 1(1):62o8. doi: 10.1039/c2tx20006f. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Lu CH, Zhu CL, Li J, Liu JJ, Chen X, Yang HH. Usar grafeno para proteger el ADN del escote durante la entrega celular. *Chem Commun*. 2010; 46(1364-548X (Electronic)):3116-8, doi: 10.1039/b926893f. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. De Marzi L, Ottaviano L, Perrozzi F, Nardone M, Santucci S, De Lapuente J, et al. Citro de parte de tamaño y evaluación genotóxica de descargo de óxido de grafeno en las líneas in vitro de A549, CaCo2 y vero celular. *J Biol Regul Homeost Agentes*. 2014; 28(2):281-9. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Lv M, Zhang Y, Liang L, Wei M, Hu W, Li X y otros. Efecto del óxido de grafeno en la línea de células SH-SY5Y indiferenciadas y retinoicas diferenciadas por ácidos. *Nanoscale*. 2012; 4(13):3861-6. doi: 10.1039/c2nr30407d. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Reshma SC, Syama S, Mohanan PV. Nano-biointeracción de óxido de grafeno EGilado y desnudo redujo el óxido de grafeno en las células epiteliales de alveolar pulmonar: Estudio comparativo in vitro. *Colloides Surf B Biointerf*. 2016; 140(1873-4367 (Electrónica)):104-16. doi: 10.1016/j.colsurfb.2015.12.030. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Rana VK, Choi MC, Kong JY, Kim GY, Mi JK, Kim SH, et al. Síntesis y el comportamiento de la fármaco enlivery de nanoholas híbridas de óxido de grafeno grafeno.

- Macromol Mater Eng. 2011; 296((2):131-40. doi: 10.1002/mame.201000307. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Yang K, Li Y, Tan X, Peng R, Liu Z. Comportamiento y toxicidad del grafeno y sus derivados funcionalizados en sistemas biológicos. *Pequeño*. 2013; 9(9-10):1492-503. doi: 10.1002/sml.201201417. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Yoon OJ, Kim I, Sohn IY, Kieu TT, Lee NE. Toxicidad de nanoflacos de grafeno evaluados por biosensación de impedancia electroquímica basada en células. *J Biomed Mater Res A*. 2014; 102102:2288-94. doi: 10.1002/jbm.a.34886. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
128. Jastrzebska AM, Kurtycz P, Olszyna AR. Avances recientes en las investigaciones de toxicidad de materiales familiares de grafeno. *J Nanopart Res*. 2012; 14(12):1320. doi: 10.1007/s11051-012-1320-8. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Misra SK, Kondaiah P, Bhattacharya S, Rao CN. El grafeno como nanoportor para tamoxifeno induce apoptosis en líneas celulares cancerosas transformadas de diferentes orígenes. *Pequeño*. 2012; 8(1):131-43. doi: 10.1002/sml.201101640. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Singh Z. Aplicaciones y toxicidad de los nanomateriales familiares de grafeno y sus compuestos. *Nanotechnol Sci Appl*. 2016; 9(1177-8903 (Electronic)):15. doi: 10.2147/NSA.S101818. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
131. Combarros RG, Collado S, Diaz M. Toxicidad del óxido de grafeno en el crecimiento y metabolismo de *Pseudomonas putida*. *J Hazard Mater*. 2016; 310(1873-3336 (Electrónico)):246-52. doi: 10.1016/j.jhazmat.2016.02.038. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Lee JK, Jeong AY, Bae J, Seok JH, Yang JY, Roh HS, et al. El papel de la funcionalización de la superficie en la inflamogenogenicidad pulmonar y translocación en ganglios linfáticos mediastinales de nanoplaque de grafeno en ratas. *Arch Toxicol*. 2016;1432-0738 (Electrónica):1-10. DOI: .1007/s00204-016-1706-y [[PubMed](#)]
133. Patlolla AK, Randolph J, Kumari SA, Tchounwou PB. Evaluación de la toxicidad de los riñones de óxido de grafeno de las ratas Sprague-Dawley. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(1660-4601 (Electronic)):380. doi: 10.3390/ijerph13040380. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Wang ZG, Zhou R, Jiang D, Song JE, Xu Q, Si J, et al. Toxicidad de los puntos cuánticos de grafeno en el embrión de pez cebra. *Biomed Environ Sci*. 2015; 28(0895-3988 (Impreso)):341-51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Wang K, Jing R, Song H, Zhang J, Yan W, Guo S, et al. Biocompatibilidad del óxido de grafeno. *Nanoscale Res Lett*. 2010; 6(1):1-8. [[Google Scholar](#)]
136. Hu W, Peng C, Luo W, Lv M, Li X, Li D, et al. Papel antibacteriano basado en el grafeno. *ACS Nano*. 2010; 4((7):4317-23. doi: 10.1021/nm101097v. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Dreyer DR, Park S, Bielawski CW, Ruoff RS. La química del óxido de grafeno. *Chem Soc Rev*. 2010; 39(1):228-40. doi: 10.1039/B917103G. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Mullick Chowdhury S, Lalwani G, Zhang K, Yang JY, Neville K, Sitharaman B. La citotoxicidad específica celular y la absorción de nanocintas de grafeno. *Biomateriales*. 2013; 34(1):283-93. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.09.057. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Zhang H, Peng C, Yang J, Lv M, Liu R, He D, et al. Uniformes ultrasmall minas de óxido de grafeno con baja citotoxicidad y alta absorción celular. *ACS Appl Mater Interf*. 2013; 5(5):1761-7 doi: 10.1021/am303005j. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Hasan SA, Rigueur JL, Harl RR, Krejci AJ, Isabel GJ, Rogers BR, et al. Películas de óxido de grafeno transferible con microestructuras sintonizables. *ACS Nano*. 2010; 4(12):7367-72. doi: 10.1021/nm102152x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Hsieh CT, Chen WY. Repelencia de agua/pejuez y trabajo de adhesión de gotitas líquidas sobre óxido de grafeno y superficies de grafeno. *Surf Coat Technol*. 2011; 205(19):4554-61. doi: 10.1016/j.surfcoat.2011.03.128. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

142. Yang ST, Chang Y, Wang H, Liu G, Sheng C, Wang Y, et al. Plegamiento/agregación del óxido de grafeno y su aplicación en la eliminación Cu<sup>2+</sup>. *J Colloid Interf Sci.* 2010; 351(1):122-7 doi: 10.1016/j.jcis.2010.07.042. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Bagri A, Mattevi C, Acik M, Chabal YJ, Chhowalla M, Shenoy VB. Evolución estructural durante la reducción del óxido de grafeno derivado químicamente. *Nat Chem.* 2010; 2((7):581-7 doi: 10.1038/nchem.686. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Hinzmann M, Jaworski S, Kutwin M, Jagiello J, Kozinski R, Wierzbecki M, et al. Nanopículas que contienen alotrópicas de carbono tienen efectos genotóxicos sobre las células multiforme de glioblastoma. *Int J Nanomed.* 2014; 99:2409-17. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Jin C, Wang F, Tang Y, Zhang X, Wang J, Yang Y. Distribución de óxido de grafeno y compuesto de óxido de tigrafeno en células A549. *Biol Trace Elem Res.* 2014; 159(103):39308. doi: 10.1007/s12011-014-0027-3. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Jarosz A, Skoda M, Dudek I, Szukiewicz D. El estrés oxidativo y la activación mitocondrial como los principales mecanismos subyacentes a la toxicidad del grafeno contra las células cancerosas humanas. *Célula de Med xido Longev.* 2016; 2016 :5851035. doi: 10.1155/2016/5851035. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Ren H, Wang C, Zhang J, Zhou X, Xu D, Zheng J, et al. Sistema de escote de ADN de hojas de óxido de grafeno de nanodimensaje e iones de cobre. *ACS Nano.* 2010; 4(12):7169-74. doi: 10.1021/nn101696r. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Wang A, Pu K, Dong B, Liu Y, Zhang L, Zhang Z, et al. El papel de la carga superficial y el estrés oxidativo en la citotoxicidad y la genotoxicidad del óxido de grafeno hacia las células de fibroblastos pulmonares humanos. *J Appl Toxicol.* 2013; 33(10):1156-64. doi: 10.1002/jat.2877. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Jiang X, Dausend J, Hafner M, Musyanovych A, Rocker C, Landfester K, et al. Efectos específicos de las aminas superficiales sobre nanopartículas de poliestireno en sus interacciones con células madre mesenquimales. *Biomacromoléculas.* 2010; 11(3):748-53. doi: 10.1021/bm901348z. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Yue ZG, Wei W, Lv PP, Yue H, Wang LY, Su ZG, et al. La carga superficial afecta la absorción celular y el tráfico intracelular de nanopartículas a base de quitosano. *Biomacromoléculas.* 2011; 12(7):2440-6. doi: 10.1021/bm101482r. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Zhang W, Wang C, Li Z, Lu Z, Li Y, Yin JJ, et al. Desentramando las propiedades de toxicidad inducidas por el estrés del óxido de grafeno y el mecanismo subyacente. *Adv Mater.* 2012; 24(39):5391-7 doi: 10.1002/adma.201202678. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Wojtoniszak M, Chen X, Kalenczuk RJ, Wajda A, Aapczuk J, Kurzewski M, et al. Síntesis, dispersión y citocompatibilidad del óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido. *Colloides Surf B Biointerf.* 2011; 89(1):79-85. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Hu H, Yu J, Li Y, Zhao J, Dong H. Ingeniería de un novedoso F127/grapheno nanohíbrido para la entrega de medicamentos sensibles al pH. *J Biomed Mater Res A.* 2012; 100(1):14108. doi: 10.1002/jbm.a.33252. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Sahu A, Choi WI, Tae G. Un hidrogel compuesto de óxido de grafeno inyectable sensible a estímulos. *Chem Commun (Camb)* 2012; 48(47):5820-2. doi: 10.1039/c2cc31862h. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Yang K, Zhang S, Zhang G, Sun X, Lee ST, Liu Z. Grafeno en ratones: absorción de tumores ultra-in vivo y terapia fototérmal eficiente. *Nano Lett.* 2010; 10((9):3318-23. doi: 10.1021/nl100996u. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Romero-Aburto R, Narayanan TN, Nagaoka Y, Hasumura T, Mitcham TM, Fukuda T, et al. óxido de grafeno fluorinado; un nuevo material multimodal para aplicaciones biológicas. *Adv Mater.* 2013; 25(39):5632-7 doi: 10.1002/adma.201301804. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Feng L, Liu Z. Grafeno en biomedicina: oportunidades y retos. *Nanomed (Lond)* 2011; 6((2):317-24. doi: 10.2217/nmm.10.158. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Robinson JT, Tabakman SM, Liang Y, Wang H, Casalongue HS, Vinh D, et al. Ultrasmall redujo el óxido de grafeno con alta absorción de infrarrojo cercano para la terapia fototérmal. *J*

- Am Chem Soc. 2011; 133:(17):6825-31. doi: 10.1021/ja2010175. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Singh N, Manshian B, Jenkins GJS, Griffiths SM, Williams PM, Maffei TGG, et al. NanoGenotoxicología: El potencial dañino del ADN de los nanomateriales diseñados. *Biomateriales*. 2009; 30(s 23-24):3891-91-914. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.04.009. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Yin PT, Shah S, Chhowalla M, Lee KB. Diseño, síntesis y caracterización de materiales híbridos de grafeno-partículas de nanopícula para bioaplicaciones. *Chem Rev*. 2015; 115(7):2483-531. doi: 10.1021/cr500537t. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Peng L, Xu Z, Liu Z, Wei Y, Sun H, Li Z y otros. Un enfoque verde basado en hierro para la producción de 1-h de óxido de grafeno de una sola capa. *Nat Commun*. 2015; 6:5716. doi: 10.1038/ncomms6716. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Ali-Boucetta H, Bitounis D, Raveendran-Nair R, Servant A, Van den Bossche J, Kostarelos K. Las dispersiones de óxido de grafeno purificado carecen de citotoxicidad in vitro y de patogenicidad in vivo. *Adv Healthc Mater*. 2013; 2(3):433-41. doi: 10.1002/adhm.201200248. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Dell-Orco D, Lundqvist M, Oslakovic C, Cedervall T, Linse S. Modelando la evolución temporal de la corona de nanopartícula-proteína en un líquido corporal. *PLoS One*. 2010; 5(6):e10949-e. doi: 10.1371/journal.pone.0010949. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Eudald C, Tobias P, Albert D, Gertie Janneke O, Victor P. Evolución temporal de la corona de la proteína de nanopartículas. *ACS Nano*. 2010; 4(7):3623-32. doi: 10.1021/n901372t. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Aggarwal P, Hall JB, McLeland CB, Dobrovolskaia MA, McNeil SE. Interacción de nanopículas con proteínas plasmáticas en lo que se refiere a la biodistribución de partículas, la biocompatibilidad y la eficacia terapéutica. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009; 61(6):428-37. doi: 10.1016/j.addr.2009.03.009. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Hu W, Peng C, Lv M, Li X, Zhang Y, Chen N, et al. Mitigación mediada por la corona de proteína de la citotoxicidad del óxido de grafeno. *ACS Nano*. 2011; 5(5):3693-700. doi: 10.1021/nn200021j. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Duan G, Kang SG, Tian X, Garate JA, Zhao L, Ge C, et al. La corona de proteínas mitiga la citotoxicidad del óxido de grafeno al reducir su interacción física con la membrana celular. *Nanoscale*. 2015; 7:15214-24. doi: 10.1039/C5NR01839K. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Cuicui G, Jiangfeng D, Lina Z, Liming W, Ying L, Denghua L, et al. La vinculación de proteínas sanguíneas a nanotubos de carbono reduce la citotoxicidad. *Proc Natl Acad S S A*. 2011; 108(108):416968-73. doi: 10.1073/pnas.1105270108. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Li Y, Feng L, Shi X, Wang X, Yang Y, Yang K, et al. Citotoxicidad dependiente del recta superficial y degradación de los derivados del grafeno: hacia el diseño de nanografeno no tóxico y degradable. *Pequeño*. 2014; 10(8):1544-54. doi: 10.1002/sml.201303234. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Gurunathan S, Han J, Park JH, Kim JH. Una evaluación in vitro del óxido de grafeno reducida por *Ganoderma* spp. en células de cáncer de mama humano (MDA-MB-231) *Int J Nanomed*. 2014; 9:1783-97. doi: 10.2147/IJN.S57735. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Yuan J, Gao H, Ching CB. Perfil proteína proteína compartida de hepatoma humano células HepG2 tratadas con grafeno y nanotubos de carbono de una sola pared: un análisis de proteoma 2D LC-MS/MS 2D de iTRAQ. *Toxicol Lett*. 2011; 207(3):213-21. doi: 10.1016/j.toxlet.2011.09.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Tomasio SM, Walsh TR. Modelando la afinidad de unión de péptidos para superficies gráficas. Influencias de contenido aromático y forma interfacial. *J Phys Chem C*. 2009; 113(20):8778-85. doi: 10.1021/jp8087594. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



173. Akhavan O, Ghaderi E. Toxicidad del grafeno y el óxido de grafeno nanowalls contra las bacterias. *ACS Nano*. 2010; 4(10):5731-6. doi: 10.1021/nn101390x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Burton GJ, Jauniaux E. Estrés oxidativo. *Mejor Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011; 25 :287-99. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Waiwijit U, Kandhavivorn W, Oonkhanond B, Lomas T, Phokaratkul D, Wisitsoraat A, et al. Evaluación de citotoxicidad de las células de cáncer de mama MDA-MB-231 en el sustrato de pasta de grafeno-carbono estampado en pantalla. *Colloides Surf B Biointerf*. 2014; 113113:190-7 doi: 10.1016/j.colsurfb.2013.09.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Chong Y, Ma Y, Shen H, Tu X, Zhou X, Xu J, et al. La toxicidad in vitro e in vivo de los puntos cuánticos de grafeno. *Biomateriales*. 2014; 35(19):5041-8 doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.03.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Chen M, Yin J, Liang Y, Yuan S, Wang F, Song M, et al. Estrés oxidativo e inmunotoxicidad inducidos por óxido de grafeno en el pez cebra. *Aqua Toxicol*. 2016; 174(1879-1514 (Electrónico)):54-60. doi: 10.1016/j.aquatox.2016.02.015. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Meng C, Zhi X, Li C, Li C, Chen Z, Qiu X, et al. Los óxidos de grafeno decorados con carnosina como adyuvante para modular inmunes innatos y mejorar la inmunidad adaptativa in vivo. *ACS Nano*. 2016; 10(1936-086X (Electronic)):2203-13. doi: 10.1021/acsnano.5b06750. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Ravichandran P, Baluchamy S, Sadanandan B, Gopikrishnan R, Biradar S, Ramesh V, et al. Los nanotubos multicélelos activan las vías de señalización NF- $\kappa$ B y AP-1 para inducir la apoptosis en las células epiteliales pulmonares de las ratas. *Apoptosis*. 2010; 15(12):1507-16. doi: 10.1007/s10495-010-0532-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Lammel T, Boisseaux P, Fernández-Cruz ML, Navas JM. Internalización y citotoxicidad de óxido de grafeno y nanoplaque de grafeno carboxilo en la línea celular hepatocelular hepatocelular Hep G2. *Parte Fibre Toxicol*. 2013; 1010:27. doi: 10.1186/1743-8977-10-27. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Gurunathan S, Han JW, Eppakayala V, Kim JH. La síntesis verde del grafeno y sus efectos citotóxicos en las células humanas del cáncer de mama. *Int J Nanomedicine*. 2013; 88:1015-27. doi: 10.2147/IJN.S42047. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Salas EC, Sun Z, Luttge A, Tour JM. Reducción del óxido de grafeno mediante respiración bacteriana. *ACS Nano*. 2010; 4(8):4852-6 doi: 10.1021/nn101081t. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Shekaramiz E. Desmovilización de las mitocondrias en grafeno. Tesis disertadas Gradworks. 2012; 217(1):120-31. [[Google Scholar](#)]
184. Park EJ, Lee GH, Han BS, Lee BS, Lee S, Cho MH, et al. Respuesta tóxica de nanoplaque de grafeno in vivo e in vitro. *Arch Toxicol*. 2015; 89(9):1557-68. doi: 10.1007/s00204-014-1303-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
185. Chatterjee N, Yang J, Choi J. Efectos genotóxicos y epigenotóxicos diferenciales de los nanomateriales familiares de grafeno (GFN) en las células epiteliales bronquiales humanas. *Mutat Res Gen Tox En*. 2016; 798(1879-3592 (Electrónica)):1-10. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.01.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Ivask A, Voelcker NH, Seabrook SA, Hor M, Kirby JK, Fenech M, et al. Deshielo de ADN y genotoxicidad inducidos por nanopartículas de plata y grafeno. *Chem Res Toxicol*. 2015; 28(1520-510 (Electrónica)):1023-35. doi: 10.1021/acs.chemrestox.5b00052. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Magdolenova Z, Collins A, Kumar A, Dhawan A, Stone V, Dusinska M. Mecanismos de genotoxicidad. Revisión de estudios in vitro e in vivo con nanopartículas diseñadas. *Nanotoxicología*. 2014; 8(3):23-378. doi: 10.3109/17435390.2013.773464. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Golbamaki N, Rasulev B, Cassano A, Marchese Robinson RL, Benfenati E, Leszczynski J, et al. Genotoxicidad de los nanomateriales de óxido metálico: revisión de los

- datos recientes y discusión de posibles mecanismos. *Nanoscale*. 2015; 7((6):2154-98. doi: 10.1039/C4NR06670G. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Zhao X. Autoensamblaje de segmentos de ADN en matrices de grafeno y nanotubos de carbono en solución acuosa: Estudio de simulación molecular. *J Phys Chem C*. 2011; 115(14):6181-9 doi: 10.1021/jp110013r. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Ciccia A, Elledge SJ. La respuesta del daño del ADN: hacer seguro jugar con cuchillos. *Mol Cell*. 2010; 40(2):179-204. doi: 10.1016/j.molcel.2010.09.019. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Satoshi F, Macconmara MP, Maung AA, Yan Z, Mannick JA, Lederer JA, et al. El agotamiento de la plaqueta en ratones aumenta la mortalidad tras lesión térmica. *Sangre*. 2006; 107; (11):4399-406. doi: 10.1182/blood-2005-09-3776. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
192. Chen GY, Yang HJ, Lu CH, Chao YC, Hwang SM, Chen CL, et al. Inducción simultánea de las vías de señalización de los receptores de autofagia y similares a los péptidos de los receptores por óxido de grafeno. *Biomateriales*. 2012; 33(27):6559-69. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.05.064. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Zhou H, Zhao K, Li W, Yang N, Liu Y, Chen C, et al. Las interacciones entre grafeno prístino y macrófagos y la producción de citocinas/químicas a través de vías de señalización relacionadas con TLR- y NF-kappaB. *Biomateriales*. 2012; 33(29):6933-42. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.064. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Lawrence T. El factor nuclear NF-kappaB vía de inflamación. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2009; 1(1943-0264 (Electrónico):a001651. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Hengartner MO. La bioquímica de la apoptosis. *Naturaleza*. 2000; 407(6805):770-6. doi: 10.1038/35037710. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Matesanz MC, Vila M, Feito MJ, Linares J, Goncalves G, Vallet-Regi M, et al. Los efectos de las nanoláminas de óxido de grafeno localizadas en filamentos de efecto F en las alteraciones del ciclo celular. *Biomateriales*. 2013; 34(5):1562-9 doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Yao Y, Costa M. Efectos genéticos y epigenéticos de las nanopartículas. *J Mol Genet Med*. 2013; 7 :86. [[Google Scholar](#)]
198. Stern ST, Adisheshaiah PP, Crist RM. La autofagia y la disfunción lisosomal como mecanismos emergentes de toxicidad por nanomateriales. *Parte Fibre Toxicol*. 2012; 9(1743-8977 (Electrónico):1. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Métodos en la investigación de la autofagia de mamíferos. *Cel*. 2010; 140(1097-4172 (Electrónica):313-26. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.028. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Patel AS, Lin L, Geyer A, Haspel JA, An CH, Cao J, et al. Autofagia en fibrosis pulmonar idiopática. *PLoS One*. 2012; 7(1932-6203 (Electronic):e41394. doi: 10.1371/journal.pone.0041394. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autofagia en inmunidad e inflamación. *Naturaleza*. 2011; 469(7330):323o35. doi: 10.1038/nature09782. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Kenzaoui BH, Bernasconi CC, Guney-Ayra S, Juillerat-Jeanneret L. Inducción del estrés oxidativo, la activación lisosómica y la autofagia por nanopartículas en células endoteliales humanas -derivadas por el cerebro. *Biochem J*. 2012; 441(1470-8728 (Electrónica)):813-21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Hussain S, Garantziotis S. Intercúrate entre vías apoptóticas y autofagia después de la exposición a nanopartículas de dióxido de cerio en monocitos humanos. *Autofagia*. 2013; 9(1554-8635 (Electronic):101-3. doi: 10.4161/auto.22266. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Sun T, Yan Y, Zhao Y, Guo F, Jiang C. Las nanopartículas de óxido de cobre inducen la muerte de células autofágicas en las células A5. *PLoS One*. 2012; 7(1932-6203 (Electronic):e43442. doi: 10.1371/journal.pone.0043442. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

205. Chen GY, Meng CL, Lin KC, Tuan HY, Yang HJ, Chen CL, et al. óxido de grafeno como chemosensitizer: Flujo autofágico divertido, importación nuclear mejorada, necrosis elevada y efectos antitumorales mejorados. *Biomateriales*. 2015; 40(40):12-22 doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.11.034. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Chen GY, Chen CL, Tuan HY, Yuan PX, Li KC, Yang HJ, et al. El óxido de grafeno desencadena receptores similares a las respuestas in vitro/autofagia de peonadas e inhibe el crecimiento tumoral in vivo. *Adv Healthc Mater*. 2014; 3((9):1486-95. doi: 10.1002/adhm.201300591. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Wan B, Wang ZX, Lv QY, Dong PX, Zhao LX, Yang Y, et al. Los nanotubos de carbono de una sola pared y los óxidos de grafeno inducen acumulación autofagocítica y deterioro lisosomal en macrófagos peritoneales de murino cultivados principalmente. *Toxicol Lett*. 2013; 221(1879-3169 (Electrónica)):118-27. doi: 10.1016/j.toxlet.2013.06.208. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Markovic ZM, Ristic BZ, Arsikin KM, Klisic DG, Harhaji-Trajkovic LM, Todorovic-Markovic BM, et al. Grafeno punto cuántico como agentes fotodinámicos que inducen a la autofagia. *Biomateriales*. 2012; 33(29):7084-92. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.06.060. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Sanjuan MA, Dillon CP, Tait SW, Moshiah S, Dorsey F, Connell S, et al. La señalización de receptores similares a los peajes en macrófagos vincula la vía de la autofagia a la fagocytosis. *Naturaleza*. 2007; 450(7173):1253-7 doi: 10.1038/natura06421. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Sasidharan A, Swaroop S, Chandran P, Nair S, Koyakutty M. Perspicacia mecanicista celular y molecular sobre el potencial dañino del ADN de la grafeno de pocas capas en células endoteliales primarias humanas. *Nanomado*. 2016; 12(1549-9642 (Electronic)):1347-55. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Yang H, Rivera Z, Jube S, Nasu M, Bertino P, Goparaju C, et al. La necrosis programada inducida por el asbesto en las células mesoteliales humanas causa liberación de proteínas de alta movilidad de la caja 1 y inflamación resultante. *Proc Natl Acad S S A*. 2010; 107(1091-6490 (Electronic)):12611-6. doi: 10.1073/pnas.1006542107. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Raucci A, Palumbo R, Bianchi ME. HMGB1: una señal de necrosis. *Autoinmunidad*. 2007; 40(4(4):285-9. doi: 10.1080/0891693030701356978. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Smith ZD, Meissner A. metilación del ADN: funciones en el desarrollo de los mamíferos. *Nat Rev Genet*. 2013; 14(3):204-20. doi: 10.1038/nrg3354. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Fabian MR, Sonenberg N. La mecánica del gen mediado por miRNA silenciando: una mirada bajo la capucha de miRISC. *Nat Struct Mol Biol*. 2012; 19(6):586-93. doi: 10.1038/nsmb.2296. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Nishikura K. Funciones y regulación de la edición de ARN por ADAR deaminasas. *Annu Rev Biochem*. 2010; 79(79):321-49. doi: 10.1146/anurev-biochem-060208-105251. [[PMC libre article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Dubey P, Matai I, Kumar SU, Sachdev A, Bhushan B, Gopinath P. Perturbación del sistema mecanicista celular por toxicidad de las nanopartículas de plata: Potenciales citotóxicos, genotóxicos y epigenéticos. *Adv Colloid Interf Sci*. 2015; 221 :4-21. doi: 10.1016/j.cis.2015.02.007. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Collins AR, Ferguson LR. Reparación de ADN como biomarcador. *Mutat Res*. 2012; 736(1-2o 2):2-4. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2012.03.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Zhao Y, Wu Q, Wang D. Un mecanismo de protección codificada de señal epigenética se activa por óxido de grafeno para inhibir su toxicidad reproductiva inducida en *Caenorhabditis elegans*. *Biomateriales*. 2016; 79(1878-5905 (Electrónico)):15-24. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.11.052. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Liu C, Yu W, Chen Z, Zhang J, Zhang N. Eficiencia de transfección génica mejorada en células endoteliales vasculares positivas de CD13 con nanopartículas de poliláctico dirigida (ácido láctico)-poli(etilenglicol) a través de endocytosis mediada por cuevas. *J Contr Rel*. 2011;

- 151(1873-4995 (Electrónico)):162-75. doi: 10.1016/j.jconrel.2011.02.027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Ema M, Aoyama H, Arima A, Asano Y, Chihara K, Endoh K, et al. Datos históricos de control sobre los estudios prenatales de toxicidad para el desarrollo en conejos. *Congénomía Anom.* 2012; 52(3):155-61. doi: 10.1111/j.1741-4520.2012.00365.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Ema M, Endoh K, Fukushima R, Fujii S, Hara H, Hirata-Koizumi M, et al. Datos de control histórico sobre estudios de toxicidad para el desarrollo en roedores. *Congénomía Anom.* 2014; 54(3):150-61. doi: 10.1111/cga.12050. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Bitounis D, Ali-Boucetta H, Hong BH, Min DH, Kostarelos K. Perspectivas y desafíos del grafeno en aplicaciones biomédicas. *Adv Mater.* 2013; 25(16):2258-68. doi: 10.1002/adma.201203700. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Van Goethem F, Lison D, Kirsch-Volders M. Evaluación comparativa de la prueba de micronúcleo in vitro y el ensayo de electroforesis de gel de células únicas alcalinas para la detección de agentes dañinos de ADN: efectos genotóxicos de polvo de cobalto, carburo de tungsteno y carburo de tungsteno cobalto-tungsten. *Mutat Res.* 1997; 392(10 2):31-43. doi: 10.1016/S0165-1218(97)00043-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
224. Natarajan V, Wilson CL, Hayward SL, Kidambi S. Las nanopartículas de dióxido de titanio desencadenan la pérdida de la función y perturbación de la dinámica mitocondrial en los hepatocitos primarios. *PLoS One.* 2015; 10(1932-6203 (Electronic)):e0134541. doi: 10.1371/journal.pone.0134541. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Hong F, Zhao X, Chen M, Zhou Y, Ze Y, Wang L, et al. Apoptosis inducida por nanopartículas de los ratones de los ratones cultivados de TiO<sub>2</sub>. *J Biochem Mater Res A.* 2016; 104(1552-4965 (Electrónico)):124-35. doi: 10.1002/jbm.a.35548. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
226. Yang NOs, Lan MY, Lee SW, Chang JK, Huang HH. Respuesta de células epiteliales nasales humanas primarias a la superficie de titanio con una estructura de nanored en aplicaciones de implantes nasales. *Nanoscale Res Lett.* 2015; 10(1931-7573 (Imprán)):1-10. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Wang J, Deng X, Zhang F, Chen D, Ding W. ZnO desencadena el estrés oxidativo inducido por nanopartículas activa la apoptosis al activar la vía de señalización JNK en los astrocitos primarios cultivados. *Nanoscale Res Lett.* 2014; 9(1931-7573 (Imprán)):1-12. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Osmond-McLeod MJ, Osmond RI, Oytam Y, McCall MJ, Feltis B, Mackay-Sim A, et al. Los rectos superficiales de las nanopartículas ZnO mitigan diferencialmente una serie de respuestas transcripciones, proteicas y de señalización en las células olfativas humanas primarias. *Parte Fibre Toxicol.* 2013; 10(1743-8977 (Electronic)):1. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
229. Meng S, Peng R. Crecimiento y seguimiento de las células neurales corticales primarias en la película de nanosábanas de grafeno no funcionalizada. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2016; 14(2280-8000 (Electrónico)):e26-34. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Kwon JT, Seo GB, Jo, Lee M, Kim HM, Shim I, et al. Las nanopartículas de aluminio inducen la activación de ERK y p38MAPK en el cerebro de la rata. *Toxicol Res.* 2013; 29(1976-8257 (Impreso)):181-5. doi: 10.5487/TR.2013.29.3.181. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Radcliffe PM, Olabisi AO, Wagner DJ, Leavens T, Wong BA, Struve MF, et al. La inhalación aguda de tungstato de sodio se asocia con un transporte olfativo mínimo de tungsteno (188W) al cerebro de la rata. *Neurotoxicología.* 2009; 30(1872-9711 (Electronic)):445-50. doi: 10.1016/j.neuro.2009.02.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Zhang H, Li ZF, Snyder A, Xie J, Stanciu LA. óxido de grafeno funcionalizado para la fabricación de biosensores para oxon. *Anal Chim Acta.* 2014; 827 :86-94. doi: 10.1016/j.aca.2014.04.014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
233. Schriver M, Regan W, Gannett WJ, Zaniewski AM, Crommie MF, Zettl A. El grafeno como barrera de oxidación metálica a largo plazo: peor que nada. *ACS Nano.* 2013; 7(1936-086X (Electronic)):5763-8 doi: 10.1021/nm4014356. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

234. Soldano C, Mahmood A, Dujardin E. Producción, propiedades y potencial de grafeno. *Carbono*. 2010; 48(8):2127-50. doi: 10.1016/j.carbon.2010.01.058. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Han SG, Kim JK, Shin JH, Hwang JH, Lee JS, Kim TG, et al. Respuestas pulmonares de ratas Sprague-Dawley en una sola exposición a la exposición de óxido de grafeno Nanomateriales. *Biomed Res Int*. 2015; 2015 :376756. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Pan WY, Huang CC, Lin TT, Hu HY, Lin WC, Li MJ, et al. Efectos antibacterianos sinérgicos del calor localizado y el estrés oxidativo causado por radicales hidroxilos mediados por nanocompositas basada en grafeno/oxidado de óxido de hierro. *Nanomedicina*. 2016; 12(2):431-8. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
237. Yang K, Gong H, Shi X, Wan J, Zhang Y, Liu Z. La biodistribución in vivo y toxicología del óxido de nanografeno funcionalizado en ratones después de la administración oral e intraperitoneal. *Biomateriales*. 2013; 34(11):2787-95. doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.01.001. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Jaworski S, Sawosz E, Kutwin M, Wierzbicki M, Hinzmann M, Grodzik M, et al. Efectos in vitro e in vivo del óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido sobre el glioblastoma. *Int J Nanomedicine*. 2015; 10 :1585-96. doi: 10.2217/nm.15.20. [[PMC libre artículo](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
239. Akhavan O, Ghaderi E, Emamy H, Akhavan F. Genotoxicidad de nanocintas de grafeno en células madre mesenquimales humanas. *Carbono*. 2013; 54(2):419-31. doi: 10.1016/j.carbon.2012.11.058. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
240. Chatterjee N, Yang J, Choi J. Efectos genotóxicos y epigenotóxicos diferenciales de los nanomateriales familiares de grafeno (GFN) en las células epiteliales bronquiales humanas. *Mut Res Gen Tox Environ Mutagenesis*. 2016; 798-799 :1-10. doi: 10.1016/j.mrgentox.2016.01.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]