

Dispositivos de GRAFENO para detección de cáncer

Omar I. Nava Galindo
Hugo A. León Bonilla
Agustín L. Herrera May

El cáncer es un problema de salud pública que produjo 8.8 millones de muertes en el 2015 (Organización Mundial de la Salud, 2017). El cáncer es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolado de células que pueden localizarse en diferentes partes del cuerpo humano, generando tumores malignos. Estos tumores pueden invadir el tejido circundante y provocar metástasis en puntos distantes al tumor dentro del cuerpo humano. La detección de cáncer en su etapa inicial es uno de los grandes desafíos de la investigación científica en medicina; sin embargo, los métodos empleados hasta ahora han resultado poco eficientes y de alto costo económico.

Actualmente existen métodos de detección de cáncer basados en la obtención de imágenes del cuerpo humano. Estas imágenes pueden obtenerse por radiografía tradicional, resonancia magnética (RM), tomografía y ultrasonido. Sin embargo, estos métodos convencionales son costosos y de difícil acceso para pacientes de escasos recursos económicos y que no cuentan con asistencia médica brindada por el Estado. Además, estos métodos no aseguran el diagnóstico del cáncer en su etapa inicial.

Un nuevo método de detección de cáncer está basado en la concentración de células tumorales circulantes

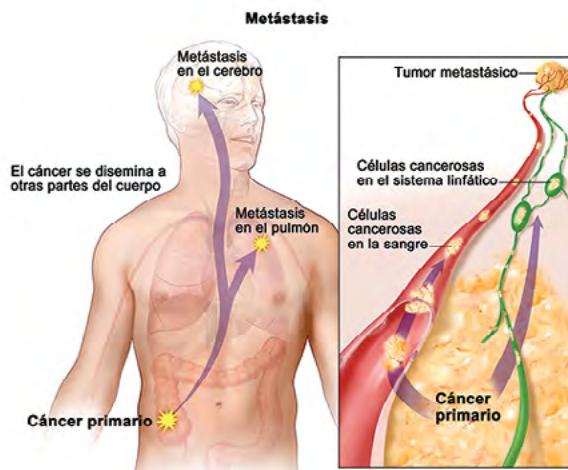


Figura 1. Esquema del proceso de metástasis en el cuerpo humano. Imagen tomada de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>.

(CTCs) en muestras de sangre (Wang y cols., 2018). Estas células cancerosas se desprenden de tumores y se transportan a la sangre a través de los vasos linfáticos (Autebert y cols., 2012; Ferreira y cols., 2016). Posteriormente se propagan a distintas partes del cuerpo para formar tumores múltiples (ver Figura 1). No obstante, se necesitan más investigaciones referentes a las propiedades y comportamiento de dichas células cancerosas. Por lo tanto, primero son necesarias técnicas de separación de CTCs en muestras de sangre. Normalmente, estas células se encuentran en baja concentración (en el orden de 1 a 100 células por millilitro de sangre). Además, las CTCs tienen diferente rigidez mecánica en comparación con los glóbulos rojos y blancos sanos. Un parámetro característico de las CTCs es su tamaño, el cual es comúnmente mayor al de las células sanas.

GRAFENO

En 2010, Andre Geim y Konstantin Novoselov, de la Universidad de Manchester, obtuvieron el Premio Nobel de Física por sus trabajos científicos sobre el grafeno. Estos científicos consiguieron el grafeno usando un método sencillo conocido como exfoliación o método de cinta adhesiva. El

procedimiento consiste en colocar una muestra de grafito entre dos pedazos de cinta adhesiva que son sometidos a un proceso de separación continua hasta obtener una única capa delgada de átomos de carbono llamada grafeno. Los átomos de carbono están unidos por medio de enlaces covalentes y están dispuestos en forma de red plana (ver Figura 2). El grafeno tiene propiedades mecánicas, térmicas, ópticas y eléctricas únicas que lo convierten en un material muy atractivo para futuras aplicaciones en campos como la medicina, la electrónica flexible, la generación y almacenamiento de energía, la fotónica y la industria militar (Hyunmin y Jong-Hyun, 2017). El grafeno es 100 veces más fuerte respecto al mejor acero, es hasta cinco veces más ligero que el aluminio y tiene una resistividad eléctrica tan baja como la del cobre, permitiéndole una transferencia rápida de electrones.

SEPARACIÓN DE CÉLULAS CANCEROSAS

La separación de CTCs a partir de una muestra de sangre de pacientes con cáncer puede realizarse mediante plataformas microfluídicas. Algunas de estas plataformas microfluídicas utilizan microcanales con bifurcaciones por donde circulan las células de una muestra de sangre, y mediante la emisión de ondas acústicas las CTCs son separadas de las células sanas (glóbulos blancos o rojos). El mayor tamaño de las CTCs respecto a las células sanas provoca que las fuerzas de radiación

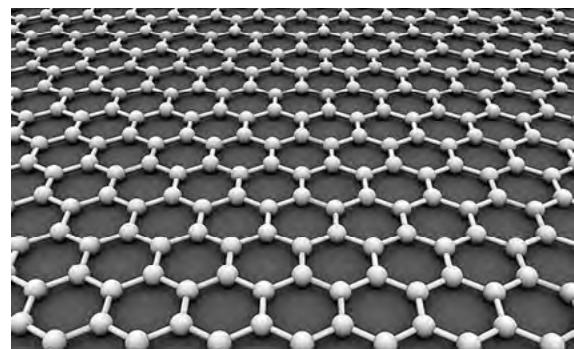


Figura 2. Representación de la estructura de grafeno. Imagen tomada de: <http://www.businessinsider.com/theres-a-new-miracle-material-thats-flexible-while-also-as-hard-as-a-diamond-2013-6>.

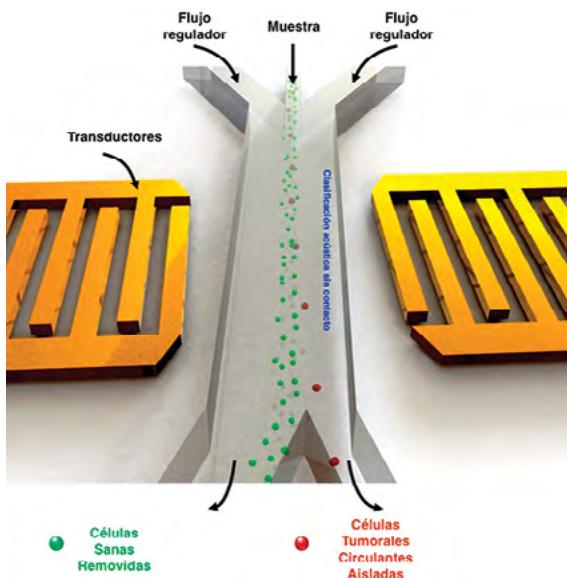


Figura 3. Representación esquemática de un dispositivo microfluídico que usa ondas acústicas para separar CTCs y glóbulos blancos de una muestra de sangre de un paciente con cáncer. Imagen tomada de: <https://www.darkdaily.com/sound-wave-acoustic-tweezers-locate-and-isolate-circulating-tumor-cells-in-liquid-biopsies-could-lead-to-less-invasive-cancer-diagnostics-and-treatments-108>.

acústica y de arrastre sean diferentes entre estos diversos tipos de célula, lo que da como resultado que las CTCs circulen por un microcanal diferente a aquellos por donde circulan las células sanas. Este método preserva la integridad y la funcionalidad de las células usando materiales biocompatibles. Li y colaboradores (2015) desarrollaron un dispositivo microfluídico para aislar CTCs con ondas acústicas (ver Figura 3). Estos investigadores emplearon muestras sanguíneas de pacientes con cáncer de mama y lograron aislar las CTCs de los glóbulos blancos de la sangre. Su dispositivo es biocompatible y tiene un diseño simple que brinda una alternativa para la detección, diagnóstico y tratamiento de cáncer.

DISPOSITIVO DE GRAFENO

Actualmente se han incrementado las investigaciones referentes a dispositivos basados en grafeno para la detección del cáncer mediante el monitoreo de marcadores tumorales. La mayoría de estos marcadores son proteínas producidas por las células cancerosas y pueden encontrarse en la sangre y la orina. Algunos marcadores tumorales

están asociados con un solo tipo de cáncer; en tanto que otros se relacionan con dos o más. Por ejemplo, Zhang y colaboradores (2012) desarrollaron un dispositivo con una estructura de grafeno suspendida sobre un sustrato de silicio (ver Figura 4C). Este dispositivo detecta marcadores tumorales mediante la variación de la conductancia eléctrica (propiedad eléctrica inversa a la resistencia eléctrica) del grafeno. Estos científicos probaron su dispositivo supervisando los cambios en la conductancia del grafeno relacionados con la concentración del antígeno prostático específico (PSA), proteína que puede ser generada por células malignas de la glándula prostática. El dispositivo de grafeno de Zhang y colaboradores (2012) podría también emplearse para la detección de cáncer mediante la determinación de CTCs extraídas de una muestra de sangre de pacientes con esta enfermedad. Es posible separar las células cancerosas mediante plataformas o dispositivos microfluídicos; una vez separadas, estas células podrían depositarse en dispositivos con estructuras suspendidas de grafeno. Así, la concentración de células cancerosas se podría monitorear en función de los cambios en la conductancia eléctrica del grafeno. Estos dispositivos permitirían la detección del cáncer en su etapa inicial usando únicamente muestras sanguíneas (ver Figura 4). Además, dispositivos como el que acabamos de reseñar podrían emplearse para el diagnóstico oportuno del cáncer y como método de control de la efectividad de su tratamiento.

CONCLUSIONES

Los avances tecnológicos obtenidos con la micro y nanotecnología han permitido el desarrollo de dispositivos de grafeno y microfluídicos para aplicaciones en el sector médico. Estos dispositivos podrían ayudar en la detección y diagnóstico del cáncer usando solo muestras de sangre de los pacientes en las que detectarían la disminución o el incremento de la cantidad de células cancerosas,

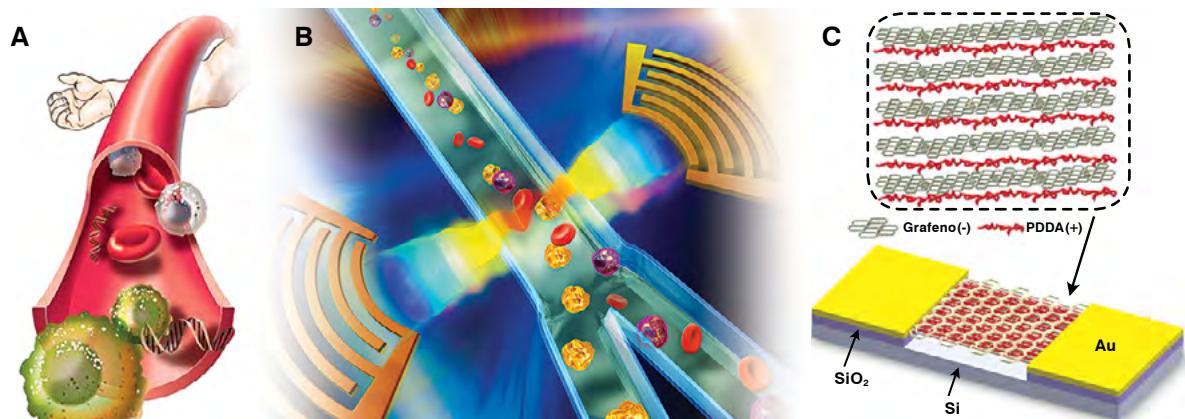


Figura 4. Esquema de una propuesta de un proceso para la detección de células tumorales circulantes (CTCs) usando dispositivos microfluídicos y de grafeno. A) CTCs en un paciente con cáncer. Imagen tomada de: <http://stm.sciencemag.org/content/5/207/207ps14>. B) Separación de CTCs usando un dispositivo microfluídico basado en ondas acústicas. Imagen tomada de: <http://news.psu.edu/story/371190/2015/09/22/research/fast-cell-sorter-shrinks-cell-phone-size>. C) Esquema de un dispositivo con una estructura suspendida con cinco capas de grafeno/ PDDA (polícloruro de dialidimetilamonio). Imagen tomada de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956566311006671#fig0005>.

lo cual puede impactar en el estudio de la efectividad de los tratamientos médicos contra el cáncer. Sin embargo, se presentan muchos desafíos en la fabricación y procesamiento de la señal de los dispositivos de grafeno y microfluídicos. Además, se requiere de más investigaciones acerca del funcionamiento de estos dispositivos bajo diferentes condiciones ambientales. En un futuro, con el grafeno se podrían diseñar dispositivos portátiles, económicos y de respuesta rápida para la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

R E F E R E N C I A S

- Autebert J, Coudert B, Bidard FC, Pierga JY, Descroix S, Malaquin L, Viovy JL (2012). Microfluidic: an innovative tool for efficient cell sorting. *Methods* 57: 297-307.
- Bidard FC, Weigelt B and Reis-Filho JS (2013). Going with the Flow: From Circulating Tumor Cells to DNA. *Science Translational Medicine* 5:1-14.
- De Quetteville H (2013). New 'miracle material' is flexible while also as hard as a diamond. Recuperado de: <http://www.businessinsider.com/theres-a-new-miracle-material-thats-flexible-while-also-as-hard-as-a-diamond-2013-6>.
- Ferreira MM, Ramani VC, Jeffrey SS (2016). Circulating tumor cell technologies. *Molecular Oncology* 10:374-394.
- Hyunmin K y Jong-Hyun A (2017) Graphene for flexible and wearable device applications. *Carbon* 120:244-257.
- Instituto Nacional del Cáncer (2016). Cáncer Metastático. Recuperado de: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>.
- Jude (2016). Sound wave acoustic tweezers locate and isolate circulating tumor cells in liquid biopsies; could lead to less invasive cancer diagnostics and treatments. Recuperado de: <https://www.darkdaily.com/sound-wave-acoustic-tweezers-locate-and-isolate-circulating-tumor-cells-in-liquid-biopsies-could-lead-to-less-invasive-cancer-diagnostics-and-treatments-108>.
- Li P, Mao Z, Peng Z, Zhou L, Chen Y, Huang PH, Truica CI, Drabick JJ, El-Deiry WS, Dao M, Suresh S and Huang TJ (2015). Acoustic separation of circulating tumor cells. *PNAS* 112:4970-4975.
- Mills W (2015). A fast cell sorter shrinks to cell phone size. Penn State News. Recuperado de: <http://news.psu.edu/story/371190/2015/09/22/research/fast-cell-sorter-shrinks-cell-phone-size>.
- Organización Mundial de la Salud (2017). Cáncer. Recuperado de: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>.
- Wang K, Zhou W, Lin Z, Cai F, Li F, Wu J, Meng L, Niu L, Zheng H (2018). Sorting of tumor cells in a microfluidic device by multi-stage Surface acoustic waves. *Sensors and Actuators B* 258:1174-1183.
- Zhang B, Li Q y Cui T (2012). Ultra-sensitive suspended graphene nanocomposite cancer sensor with strong suppression of electrical noise. *Biosensors and Bioelectronics* 31(1):105-109

Omar I. Nava Galindo

Facultad de Ingeniería, Universidad Veracruzana
iem.nava@gmail.com

Hugo A. León Bonilla

Instituto Tecnológico Superior de Xalapa
hugo.leon@itsx.edu.mx

Agustín L. Herrera May

Centro de Investigación en Micro y Nanotecnología, Universidad Veracruzana,
leherrera@uv.mx