

dx.doi.org/10.17488/RMIB.45.2.8

E-LOCATION ID: 1427

Electroquímica en Medicina: Grafeno y Electroestimulación Celular Electrochemistry in Medicine: Graphene and Celular Electrostimulation

Griselda Patricia Villareal Valdiviezo¹ , Elia Martha Múzquiz Ramos¹  , Marisol Gallardo Heredia¹ , Jorge Carlos Ríos Hurtado¹ 

¹Universidad Autónoma de Coahuila, Coahuila - México

RESUMEN

El uso de la electroestimulación celular en medicina ha sido un área de interés creciente, y el grafeno ha emergido como un material prometedor en este campo. Este artículo explora cómo la electroestimulación celular puede influir en procesos biológicos clave y cómo el grafeno, con sus propiedades únicas, puede potenciar esta técnica. Se investigaron los aspectos electroquímicos de la interacción grafeno-célula y su impacto en la regulación de la actividad celular. Además, se examinaron diversas aplicaciones del grafeno en la electroestimulación celular, desde la ingeniería de tejidos hasta el tratamiento de enfermedades. Este artículo ofrece una visión integral de cómo la combinación de electroquímica y grafeno está transformando el campo de la medicina regenerativa.

PALABRAS CLAVE: electroestimulación, electroquímica, grafeno

ABSTRACT

The use of cellular electrostimulation in medicine has been an increasingly growing area of interest, and graphene has emerged as a promising material in this field. This article explores how cellular electrostimulation can influence key biological processes and how graphene, with its unique properties, can enhance this technique. The electrochemical aspects of the graphene-cell interaction and its impact on cellular activity regulation were investigated. Additionally, various applications of graphene in cellular electrostimulation, from tissue engineering to disease treatment were examined. This article provides a comprehensive insight into how the combination of electrochemistry and graphene is transforming the field of regenerative medicine.

KEYWORDS: electrostimulation, electrochemistry, graphene

Autor de correspondencia

DESTINATARIO: Elia Martha Múzquiz Ramos

INSTITUCIÓN: Universidad Autónoma de Coahuila

DOMICILIO: Blvd. Venustiano Carranza y José Cárdenas
Valdés, Saltillo, Coahuila. México. CP 25280

CORREO ELECTRÓNICO: emuzquiz@uadec.edu.mx

Recibido:

11 Abril 2024

Aceptado:

15 Junio 2024

INTRODUCCIÓN

La electroestimulación celular ha surgido como una técnica destacada en el campo de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos, ofreciendo soluciones para el tratamiento de enfermedades y lesiones crónicas que anteriormente tenían opciones de tratamiento limitadas. Este método aprovecha la capacidad intrínseca de las células para responder a estímulos eléctricos y modula su comportamiento y función en el entorno biológico^{[1][2]}.

La electroestimulación celular implica la aplicación de corrientes eléctricas controladas a las células o tejidos, con el objetivo de influir en su comportamiento y promover la regeneración de tejidos dañados o la reparación de lesiones. Este proceso puede tener efectos diversos y beneficiosos, como la mejora de la proliferación celular, la diferenciación celular hacia linajes específicos, la migración celular dirigida y la síntesis de matriz extracelular^{[1][3][4]}.

Esta estimulación destaca por su capacidad para promover la regeneración de tejidos complejos, como el hueso, el cartílago y el tejido nervioso, que normalmente tienen una capacidad limitada para recuperarse después de lesiones o enfermedades^{[5][6]}. Al aplicar corrientes eléctricas específicas a las células y tejidos, es posible desencadenar respuestas biológicas específicas que conducen a la formación de nuevo tejido funcional y la restauración de la función normal del órgano o sistema afectado^{[7][8]}.

Los materiales conductores son un elemento importante de esta técnica, ya que estos permiten la transmisión eficiente de electricidad hacia las células y tejidos. Estos materiales, como los polímeros conductores, los metales nobles o los materiales base carbono, actúan como electrodos para llevar la electricidad al entorno celular. En este contexto, el grafeno está ganando interés debido a sus propiedades de alta conductividad y biocompatibilidad.

El grafeno es una forma de carbono puro dispuesto en una sola capa de átomos, colocados en una estructura hexagonal bidimensional, como se muestra en la Figura 1. Es conocido por su excelente conductividad eléctrica la cual lo hace ideal para aplicaciones en dispositivos electrónicos y bioelectrónicos, así como en electroquímica y electroestimulación celular. Además, el grafeno tiene una superficie grande en relación con su volumen, lo que le confiere una gran área superficial. Esto es beneficioso para la adsorción de moléculas y la interacción con células en aplicaciones biomédicas. También, el grafeno es muy resistente y flexible, lo que lo hace adecuado para aplicaciones en dispositivos implantables que requieren materiales duraderos y de baja densidad^{[4][9]}.

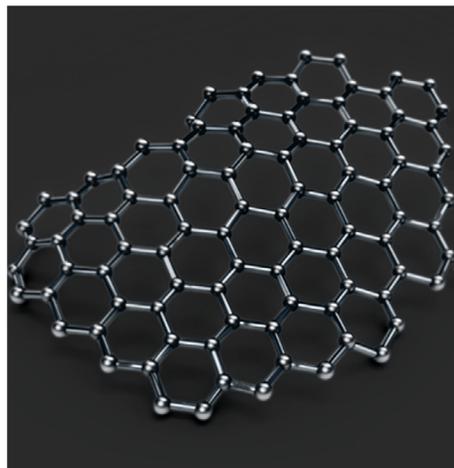


FIGURA 1. Lámina de grafeno simulada.

El óxido de grafeno (OG) es un derivado del grafeno que se produce mediante oxidación controlada. Este proceso introduce grupos funcionales en la estructura del grafeno, como grupos hidroxilo y epóxido. Estos grupos funcionales hacen que el OG sea más soluble en agua y más compatible con sistemas biológicos que el grafeno puro, lo que lo hace útil en aplicaciones biológicas y biomédicas. También conserva algunas propiedades del grafeno, como su alta área superficial y estructura bidimensional, pero puede exhibir propiedades adicionales debido a los grupos funcionales^[7].

Existen diferentes métodos de obtención para el grafeno y el óxido de grafeno. Algunos de los más comunes para la obtención de grafeno incluyen la exfoliación mecánica, la deposición química de vapor (CVD por sus siglas en inglés) y la reducción química de óxido de grafeno. La exfoliación mecánica es un método simple que produce grafeno de alta calidad, aunque es laborioso y de baja escalabilidad. La CVD permite la producción a gran escala con control preciso sobre la calidad, pero requiere equipos especializados y puede ser costoso. La reducción química de óxido de grafeno es versátil y rentable, pero la calidad del grafeno puede variar según las condiciones de reducción^{[10][11][12][13]}.

En cuanto al óxido de grafeno, el método de Hummers es ampliamente utilizado debido a su simplicidad y alta eficiencia en la oxidación del grafito. Sin embargo, utiliza reactivos peligrosos y produce subproductos tóxicos. Los métodos de oxidación química alternativos ofrecen más versatilidad y control, pero pueden requerir condiciones específicas y pueden ser menos eficientes. Por otro lado, los métodos electroquímicos son más respetuosos con el medio ambiente, pero pueden necesitar equipos especializados y tener una eficiencia ligeramente menor^{[11][14]}.

En el campo de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos, el grafeno y el OG encuentra diversas aplicaciones debido a sus propiedades y su capacidad para interactuar con sistemas biológicos. Algunos ejemplos de estas aplicaciones son la fabricación de andamios que pueden promover el crecimiento celular y la diferenciación, dispositivos de liberación de fármacos y biosensores, entre otros^{[15][16][17]}.

La aplicación del grafeno en la electroestimulación celular se ha convertido en un campo de investigación prometedor en la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. Este material de carbono tiene características particulares que lo hacen adecuado para mejorar las terapias de regeneración tisular. Gracias a su excelente conductividad eléctrica y su capacidad para transmitir señales eléctricas a las células, el grafeno proporciona un entorno favorable para la electroestimulación celular^{[7][9]}. En términos de capacidad de carga eléctrica, el grafeno puede manejar densidades de corriente extremadamente altas, llegando hasta $106 \Omega^{-1} \cdot \text{m}^{-1}$, lo cual es significativamente superior a los metales tradicionales como el cobre y la plata^[18]. El grafeno ha demostrado capacidades específicas de almacenamiento de carga del orden de 200-300 F/g cuando se utiliza en supercondensadores, lo que varía dependiendo de las condiciones experimentales y la forma específica del grafeno utilizado. También presenta una alta resistencia al daño por electro-migración, haciéndolo ideal para aplicaciones que requieren alta durabilidad bajo condiciones de alta corriente^{[10][14][19]}.

El comportamiento del grafeno como conductor eléctrico se basa en su estructura cristalina altamente ordenada, que permite un transporte eficiente de electrones a través de la red de carbono. Cuando se aplica un potencial eléctrico al grafeno, los electrones pueden moverse con facilidad a lo largo de su superficie, gene-

rando una corriente eléctrica que puede influir en el comportamiento de las células adyacentes^[12].

Además, el grafeno también exhibe propiedades electroquímicas interesantes. Por ejemplo, su estructura de capa única confiere una gran área superficial y una alta densidad de estados electrónicos, lo que facilita la interacción con especies químicas en su entorno. Esta capacidad para adsorber y desorber moléculas orgánicas e inorgánicas le otorga al grafeno un potencial único para influir en procesos electroquímicos celulares^[20].

El grafeno actúa como un sustrato conductor que puede transmitir eficientemente los pulsos eléctricos a las células circundantes. Este proceso electroquímico puede desencadenar una serie de respuestas celulares, incluida la migración, proliferación y diferenciación celular, que son fundamentales para la regeneración tisular^[8].

En este artículo, exploraremos en detalle el desempeño de la electroquímica en la electroestimulación celular y cómo el uso de materiales avanzados, como el grafeno, está impulsando aún más el campo hacia nuevas fronteras de investigación y aplicación clínica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión de la literatura científica para recopilar información relevante sobre el uso del grafeno y el óxido de grafeno en la electroestimulación celular y sus aplicaciones. Se consultaron bases de datos como ScienceDirect, American Chemical Society, SpringerLink y Google Scholar utilizando una combinación de palabras clave que incluyeron '*cellular electrostimulation*', '*graphene*', '*graphene oxide*', '*carbon nanomaterials*', '*tissue engineering*', '*neural stimulation*', '*deep brain stimulation*' y '*electrochemistry*'. Los artículos seleccionados para esta revisión fueron publicados a partir del año 2019, excluyendo libros de texto y artículos utilizados para sustentar fundamentos y definiciones. Se examinó el título, resumen, resultados y conclusiones de las publicaciones y se seleccionaron de acuerdo al siguiente criterio: 1) La investigación debe abordar el uso del grafeno y/o el óxido de grafeno en la electroestimulación celular; 2) Los estudios deben presentar avances significativos en el desarrollo o aplicación de materiales conductores en electroestimulación celular; 3) Se requiere que los artículos incluyan información relevante sobre los aspectos electroquímicos de la interacción electrodo-célula y sus efectos en la actividad celular. Estos artículos seleccionados proporcionaron evidencia directa para respaldar los conceptos fundamentales relacionados con la electroestimulación celular y el uso del grafeno en aplicaciones biomédicas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La electroestimulación celular es una técnica que implica la aplicación de corrientes eléctricas para modular la actividad celular y promover procesos regenerativos en tejidos y órganos. Este proceso induce cambios en las células al alterar su potencial de membrana y activar canales iónicos y otras proteínas sensibles al voltaje, lo que puede llevar a la permeabilización de la membrana celular y al flujo de diferentes iones a través de ella. Estos cambios iónicos resultan en la estimulación de diversos procesos celulares, como la activación de genes, la producción y liberación de factores de crecimiento y transcripción, así como la interacción entre células y la adhesión celular^{[1][2]}. En este contexto, los aspectos electroquímicos desempeñan un papel crucial

en la comprensión y optimización de la respuesta celular a los estímulos eléctricos.

La interfaz entre el electrodo y la célula es un punto crítico en la transmisión de señales eléctricas y la respuesta celular. En esta interfaz, se producen reacciones electroquímicas que pueden afectar la viabilidad y la funcionalidad celular. La elección del material del electrodo y su composición superficial es muy importante en la estabilidad electroquímica y la compatibilidad celular. Durante la aplicación de corrientes eléctricas, se produce la transferencia de cargas entre el electrodo y el electrolito celular. Esta transferencia de cargas puede generar especies electroactivas, como radicales libres y productos de oxidación, que pueden influir en la fisiología celular y desencadenar respuestas biológicas específicas. La electroestimulación celular conlleva cambios en el potencial de membrana y la permeabilidad iónica de las células, lo que afecta la dinámica de iones como el calcio, el sodio y el potasio. Estos cambios iónicos son mediados por canales iónicos y transportadores de membrana, los cuales son muy importantes en la excitabilidad celular y la transducción de señales. La aplicación de campos eléctricos intensos puede inducir la formación de poros en la membrana celular, un fenómeno conocido como electroporación. Esta alteración temporal de la permeabilidad de la membrana celular permite la entrada de moléculas y biomarcadores extracelulares, lo que puede ser aprovechado en aplicaciones de entrega de fármacos y terapia génica^{[5][21][22]}.

Aplicaciones clínicas del grafeno en electroestimulación celular

Las aplicaciones clínicas de la electroestimulación celular con grafeno son variadas y abarcan una amplia gama de áreas médicas. El grafeno se emplea como parte de materiales compuestos o recubrimientos junto con otros materiales, como polímeros, metales o cerámicos, para mejorar sus propiedades mecánicas, eléctricas o biocompatibles. La combinación del grafeno con otros materiales puede ofrecer beneficios adicionales, como mayor resistencia o durabilidad, lo que lo hace más adecuado para su uso en dispositivos biomédicos^[23]. Estas aplicaciones están respaldadas por una creciente cantidad de investigaciones que demuestran la eficacia y seguridad de esta técnica en diferentes contextos clínicos.

En el campo de la rehabilitación musculoesquelética, la electroestimulación celular se utiliza para promover la regeneración de tejidos como el hueso y el cartilago, acelerar la recuperación de lesiones deportivas y mejorar la función muscular en pacientes con condiciones crónicas o lesiones traumáticas. Los dispositivos de electroestimulación celular, basados en grafeno, ofrecen una herramienta terapéutica de bajo riesgo para mejorar la calidad de vida de los pacientes con trastornos musculoesqueléticos^{[9][24][25]}.

Los andamios de grafeno proporcionan un soporte estructural para el crecimiento celular, permitiendo al mismo tiempo la transmisión de estímulos eléctricos para promover la diferenciación celular hacia el linaje osteogénico. Estudios han demostrado que el grafeno mejora la conductividad eléctrica del andamio, lo que resulta en una mejor respuesta celular y una mayor producción de matriz extracelular. En la Tabla 1 se presentan algunos de estos estudios.

Además, el grafeno puede ser utilizado en la estimulación eléctrica de células nerviosas para tratar lesiones de la médula espinal y los nervios periféricos. Los electrodos de grafeno implantables ofrecen una interfaz biocompatible para la estimulación eléctrica de las células nerviosas. La alta conductividad eléctrica del grafeno mejora la eficacia de estos electrodos y promueve la regeneración de las conexiones neuronales en el sistema nervioso central y periférico^{[31][32]}.

TABLA 1. Investigaciones sobre la aplicación del grafeno en electroestimulación celular en ingeniería de tejidos.

Autor	Trabajo realizado	Objetivo	Resultados obtenidos
(Wang <i>et al.</i> , 2019) ^[26]	Se evaluaron andamios de poli(ϵ -caprolactona) (PCL)/grafenos impresos en 3D	Para uso potencial en la mejora de proliferación celular.	Los resultados de pruebas <i>in vivo</i> con ratas mostraron que los andamios indujeron una respuesta inmunológica aceptable y promovieron la formación de nuevo tejido y la remodelación ósea cuando se aplicó estimulación eléctrica.
(Li <i>et al.</i> , 2020) ^[27]	Presentaron un dispositivo que utiliza un andamio de grafeno-celulosa para aplicar estimulación eléctrica.	Favorecer la diferenciación celular de células madre adiposas humanas.	Después de 28 días se encontró que la viabilidad celular es alta y que no hay signos visibles de degradación del andamio.
(Dong <i>et al.</i> , 2020) ^[28]	Probaron un andamio fibroso conductor a base de grafeno (GCFS) y estimulación eléctrica (ES).	Reparar lesiones en nervios periféricos.	La ES aceleró la migración de células madre mesenquimales y promovió la secreción de factores neurotróficos <i>in vitro</i> . Además, en estudios <i>in vivo</i> en ratas, se observó que la ES mejoró significativamente la regeneración del nervio ciático y la recuperación funcional.
(Zheng <i>et al.</i> , 2020) ^[29]	El estudio desarrolló un hidrogel compuesto por quitosano/oxietilcelulosa hidroxilada (CS/OHEC), liposomas de asiaticósido y óxido de grafeno reducido (rGO).	Mejorar la regeneración de nervios periféricos.	Se demostró que el hidrogel era no tóxico y promovía la adhesión y proliferación de células nerviosas <i>in vitro</i> . Además, la ES después de la adición de rGO favoreció la diferenciación y proliferación de células nerviosas.
(Kamalov <i>et al.</i> , 2022) ^[30]	Obtuvieron un composite eléctricamente conductor basado en poliimida termoplástica y grafeno, el cual fue utilizado como bioelectrodo.	Para la estimulación eléctrica de fibroblastos dérmicos humanos.	Se demostró que las películas compuestas tienen buena biocompatibilidad y no son tóxicas para las células de fibroblastos. Además, se observó que la ES preliminar aumenta la actividad proliferativa de las células.

En el ámbito de la neurología, existe una práctica llamada estimulación cerebral profunda (DBS, por sus siglas en inglés), la cual es un procedimiento neurológico en el que se implantan electrodos en áreas específicas del cerebro para modular la actividad neuronal. Estos electrodos están conectados a un dispositivo generador de impulsos, similar a un marcapasos, que se implanta bajo la piel en el pecho o el abdomen. Este dispositivo genera pulsos eléctricos suaves que estimulan las regiones cerebrales específicas, ayudando a controlar los síntomas de ciertos trastornos neurológicos^[33]. La electroestimulación celular se investiga como una estrategia terapéutica para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson^[34], el Alzheimer^[35], la distonía^[36] y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA)^{[33][37]}.

La DBS se ha convertido en una opción importante en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, especialmente en pacientes cuyos síntomas no responden adecuadamente a la medicación. En el Parkinson, los electrodos se suelen implantar en áreas del cerebro como el núcleo subtalámico (STN) o el globo pálido interno (GPI). La estimulación de estas áreas ayuda a reducir los síntomas motores, como temblores, rigidez y bradicinesia (lentitud de movimiento). La DBS no cura el Parkinson, pero puede mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes al reducir los síntomas y permitir una menor dependencia de la medicación^{[33][38][39][40]}.

El uso de DBS en el tratamiento del Alzheimer está en etapas más experimentales en comparación con su aplicación

en Parkinson. Investigaciones recientes han explorado la posibilidad de que la estimulación de ciertas áreas del cerebro, como el fornix, pueda mejorar la memoria y la función cognitiva en pacientes con Alzheimer. Aunque los resultados iniciales son prometedores, se necesita más investigación para establecer la eficacia y seguridad de DBS en el tratamiento del Alzheimer^[33]. El grafeno está siendo utilizado como material en electrodos neuronales debido a sus características. Su estructura delgada y flexible se adapta bien a las estructuras neuronales del cerebro sin dañarlas, mientras que su alta conductividad eléctrica permite la transmisión eficiente de señales eléctricas entre los electrodos y las neuronas, facilitando una estimulación precisa y controlada del tejido cerebral^[41]. Además, su biocompatibilidad garantiza que pueda integrarse de manera segura en el cerebro sin desencadenar reacciones adversas en los tejidos circundantes^[13] lo que convierte en un material idóneo para el desarrollo de dispositivos de estimulación cerebral profunda y terapias de neuromodulación^{[9][35][42][43]}. En la Tabla 2 se presentan algunas investigaciones realizadas en este ámbito.

TABLA 2. Investigaciones sobre la aplicación del grafeno en electroestimulación celular en ingeniería de tejidos.

Autor	Trabajo realizado	Objetivo	Resultados obtenidos
(Fu <i>et al.</i> , 2019) ^[9]	Se preparó una membrana compuesta conductora de poli(L-ácido láctico-coglicólico) (PLGA)/GO combinados con estimulación eléctrica (ES).	Para reparación de células madre neurales (NSCs).	Se obtuvo que la membrana tenía buena hidrofiliidad, resistencia mecánica y adsorción de proteínas. También promovió significativamente la proliferación de NSC y la diferenciación neuronal en la superficie del material, así como una elongación significativa de las neuritas.
(Lee <i>et al.</i> , 2019) ^[20]	Se construyeron composites híbridos de poli(3,4-etilendioxitiofeno):poli(estireno sulfonato) (PEDOT:PSS)/óxidos de grafeno (GO).	Como material para electrodos implantables.	Estos composites mostraron mejoras significativas en el desempeño electroquímico y la suavidad mecánica. Además, se observaron expresiones proteicas favorables en células neuronales.
(Dybowska-Sarapuk <i>et al.</i> , 2022) ^[44]	Crearon una tinta de nanopartículas de grafeno (GNPs). Luego, se utilizó corriente alterna sinusoidal para electroestimular las células.	Para aplicar recubrimientos de nanopartículas de grafeno (GNPs) en las células madre neuronales.	Se observó que una amplitud de voltaje de estimulación más baja (5V) tuvo el efecto más favorable en el recuento de células madre.
(Maughan <i>et al.</i> , 2022) ^[45]	Desarrollaron un material compuesto con un 60 % en peso de grafeno prístino (pG) y colágeno tipo I.	Para mejorar la estimulación eléctrica eficiente.	Demostraron que el material compuesto promueve el crecimiento robusto de neuronas y células gliales, mejora el crecimiento de neuritas y la viabilidad celular bajo estimulación eléctrica.
(Mendes <i>et al.</i> , 2023) ^[46]	Crearon hidrogeles combinación de gelatina metacrilatada (GelMA) y óxido de grafeno (GO).	Para ingeniería de tejido neural usando la línea celular de feocromocitoma de rata, PC12s.	Se observó que las células proliferaron más en presencia de corrientes eléctricas más altas, y la adición de grafeno al hidrogel mejoró la actividad celular.
(Viana <i>et al.</i> , 2024) ^[47]	Desarrollaron una película delgada de grafeno nanoporoso para su aplicación en la fabricación de interfaces neuronales flexibles.	Dicha película permite la creación de microelectrodos pequeños (diámetro de 25 µm)	Obtuvieron microelectrodos con características óptimas para la comunicación eléctrica con tejido neural, grabaciones cerebrales de alta fidelidad en roedores y estimulación neural eficaz con alta selectividad. Además, demostraron que estos dispositivos son biocompatibles con el tejido durante periodos de implantación prolongados.

Además de estas aplicaciones clínicas establecidas, existe un amplio potencial futuro para la electroestimulación celular en áreas emergentes de la medicina regenerativa y la terapia celular. La combinación de grafeno en dispositivos implantables y sistemas de administración de fármacos podría revolucionar el tratamiento de enfermedades crónicas y lesiones agudas al proporcionar terapias específicas y personalizadas que maximicen la eficacia terapéutica y minimicen los efectos adversos^{[48][49]}.

CONCLUSIONES

En conclusión, el presente estudio destaca el potencial innovador de la electroestimulación celular utilizando grafeno en una variedad de aplicaciones biomédicas, desde la regeneración tisular hasta el tratamiento de enfermedades neurológicas. A través de una comprensión más profunda de los aspectos electroquímicos y de las interfaces celulares, se ha demostrado que el grafeno y sus derivados pueden desempeñar un papel crucial en la mejora de la eficacia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes. Además, el desarrollo de nuevos materiales compuestos y tecnologías de fabricación ofrece nuevas perspectivas para el futuro de la medicina regenerativa y la ingeniería de tejidos. En conjunto, estos avances prometen abrir nuevas fronteras en la investigación biomédica y el tratamiento de enfermedades, ofreciendo soluciones más efectivas y personalizadas para las necesidades clínicas actuales.

CONFLICTO DE INTERÉS

Declaramos que no existe ningún conflicto de intereses en relación con este artículo. No hemos recibido financiamiento ni hemos participado en ninguna organización o entidad con un interés financiero o personal que pueda influir en el trabajo presentado en este artículo.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

G. P. V. V. Conceptualización, metodología, investigación, análisis formal, escritura del manuscrito original, revisión y edición de manuscrito. E. M. M. R. Conceptualización, metodología, investigación, validación, análisis formal, escritura de manuscrito original, revisión y edición de manuscrito, administración del proyecto y adquisición de fondos. M. G. H. Análisis formal, validación, revisión y edición de manuscrito. J. C. R. H. Análisis formal, validación, revisión y edición de manuscrito.

REFERENCIAS

- [1] C. Chen, X. Bai, Y. Ding, I.-S. Lee, "Electrical stimulation as a novel tool for regulating cell behavior in tissue engineering," *Biomater. Res.*, vol. 23, 2019, art. no. 25, doi: <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0176-8>
- [2] R. Vaiciuleviciute, I. Uzieliene, P. Bernotas, V. Novickij, A. Alaburda, E. Bernotiene, "Electrical Stimulation in Cartilage Tissue Engineering," *Bioengineering*, vol. 10, no. 4, 2023, art. no. 454, doi: <https://doi.org/10.3390/bioengineering10040454>
- [3] A. Diamant, J. P. Reilly, *Electrostimulation: theory, applications and computational model*. Norwood, MA, Estados Unidos: Artech House, 2011.
- [4] B. C. Thompson, E. Murray, G. G. Wallace, "Graphite Oxide to Graphene. Biomaterials to Bionics," *Adv. Mater.*, vol. 27, no. 46, pp. 7563-7582, 2015, doi: <https://doi.org/10.1002/adma.201500411>
- [5] L. Leppik, K. M. C. Oliveira, M. B. Bhavsar, J. H. Barker, "Electrical stimulation in bone tissue engineering treatments," *Eur. J. Trauma Emerg. Surg.*, vol. 46, no. 2, pp. 231-244, 2020, doi: <https://doi.org/10.1007/s00068-020-01324-1>
- [6] Z. Zhou, J. Zheng, X. Meng, F. Wang, "Effects of Electrical Stimulation on Articular Cartilage Regeneration with a Focus on Piezoelectric Biomaterials for Articular Cartilage Tissue Repair and Engineering," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 3, 2023, art. no. 1836, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms24031836>

- [7] Z. Du, C. Wang, R. Zhang, X. Wang, X. Li, "Applications of Graphene and Its Derivatives in Bone Repair: Advantages for Promoting Bone Formation and Providing Real-Time Detection, Challenges and Future Prospects," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 15, pp. 7523-7551, 2020, doi: <https://doi.org/10.2147/ij.n.s271917>
- [8] N. Jalilinejad, M. Rabiee, N. Baheiraee, R. Ghahremanzadeh, et al., "Electrically conductive carbon-based (bio)-nanomaterials for cardiac tissue engineering," *Bioeng. Transl. Med.*, vol. 8, no. 1, 2023, art. no. e10347, doi: <https://doi.org/10.1002/btm2.10347>
- [9] C. Fu, S. Pan, Y. Ma, W. Kong, Z. Qi, X. Yang, "Effect of electrical stimulation combined with graphene-oxide-based membranes on neural stem cell proliferation and differentiation," *Artif. Cells Nanomed. Biotechnol.*, vol. 47, no. 1, pp. 1867-1876, 2019, doi: <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1613422>
- [10] K. S. Novoselov, V. I. Fal'ko, L. Colombo, P. R. Gellert, M. G. Schwab, K. Kim, "A roadmap for graphene," *Nature*, vol. 490, no. 7419, pp. 192-200, 2012, doi: <https://doi.org/10.1038/nature11458>
- [11] D. G. Papageorgiou, I. A. Kinloch, R. J. Young, "Mechanical properties of graphene and graphene-based nanocomposites," *Prog. Mater. Sci.*, vol. 90, pp. 75-127, 2017, doi: <https://doi.org/10.1016/j.pmatsci.2017.07.004>
- [12] A. Ambrosi, C. K. Chua, A. Bonanni, M. Pumera, "Electrochemistry of Graphene and Related Materials," *Chem. Rev.*, vol. 114, no. 14, pp. 7150-7188, 2014, doi: <https://doi.org/10.1021/cr500023c>
- [13] M.-H. Tran, I. Booth, A. Azarakhshi, P. Berrang, J. Wulff, A. G. Brolo, "Synthesis of Graphene and Graphene Films with Minimal Structural Defects," *ACS Omega*, vol. 8, no. 43, pp. 40387-40395, 2023, doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c04788>
- [14] D. A. C. Brownson, C. E. Banks, *The Handbook of Graphene Electrochemistry*. London: Springer London, 2014. doi: <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6428-9>
- [15] A. Raslan, L. Saenz del Burgo, J. Ciriza, J. L. Pedraz, "Graphene oxide and reduced graphene oxide-based scaffolds in regenerative medicine," *Int. J. Pharm.*, vol. 580, 2020, art. no. 119226, doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119226>
- [16] M. Hoseini-Ghahfarokhi, S. Mirkiana, N. Mozaffari, M. A. Abdolahi Sadatu, et al., "Applications of Graphene and Graphene Oxide in Smart Drug/Gene Delivery: Is the World Still Flat?," *Int. J. Nanomedicine*, vol. 15, pp. 9469-9496, 2020, doi: <https://doi.org/10.2147/ij.n.s265876>
- [17] P. Zare, M. Aleemardani, A. Seifalian, Z. Bagher, A. M. Seifalian, "Graphene Oxide: Opportunities and Challenges in Biomedicine," *Nanomaterials*, vol. 11, no. 5, 2021, art. no. 1083, doi: <https://doi.org/10.3390/nano11051083>
- [18] Y. Wu, K. A. Jenkins, A. Valdes-Garcia, D. B. Farmer, et al., "State-of-the-Art Graphene High-Frequency Electronics," *Nano Lett.*, vol. 12, no. 6, pp. 3062-3067, 2012, doi: <https://doi.org/10.1021/nl300904k>
- [19] J. Yang, A. A. Papaderakis, J. S. Keerthi, R. W. Adams, et al., "Measuring the Capacitance of Carbon in Ionic Liquids: From Graphite to Graphene," *J. Phys. Chem. C Nanomater. Interfaces*, vol. 128, no. 9, pp. 3674-3684, 2024, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.3c08269>
- [20] S. Lee, T. Eom, M.-K. Kim, S.-G. Yang, B. S. Shim, "Durable soft neural micro-electrode coating by an electrochemical synthesis of PEDOT:PSS / graphene oxide composites," *Electrochim. Acta*, vol. 313, pp. 79-90, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2019.04.099>
- [21] X. Zhang, T. Wang, Z. Zhang, H. Liu, L. Li, et al., "Electrical stimulation system based on electroactive biomaterials for bone tissue engineering," *Mater. Today*, vol. 68, pp. 177-203, 2023, doi: <https://doi.org/10.1016/j.mattod.2023.06.011>
- [22] A.-R. Siddiqui, J. N'Diaye, K. Martin, A. Baby, J. Dawlaty, V. Augustyn, J. Rodríguez-López, "Monitoring SEIRAS on a Graphitic Electrode for Surface-Sensitive Electrochemistry: Real-Time Electrografting," *Anal. Chem.*, vol. 96, no. 6, pp. 2435-2444, 2024, doi: <https://doi.org/10.1021/acs.anal-chem.3c04407>
- [23] H. Park, S. Zhang, A. Steinman, Z. Chen, H. Lee, "Graphene prevents neurostimulation-induced platinum dissolution in fractal microelectrodes," *2D Mater.*, vol. 6, no. 3, 2019, art. no. 035037, doi: <https://doi.org/10.1088/2053-1583/ab2268>
- [24] V. Palmieri, F. Sciandra, M. Bozzi, M. De Spirito, M. Papi, "3D Graphene Scaffolds for Skeletal Muscle Regeneration: Future Perspectives," *Front. Bioeng. Biotechnol.*, vol. 8, 2020, art. no. 383, doi: <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00383>
- [25] X. Xu, H. Zhang, Y. Yan, J. Wang, L. Guo, "Effects of electrical stimulation on skin surface," *Acta Mech. Sin.*, vol. 37, no. 12, pp. 1843-1871, 2021, doi: <https://doi.org/10.1007/s10409-020-01026-2>
- [26] W. Wang, J. R. Passarini Junior, P. R. Lopes Nalesso, D. Musson, et al., "Engineered 3D printed poly(ϵ -caprolactone)/graphene scaffolds for bone tissue engineering," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 100, pp. 759-770, 2019, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.047>
- [27] J. Li, X. Liu, J. M. Crook, G. G. Wallace, "Electrical stimulation-induced osteogenesis of human adipose derived stem cells using a conductive graphene-cellulose scaffold," *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 107, 2020, art. no. 110312, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110312>
- [28] C. Dong, F. Qiao, W. Hou, L. Yang, Y. Lv, "Graphene-based conductive fibrous scaffold boosts sciatic nerve regeneration and functional recovery upon electrical stimulation," *Appl. Mater. Today*, vol. 21, 2020, art. no. 100870, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2020.100870>

- [29] F. Zheng, R. Li, Q. He, K. Koral, et al., "The electrostimulation and scar inhibition effect of chitosan/oxidized hydroxyethyl cellulose/reduced graphene oxide/asiaticoside liposome based hydrogel on peripheral nerve regeneration in vitro," *Mater. Sci. Eng. C Mater. Biol. Appl.*, vol. 109, 2020, art. no. 110560, doi: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110560>
- [30] A. Kamalov, M. Shishov, N. Smirnova, V. Kodolova-Chukhontseva, et al., "Influence of Electric Field on Proliferation Activity of Human Dermal Fibroblasts," *J. Funct. Biomater.*, vol. 13, no. 3, 2022, art. no. 89, doi: <https://doi.org/10.3390/jfb13030089>
- [31] H. Bei, Y. Yang, Q. Zhang, Y. Tian, X. Luo, M. Yang, X. Zhao, "Graphene-Based Nanocomposites for Neural Tissue Engineering," *Molecules*, vol. 24, no. 4, 2019, art. no. 658, doi: <https://doi.org/10.3390/molecules24040658>
- [32] M. Aleemardani, P. Zare, A. Seifalian, Z. Bagher, A. M. Seifalian, "Graphene-Based Materials Prove to Be a Promising Candidate for Nerve Regeneration Following Peripheral Nerve Injury," *Biomedicines*, vol. 10, no. 1, 2021, art. no. 73, doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10010073>
- [33] A. M. Lozano, N. Lipsman, H. Bergman, P. Brown, et al., "Deep brain stimulation: current challenges and future directions," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 148-160, 2019, doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0128-2>
- [34] T. Oz, A. K. Kaushik, M. Kujawska, "Advances in graphene-based nanoplatfoms and their application in Parkinson's disease," *Mater. Adv.*, vol. 4, no. 24, pp. 6464-6477, 2023, doi: <https://doi.org/10.1039/D3MA00623A>
- [35] R. Fabbri, E. Saracino, E. Treossi, R. Zamboni, V. Palermo, V. Benfenati, "Graphene glial-interfaces: challenges and perspectives," *Nanoscale*, vol. 13, no. 8, pp. 4390-4407, 2021, doi: <https://doi.org/10.1039/D0NR07824G>
- [36] F. B. Rodrigues, G. S. Duarte, D. Prescott, J. Ferreira, J. Costa, "Deep brain stimulation for dystonia," *Cochrane Database Syst. Rev.*, no. 1, 2019, art. no. CD012405, doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012405.pub2>
- [37] T. Ha, S. Park, M. Shin, J.-Y. Lee, J.-H. Choi, J.-W. Choi, "Biosensing system for drug evaluation of amyotrophic lateral sclerosis based on muscle bundle and nano-biohybrid hydrogel composed of multiple motor neuron spheroids and carbon nanotubes," *Chem. Eng. J.*, vol. 463, 2023, art. no. 142284, doi: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2023.142284>
- [38] P. Limousin, T. Foltynie, "Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease," *Nat. Rev. Neurol.*, vol. 15, no. 4, pp. 234-242, 2019, doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0145-9>
- [39] G. Xiao, Y. Song, Y. Zhang, H. Zhao, et al., "Microelectrode Arrays Modified with Nanocomposites for Monitoring Dopamine and Spike Firings under Deep Brain Stimulation in Rat Models of Parkinson's Disease," *ACS Sensors*, vol. 4, no. 8, pp. 1992-2000, 2019, doi: <https://doi.org/10.1021/acssens.9b00182>
- [40] S. Zhao, G. Li, C. Tong, W. Chen, et al., "Full activation pattern mapping by simultaneous deep brain stimulation and fMRI with graphene fiber electrodes," *Nat. Commun.*, vol. 11, no. 1, 2020, art. no. 1788, doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15570-9>
- [41] S. Nimbalkar, S. Sameji, V. Dang, T. Hunt, O. Nunez, C. Moritz, S. Kassegne, "Graphene on glassy carbon microelectrodes demonstrate long-term structural and functional stability in neurophysiological recording and stimulation," *J. Neural Eng.*, vol. 18, no. 5, 2021, art. no. 056035, doi: <https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac245a>
- [42] B. Xu, J. Pei, L. Feng, X.-D. Zhang, "Graphene and graphene-related materials as brain electrodes," *J. Mater. Chem. B*, vol. 9, no. 46, pp. 9485-9496, 2021, doi: <https://doi.org/10.1039/D1TB01795K>
- [43] R. Kumar, R. Rauti, D. Scaini, M. Antman-Passig, et al., "Graphene-Based Nanomaterials for Neuroengineering: Recent Advances and Future Prospective," *Adv. Funct. Mater.*, vol. 31, no. 46, 2021, art. no. 2104887, doi: <https://doi.org/10.1002/adfm.202104887>
- [44] E. Dybowska-Sarapuk, W. Sosnowicz, A. Grzeczkwicz, J. Krzemiński, and M. Jakubowska, "Ultrasonication effects on graphene composites in neural cell cultures," *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 15, 2022, art. no. 992494, doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2022.992494>
- [45] J. Maughan, P. J. Gouveia, J. Gutierrez Gonzalez, L. M. Leahy, et al., "Collagen/pristine graphene as an electroconductive interface material for neuronal medical device applications," *Appl. Mater. Today*, vol. 29, 2022, art. no. 101629, doi: <https://doi.org/10.1016/j.apmt.2022.101629>
- [46] A. X. Mendes, A. Teixeira do Nascimento, S. Duchi, A. F. Quigley, et al., "The impact of electrical stimulation protocols on neuronal cell survival and proliferation using cell-laden GelMA/graphene oxide hydrogels," *J. Mater. Chem. B*, vol. 11, no. 3, pp. 581-593, 2023, doi: <https://doi.org/10.1039/D2TB02387C>
- [47] D. Viana, S. T. Watson, E. Masvidal-Codina, X. Illa, et al., "Nanoporous graphene-based thin-film microelectrodes for in vivo high-resolution neural recording and stimulation," *Nat. Nanotechnol.*, no. 4, pp. 514-523, 2024, doi: <https://doi.org/10.1038/s41565-023-01570-5>
- [48] L. Dybowska-Sarapuk, W. Sosnowicz, J. Krzemiński, A. Grzeczkwicz, L. H. Granicka, A. Kotela, M. Jakubowska, "Printed Graphene Layer as a Base for Cell Electrostimulation—Preliminary Results," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 21, 2020, art. no. 7865, doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21217865>
- [49] A. F. Rodrigues, A. P. M. Tavares, S. Simões, R. P. F. F. Silva, et al., "Engineering graphene-based electrodes for optical neural stimulation," *Nanoscale*, vol. 15, no. 2, pp. 687-706, 2023, doi: <https://doi.org/10.1039/D2NR05256C>