

C0r0n@ 2 Inspect

Revisión y análisis de los artículos científicos relativos a las técnicas y métodos experimentales empleados en las vacunas contra el c0r0n@v|r|us, evidencias, daños, hipótesis, opiniones y retos.

jueves, 12 de agosto de 2021

Productos lácteos sin lactosa y el óxido de grafeno ¿Posible causa de la intolerancia a la lactosa?

Referencia

Trusek, A.; Dworakowska, D.; Czyzewska, K. (2020). Preparaciones enzimáticas 3D con escamas de óxido de grafeno e hidrogel para obtener productos sin lactosa = 3D enzymatic preparations with graphene oxide flakes and hydrogel to obtain lactose-free products. *Food and Bioproducts Processing*, 121, pp. 224-229. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2020.03.002>

Introducción

1. La intolerancia a la lactosa es un problema causado cuando el intestino delgado no es capaz de producir "lactasa" que es la enzima encargada de procesar y convertir la "lactosa" en glucosa y galactosa. Esto puede llegar a causar diarrea, gases, hinchazón, digestiones pesadas, después de ingerir o comer productos lácteos.
2. Habitualmente se desarrollan productos lácteos sin lactosa, para facilitar la digestión a las personas intolerantes, evitando los cuadros y problemas ya mencionados. En esta entrada se descubre que muchos métodos empleados para la elaboración de productos sin lactosa, implican el uso del óxido de grafeno.

Hechos

1. La investigación de (Trusek, A.; Dworakowska, D.; Czyzewska, K. 2020) demuestra que "el óxido de grafeno GO puede utilizarse como vehículo en la inmovilización enzimática" lo que permite inhibir la enzima encargada de generar la lactosa en los procesos de fermentación de los productos lácteos.
2. Para ello "el artículo desarrolla un método de activación química antes de la unión de las moléculas enzimáticas. Esta propiedad del óxido de grafeno permite inmovilizar la enzima β -galactosidasa, después de la activación del GO con divinil sulfona". La β -galactosidasa (Beta galactosidasa) es la enzima que se emplea para obtener productos sin lactosa. La β -galactosidasa es responsable de hacer fermentar los azúcares de la lactosa, permitiendo la producción de queso, yogur y otros productos lácteos, por tanto es una enzima que cataliza la hidrólisis de galactósidos a monosacáridos. En cuanto a la "divinil sulfona" se trata de un compuesto químico con estructura molecular "C4H6O2S" que puede derivarse del gas mostaza (Grant, W.M.; Thomas, C.C. 1987), considerado un producto peligroso por sus propiedades tóxicas, corrosivas e irritantes. La divinil sulfona se ha utilizado en otros casos para elaborar hidrogeles porosos (Sannino, A.; Madaghiele, M.; Conversano, F.; Mele, G.; Maffezzoli, A.; Netti, P.A.; Nicolais, L. 2004), agentes encapsulantes de fármacos (Morales-Sanfrutos, J.; Lopez-Jaramillo, F.J.; Elremailly, M.A.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. 2015) o bien la activación de las propiedades de otros compuestos como el **chitosan** o quitosano (Pinheiro, B.B.; Rios, N.S.; Aguado, E.R.; Fernandez-Lafuente, R.; Freire, T.M.; Fechine, P.B.; Goncalves, L.R. 2019).
3. Los autores afirman que el proceso de separación de la lactosa con este método fue efectivo y rápido, siendo "posible obtener una baja concentración de lactosa en la corriente efluente a muy baja temperatura, 6°C, que corresponde a las condiciones de almacenamiento de la leche refrigerada". Para ello se tuvieron que resolver dos problemas fundamentales; por un lado la separación enzimática, resuelta al combinar las escamas de GO con divinil sulfona para separar y aislar la enzima β -galactosidasa, y por otro la elaboración de un método de fabricación menos costoso. Los autores lo resumen así "La principal desventaja de los vehículos a base de grafeno en escamas es la dificultad para separarlos de la solución debido al tamaño y densidad de las partículas. Esta desventaja genera problemas a la hora de preparar el portador y durante su aplicación. En un trabajo anterior, se desarrolló un método de separación de escamas de GO, basado en centrifugación ultrarrápida (Trusek, A. 2019). El método fue eficiente, pero costoso, particularmente en la aplicación a escala industrial. Para eliminar este problema, se propusieron preparaciones 3D basadas en encapsulación de escamas GO. El nuevo método combina aplicaciones de hidrogeles y escamas de GO". Si bien el método permite eliminar la lactosa a bajo coste, los autores no explican su proceso de eliminación, de hecho asumen la liberación de escamas de grafeno en la solución combinada con el producto lácteo, tal como se afirma en el siguiente párrafo "La encapsulación de escamas de grafeno en el hidrogel permitió una fácil creación de las preparaciones, así como su empaquetado en la columna del reactor químico de destilación. No hubo resistencias hidráulicas cuando la corriente de sustrato fluía a través de la columna. Además, las cápsulas de alginato no sufrieron destrucción, lo que impidió la liberación de escamas de grafeno en la solución". Esto plantea muchos interrogantes y problemáticas no resueltas en el artículo, dado que el producto alimenticio está en contacto directo con la solución de escamas de grafeno.
4. Entre las conclusiones, cabe destacar que "el procedimiento desarrollado para la preparación de portadores 3D se puede utilizar para cualquier enzima". Esto significa que el óxido de grafeno junto a otros componentes puede ser empleado para inhibir o inmovilizar todo tipo de enzimas. Esta afirmación es corroborada por muchos otros investigadores, tal como se puede comprobar en (Zhang, J.; Zhang, F.; Yang, H.; Huang, X.; Liu, H.; Zhang, J.; Guo, S. 2010), que consideran al óxido de grafeno como "la matriz para la inmovilización enzimática", de hecho afirman que "la inmovilización de la enzima en las hojas de GO podría tener lugar fácilmente sin utilizar reactivos de reticulación ni modificación adicional de la superficie". Esto se debe a la capacidad de adsorción del grafeno, que provoca la inhibición de las enzimas, tal como se observa en la gráfica de distribución de velocidad de reacción de inmovilización por minuto, véase figura 1.



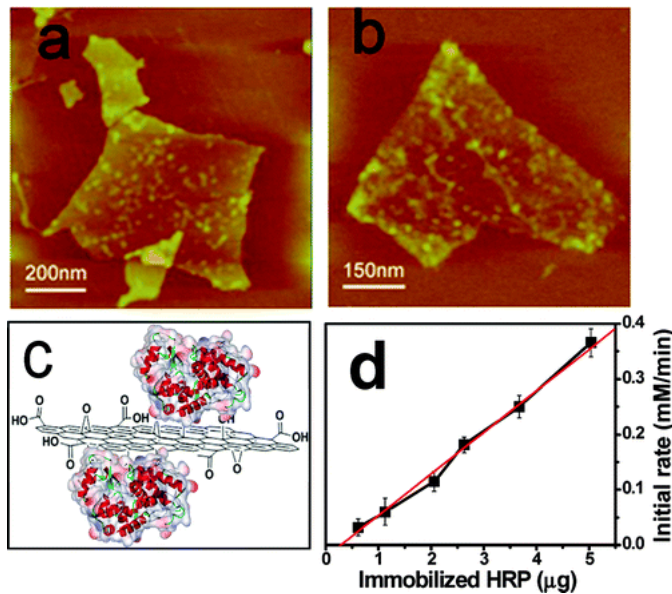


Fig.1. Muestras de óxido de grafeno, diagrama del proceso de inmovilización de enzimas y distribución de inmovilización por minuto. (Zhang, J.; Zhang, F.; Yang, H.; Huang, X.; Liu, H.; Zhang, J.; Guo, S. 2010)

Dado que el óxido de grafeno tiene propiedades especiales para la inmovilización de enzimas, esta técnica ha sido estudiada para la inmovilización de hidrolasas (Husain, Q. 2016), que son una familia de enzimas digestivas, entre las que se encuentra la "lactasa" por estar en la clasificación EC3 bajo el código "3.2.1.108" de la subfamilia de las "glucosidasas". Según (Husain, Q. 2016) es posible inmovilizar las hidrolasas con nanopartículas magnéticas, incluyendo el óxido de grafeno en combinación con magnetita Fe₃O₄. Por tanto, cabe la posibilidad de que el óxido de grafeno GO de forma aislada, o bien combinada con otros componentes en el intestino delgado, pueda inhibir la "lactasa", responsable de digerir la lactosa, provocando "intolerancia a la lactosa". Este efecto de inmovilización también es confirmado por (Chen, L.; Wei, B.; Zhang, X.; Li, C. 2013) que curiosamente utiliza en su experimentación aerogeles de grafeno y Fe₂O₃ (o lo que es lo mismo trióxido de dihierro), con "una magnetización de saturación superior (23-54 emu/g-1)". El "emu/g" (electromagnetic unit/gram) es una unidad de medida magnética para definir el ratio de magnetización por masa. Otro estudio similar es el de (Jiang, B.; Yang, K.; Zhao, Q.; Wu, Q.; Liang, Z.; Zhang, L.; Zhang, Y. 2012) en el que "nanocompuestos magnéticos de óxido de grafeno modificados con nanopartículas de Fe₃O₄ lograron inmovilizar la tripsina". La tripsina es una enzima esencial de la digestión, producida en el páncreas y secretada en el duodeno para hidrolizar péptidos que facilitan la absorción de las proteínas de los alimentos.

Otros estudios

- Otros estudios confirman la implicación del óxido de grafeno en la preparación de productos lácteos sin lactosa. Es el caso de (Morelos-Gomez, A.; Terashima, S.; Yamanaka, A.; Cruz-Silva, R.; Ortiz-Medina, J.; Sánchez-Salas, R.; Endo, M. 2021) que desarrollan membranas de óxido de grafeno para leche sin lactosa. Las membranas son capaces de filtrar la lactosa con una capacidad de permeación de lactosa superior a 2,5kg por m² y día. Los autores afirman que "Las simulaciones de dinámica molecular (MD) demuestran que la lactosa exhibe principalmente interacciones débiles de van der Waals con las capas GO, lo que permite que la lactosa se difunda a través de los nanocanales en las membranas GO, mientras que la grasa y las proteínas se conservan en la leche". Estas propiedades de filtración son similares a las que se encuentran en la filtración de las aguas residuales (Fathizadeh, M.; Xu, W.L.; Zhou, F.; Yoon, Y.; Yu, M. 2017 | Wang, J.; Zhang, P.; Liang, B.; Liu, Y.; Xu, T.; Wang, L.; Pan, K. 2016), incluso de uranio (Hu, X.; Wang, Y.; Yang, J.O.; Li, Y.; Wu, P.; Zhang, H.; Liu, Z. 2020 | Li, Z.; Chen, F.; Yuan, L.; Liu, Y.; Zhao, Y.; Chai, Z.; Shi, W. 2012). Sin embargo, al igual que los demás estudios, no se analiza los residuos o trazas de grafeno en la leche y demás productos lácteos, que pueden provocar la intoxicación o envenenamiento de los consumidores, véanse todos los efectos secundarios y daños que provoca el óxido de grafeno.
- Redundando en las propiedades de inmovilización enzimática del óxido de grafeno, merece especial atención el trabajo de (de-Brito, A.R.; de-Carvalho-Tavares, I.M.; de-Carvalho, M.S.; de-Oliveira, A.J.; Salay, L.C.; Santos, A.S.; Franco, M. 2020) que estudian la interacción de la "lactasa" en una matriz de nanotubos de carbono CNT, que son nanoláminas de grafeno de forma cilíndrica. Los investigadores demuestran que "había adsorción de la enzima lactasa en el área tubular de los nanotubos de carbono. Mediante análisis de espectroscopia de fluorescencia, se observó que la emisión de fluorescencia de lactasa se debe principalmente al residuo de triptófano (Trp), y esta fluorescencia se redujo en presencia de CNT, demostrando la interacción entre estos componentes". Esta afirmación, refuerza la tesis de que el óxido de grafeno podría inhibir o inmovilizar muchas de las enzimas digestivas, provocando problemas de intolerancia a la lactosa, entre otras posibles incidencias que no han sido descritas todavía.

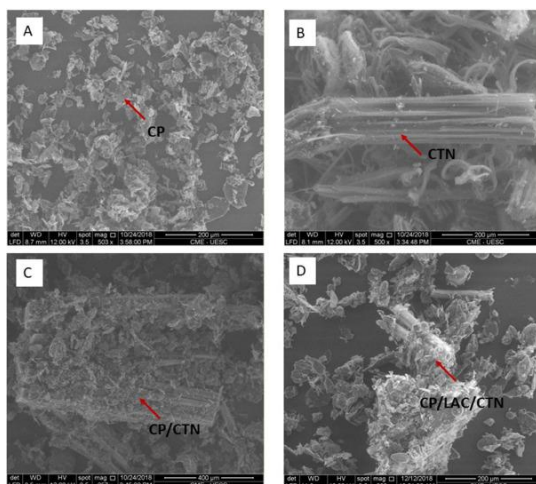


Fig.2. Microscopía SEM del experimento de inmovilización de enzimas con nanotubos de carbono CNT (óxido de grafeno). (de-Brito, A.R.; de-Carvalho-Tavares, I.M.; de-Carvalho, M.S.; de-Oliveira, A.J.; Salay, L.C.; Santos, A.S.; Franco, M. 2020)

- Otro ejemplo de inmovilización enzimática es el de (Zhou, L.; Jiang, Y.; Gao, J.; Zhao, X.; Ma, L.; Zhou, Q. 2012), en cuyo estudio se inhibe la "glucosa oxidasa" con óxido de grafeno. La glucosa oxidasa es la enzima que ayuda a degradar los azúcares para facilitar el metabolismo. Obviamente, si se inmoviliza la glucosa oxidasa, podrían suceder disfunciones metabólicas. Si bien el estudio se orientó al desarrollo de bioelectrodos y biosensores, ello demuestra que el óxido de grafeno puede ser peligroso para la función metabólica del cuerpo, tal como sugieren y afirman (Papi, M.; Lauriola, M.C.; Palmieri, V.; Ciasca, G.; Maulucci, G.; De-Spirito, M. 2015 | Volkov, Y.; McIntyre, J.; Prina-Mello, A. 2017 | Zhang, Y.; Qin, L.; Sun, J.; Chen, L.; Jia, L.; Zhao, J.; Sang, W. 2020 | Jastrzębska, AM, Kurtycz, P. y Olszyna, AR 2012 | Singh, Z. 2016 | Jarosz, A.; Skoda, M.; Dudek, I.; Szukiewicz, D. 2016 | Montagner, A.; Bosi, S.; Tenori, E.; Bidussi, M.; Alshatwi, A.A.; Tretiach, M.; Syrgiannis, Z. 2016).

Opiniones

- Queda demostrado que los productos lácteos sin lactosa podrían ser el resultado de la aplicación de técnicas de filtrado con óxido de grafeno, dirigidas a la eliminación de la lactosa. Sin embargo, en ninguno de los estudios consultados, se analizan los posibles residuos del óxido de grafeno en los productos alimentarios y tampoco se apunta a la toxicidad y efectos adversos que causa en el cuerpo humano. Resulta fundamental identificar qué productos lácteos sin lactosa fueron sometidos a estos procesos, a fin de detectar la contaminación de los alimentos. Para ello se requiere su análisis en laboratorio.
- Los investigadores corroboran la capacidad del óxido de grafeno en nanopartículas de forma aislada y combinada con otros elementos magnéticos como el Fe₂O₃ y el Fe₃O₄, para inhibir o inmovilizar todo tipo de enzimas presentes en el intestino delgado. Aún no se ha revisado la incidencia en enzimas de otros órganos, pero la literatura científica confirma que la afectación podría ser más amplia, dado que el óxido de grafeno afecta al metabolismo de las células, véase (Jarosz, A.; Skoda, M.; Dudek, I.; Szukiewicz, D. 2016) en donde se explica el [estrés oxidativo y la interrupción de la homeostasis mitocondrial](#).

Hipótesis

- Las personas inoculadas con la vacuna del c0r0n@v|rus podrían llegar a desarrollar intolerancia a la lactosa y problemas derivados de la inmovilización de enzimas, dada la capacidad del óxido de grafeno para interferir en su correcto funcionamiento. También podría darse el caso de que personas con intolerancia a la lactosa, tuvieran altas concentraciones de óxido de grafeno o nanopartículas metálicas en el intestino delgado. Por otra parte, el óxido de grafeno, podría interferir en el normal funcionamiento de la tripsina, dada su capacidad de inhibición enzimática, lo que explicaría cuadros de indigestión, náuseas, reflujo, dolor abdominal e incluso diarrea.

Bibliografía

- Chen, L.; Wei, B.; Zhang, X.; Li, C. (2013). Aerogels bifuncionales de grafeno / γ -Fe₂O₃ híbridos con redes nanocristalinas dobles para la inmovilización de enzimas = Bifunctional graphene/ γ -Fe₂O₃ hybrid aerogels with double nanocrystalline networks for enzyme immobilization. *Small*, 9(13), pp. 2331-2340. <https://doi.org/10.1002/sml.201202923>
- de-Brito, A.R.; de-Carvalho-Tavares, I.M.; de-Carvalho, M.S.; de-Oliveira, A.J.; Salay, L.C.; Santos, A.S.; Franco, M. (2020). Estudio de la interacción de la enzima lactasa inmovilizada en una matriz de nanotubos de carbono para el desarrollo del electrodo de pasta de carbono modificado químicamente = Study of the interaction of the lactase enzyme immobilized in a carbon nanotube matrix for the development of the chemically modified carbon paste electrode. *Surfaces and Interfaces*, 20, 100592. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2020.100592>
- Fathizadeh, M.; Xu, W.L.; Zhou, F.; Yoon, Y.; Yu, M. (2017). Óxido de grafeno: un material bidimensional novedoso en la separación de membranas para la purificación de agua = Graphene Oxide: A Novel 2-Dimensional Material in Membrane Separation for Water Purification. *Advanced Materials Interfaces*, 4(5), 1600918. <https://doi.org/10.1002/admi.201600918>
- Grant, W.M.; Thomas, C.C. (1987). Toxicology of the eye. *Journal of Toxicology: Cutaneous and Ocular Toxicology*, 6(2), pp. 155-156. <https://doi.org/10.3109/15569528709052171>
- Husain, Q. (2016). Nanopartículas magnéticas como herramienta para la inmovilización / estabilización de hidrolasas y sus aplicaciones: una descripción general = Magnetic nanoparticles as a tool for the immobilization/stabilization of hydrolases and their applications: An overview. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 6(6). https://www.researchgate.net/publication/311842151_Magnetic_nanoparticles_as_a_tool_for_the_immobilizationstabilization_of_hydrolases_and_their_applications_An
- Hu, X.; Wang, Y.; Yang, J.O.; Li, Y.; Wu, P.; Zhang, H.; Liu, Z. (2020). Síntesis de nanocintas de óxido de grafeno / membranas compuestas de quitosano para la eliminación de uranio de soluciones acuosas = Synthesis of graphene oxide nanoribbons/chitosan composite membranes for the removal of uranium from

- aqueous solutions. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 14(6), pp. 1029-1038. <https://doi.org/10.1007/s11705-019-1898-9>
7. Jastrzębska, AM, Kurtycz, P. y Olszyna, AR (2012). Avances recientes en las investigaciones de toxicidad de materiales de la familia del grafeno = Recent advances in graphene family materials toxicity investigations. *Journal of Nanoparticle Research* volume, 14(12), pp. 1-21. <https://doi.org/10.1007/s11051-012-1320-8>
 8. Jarosz, A.; Skoda, M.; Dudek, I.; Szukiewicz, D. (2016). El estrés oxidativo y la activación mitocondrial como principales mecanismos subyacentes a la toxicidad del grafeno contra las células cancerosas humanas = Oxidative stress and mitochondrial activation as the main mechanisms underlying graphene toxicity against human cancer cells. *Oxidative medicine and cellular longevity*. <https://doi.org/10.1155/2016/5851035>
 9. Jiang, B.; Yang, K.; Zhao, Q.; Wu, Q.; Liang, Z.; Zhang, L.; Zhang, Y. (2012). Reactor hidrofílico de tripsina inmovilizada con óxido de grafeno magnético como soporte para una digestión de proteomas de alta eficiencia = Hydrophilic immobilized trypsin reactor with magnetic graphene oxide as support for high efficient proteome digestion. *Journal of chromatography A*, 1254, pp. 8-13. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2012.07.030>
 10. Li, Z.; Chen, F.; Yuan, L.; Liu, Y.; Zhao, Y.; Chai, Z.; Shi, W. (2012). Uranium (VI) adsorption on graphene oxide nanosheets from aqueous solutions. *Chemical engineering journal*, 210, pp. 539-546. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2012.09.030>
 11. Montagner, A.; Bosi, S.; Tenori, E.; Bidussi, M.; Alshatwi, A.A.; Tretiach, M.; Syrgiannis, Z. (2016). Efectos ecotoxicológicos de los materiales a base de grafeno = Ecotoxicological effects of graphene-based materials. *2D Materials*, 4(1), 012001. <https://doi.org/10.1088/2053-1583/4/1/012001>
 12. Morales-Sanfrutos, J.; Lopez-Jaramillo, F.J.; Elremaily, M.A.; Hernández-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. (2015). Materiales poliméricos a base de ciclodextrina reticulada de divinil sulfona: Síntesis y aplicaciones como sorbentes y agentes encapsulantes = Divinyl Sulfone Cross-Linked Cyclodextrin-Based Polymeric Materials: Synthesis and Applications as Sorbents and Encapsulating Agents. *Molecules*, 20(3), pp. 3565-3581. <https://doi.org/10.3390/molecules20033565>
 13. Morelos-Gomez, A.; Terashima, S.; Yamanaka, A.; Cruz-Silva, R.; Ortiz-Medina, J.; Sánchez-Salas, R.; Endo, M. (2021). Membranas de óxido de grafeno para leche sin lactosa = Graphene oxide membranes for lactose-free milk. *Carbon*, 181, pp. 118-129. <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2021.05.005>
 14. Papi, M.; Lauriola, M.C.; Palmieri, V.; Ciasca, G.; Maulucci, G.; De-Spirito, M. (2015). La corona de proteínas plasmáticas reduce la actividad hemolítica de nano y microcopos de óxido de grafeno = Plasma protein corona reduces the haemolytic activity of graphene oxide nano and micro flakes. *RSC Advances*, 5(99), pp. 81638-81641. <https://doi.org/10.1039/C5RA15083C>
 15. Pinheiro, B.B.; Rios, N.S.; Aguado, E.R.; Fernandez-Lafuente, R.; Freire, T.M.; Fechine, P.B.; Goncalves, L.R. (2019). Quitosano activado con divinil sulfona: un nuevo soporte heterofuncional para la inmovilización de enzimas. Aplicación en la inmovilización de lipasa B de Candida antarctica = Chitosan activated with divinyl sulfone: a new heterofunctional support for enzyme immobilization. Application in the immobilization of lipase B from Candida antarctica. *International journal of biological macromolecules*, 130, pp. 798-809. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.02.145>
 16. Sannino, A.; Madaghiale, M.; Conversano, F.; Mele, G.; Maffezzoli, A.; Netti, P.A.; Nicolais, L. (2004). Derivado de celulosa: hidrogeles microporosos a base de ácido hialurónico reticulados a través de divinil sulfona (DVS) para modular la capacidad de sorción en equilibrio y la estabilidad de la red = Cellulose Derivative-Hyaluronic Acid-Based Microporous Hydrogels Cross-Linked through Divinyl Sulfone (DVS) To Modulate Equilibrium Sorption Capacity and Network Stability. *Biomacromolécúlas*, 5(1), pp. 92-96. <https://doi.org/10.1021/bm0341881>
 17. Singh, Z. (2016). Toxicidad del grafeno y sus nanocompuestos para las líneas celulares humanas: el escenario actual = Toxicity of graphene and its nanocomposites to human cell lines-the present scenario. *International Journal of Biomedical and Clinical Sciences*, 1(1), pp. 24-29. <http://files.aiscience.org/journal/article/pdf/70570032.pdf>
 18. Trusek, A. (2019). Activación de escamas de óxido de grafeno a través de divinilsulfona: un procedimiento para la inmovilización eficiente de β-galactosidasa = Graphene oxide flake activation via divinylsulfone-a procedure for efficient β-galactosidase immobilization. *Polish Journal of Chemical Technology*, 21(1). <http://dx.doi.org/10.2478/pjct-2019-0006>
 19. Trusek, A., Dworakowska, D. y Czyżewska, K. (2020). Preparaciones enzimáticas 3D con escamas de óxido de grafeno e hidrogel para obtener productos sin lactosa = 3D enzymatic preparations with graphene oxide flakes and hydrogel to obtain lactose-free products. *Food and Bioproducts Processing*, 121, pp. 224-229. <https://doi.org/10.1016/j.fbp.2020.03.002>
 20. Volkov, Y.; McIntyre, J.; Prina-Mello, A. (2017). La toxicidad del grafeno como arma de doble filo de riesgos y oportunidades explotables: un análisis crítico de las tendencias y desarrollos más recientes = Graphene toxicity as a double-edged sword of risks and exploitable opportunities: a critical analysis of the most recent trends and developments. *2D Materials*, 4(2), 022001. <https://doi.org/10.1088/2053-1583/aa5476>
 21. Wang, J.; Zhang, P.; Liang, B.; Liu, Y.; Xu, T.; Wang, L.; Pan, K. (2016). Óxido de grafeno como barrera eficaz sobre una membrana nanofibrosa porosa para el tratamiento del agua = Graphene Oxide as an Effective Barrier on a Porous Nanofibrous Membrane for Water Treatment. *ACS applied materials & interfaces*, 8(9), pp. 6211-6218. <https://doi.org/10.1021/acsami.5b12723>
 22. Zhang, J.; Zhang, F.; Yang, H.; Huang, X.; Liu, H.; Zhang, J.; Guo, S. (2010). Óxido de grafeno como matriz para la inmovilización de enzimas = Graphene oxide as a matrix for enzyme immobilization. *Langmuir*, 26 (9), pp. 6083-6085. <https://doi.org/10.1021/la904014z>
 23. Zhang, Y.; Qin, L.; Sun, J.; Chen, L.; Jia, L.; Zhao, J.; Sang, W. (2020). Los cambios en el metabolito asociados con la exposición al grafeno de las lombrices de tierra (*Eisenia fetida*) revelados por imágenes de espectrometría de masas de ionización / desorción láser asistida por matriz = Metabolite changes associated with earthworms (*Eisenia fetida*) graphene exposure revealed by matrix-assisted laser desorption/ionization mass spectrometry imaging. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 205, 111102. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2020.111102>
 24. Zhou, L.; Jiang, Y.; Gao, J.; Zhao, X.; Ma, L.; Zhou, Q. (2012). Inmovilización orientada de glucosa oxidasa sobre óxido de grafeno = Oriented immobilization of glucose oxidase on graphene oxide. *Biochemical engineering journal*, 69, pp. 28-31. <https://doi.org/10.1016/j.bej.2012.07.025>