

Nanomateriales de carbono: uso en biosensores electroquímicos para el diagnóstico temprano del cáncer

Carbon nanomaterials: use in electrochemical biosensors for early diagnosis of cancer

Lina M. Ruiz-Rojas¹   Carlos D. Grande-Tovar²  Jose H. Mina-Hernández¹  Mayra E. Valencia-Zapata³ 

¹Universidad del Valle, Escuela de Ingeniería de Materiales, Cali, Colombia.

²Universidad del Atlántico, Facultad de Ciencias Básicas, Grupo de Investigación de Fotoquímica y Fotobiología, Puerto Colombia, Colombia

³Universidad Industrial de Santander, Escuela de Ingeniería Metalúrgica y Ciencia de los Materiales. Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Introducción: El cáncer es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, y su detección temprana mejora las tasas de supervivencia. Los métodos convencionales son costosos, invasivos y de largo tiempo de análisis. Los biosensores electroquímicos surgen como una alternativa eficiente para detectar biomarcadores de cáncer de forma rápida y precisa.

Objetivo: Revisar el uso de nanomateriales de carbono en biosensores electroquímicos para la detección temprana del cáncer, destacando sus propiedades, ventajas y desafíos en aplicaciones biomédicas.

Metodología: Se realizó una búsqueda en Scopus y Web of Science de artículos publicados desde 2018 en inglés. Se usaron ecuaciones de búsqueda con términos clave y se aplicaron filtros de inclusión y exclusión. Los estudios seleccionados fueron organizados y analizados sistemáticamente según el tipo de nanomaterial de carbono utilizado.

Resultados: Los nanomateriales de carbono mejoran la sensibilidad y selectividad de los biosensores electroquímicos, permitiendo la detección de biomarcadores a muy bajas concentraciones. El grafeno y el óxido de grafeno reducido destacan por su alta conductividad y facilidad de funcionalización.

Conclusiones: La incorporación de nanomateriales de carbono en biosensores electroquímicos contribuye en la detección temprana del cáncer. Sin embargo, se requiere más investigación al respecto para mejorar la tecnología y lograr su traslado a entornos clínicos.

Palabras clave: Biomarcador, Biosensor, Detección de cáncer, Nanomateriales de carbón

Abstract

Introduction: Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide, and its early detection improves survival rates. Conventional methods are costly, invasive, and time-consuming. Electrochemical biosensors have emerged as an efficient alternative for rapidly and accurately detecting cancer biomarkers.

Objective: To review the use of carbon nanomaterials in electrochemical biosensors for early cancer detection, highlighting their properties, advantages, and challenges in biomedical applications.

Methodology: A search was conducted in Scopus and Web of Science for articles published in English since 2018. Search equations with key terms were used, and inclusion and exclusion filters were applied. The selected studies were systematically organized and analyzed according to the type of carbon nanomaterial used.

Results: Carbon nanomaterials enhance the sensitivity and selectivity of electrochemical biosensors, enabling biomarker detection at very low concentrations. Graphene and reduced graphene oxide stand out for their high conductivity and ease of functionalization.

Conclusions: The incorporation of carbon nanomaterials in electrochemical biosensors contributes to early cancer detection. However, further research is needed to improve the technology and facilitate its transition to clinical settings.

Keywords: Biomarker, Biosensor, Cancer Detection, Carbon Nanomaterials

¿Cómo citar?

Ruiz-Rojas, L.M., Valencia-Zapata, M.E., Grande-Tovar, C.D., Mina-Hernández, J.H. Nanomateriales de carbono: uso en biosensores electroquímicos para el diagnóstico temprano del cáncer. Ingeniería y Competitividad, 2025, 27(1)e-30613618

<https://doi.org/10.25100/iyv.v27i1.13618>

Recibido: 8-03-24

Evaluado: 8-05-24

Aceptado: 13-02-25

Online: 20-03-25

Correspondence

mevalzap@uis.edu.co



Contribución a la literatura

¿Por qué se realizó?

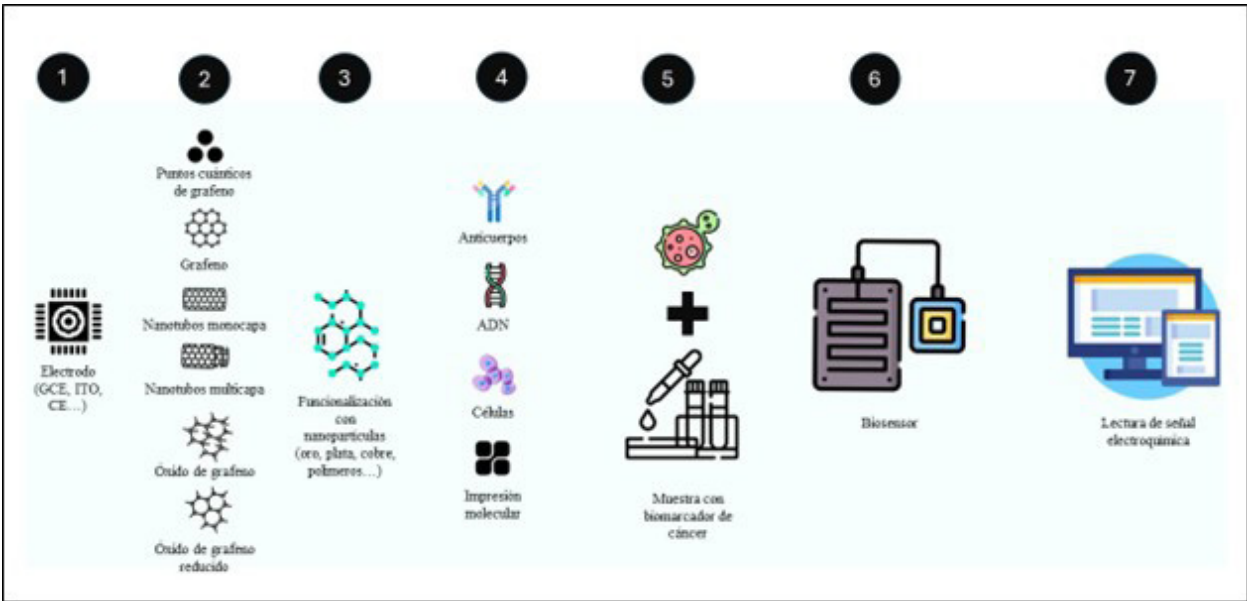
La revisión se realizó para abordar la necesidad de detectar el cáncer en sus etapas menos invasivas y para que estos sean más sensibles y selectivos que los métodos actuales, que suelen ser invasivos y conllevan efectos secundarios. Dado que el diagnóstico temprano es crucial para mejorar las tasas de supervivencia del cáncer, la revisión se centra en los avances recientes en el desarrollo de biosensores electroquímicos. Estos biosensores, mejorados con nanomateriales derivados del carbono como el grafeno, los puntos cuánticos de carbono, los nanotubos de carbono, el óxido de grafeno y el óxido de grafeno reducido, ofrecen una alternativa para la detección temprana del cáncer. El objetivo es consolidar la información existente sobre estos materiales y su aplicación en biosensores para proporcionar una visión integral y actualizada del estado del arte en este campo emergente.

¿Cuáles fueron los resultados más relevantes?

La identificación del óxido de grafeno y el óxido de grafeno reducido como los nanomateriales más estudiados debido a su capacidad para mejorar significativamente la sensibilidad y la selectividad de los biosensores electroquímicos. La confirmación de que los tipos de cáncer más investigados con estos biosensores fueron el cáncer de mama, las alteraciones relacionadas con la presencia de tumores y el cáncer de próstata. La exploración de diversas estrategias de funcionalización, como el uso de nanopartículas de oro y plata, componentes orgánicos (aminas y amidas) y nanopolímeros, ha demostrado mejorar la eficacia de los biosensores.

¿Qué aportan estos resultados?

Estos resultados proporcionan una mayor comprensión del potencial de los nanomateriales derivados del carbono en el desarrollo de biosensores electroquímicos para la detección temprana del cáncer. Proporcionan una base sólida para futuras investigaciones, destacando los materiales y métodos más prometedores y señalando áreas que requieren mayor atención, como el estudio de cánceres menos investigados (cáncer oral, colorrectal, de estómago y óseo). Además, subrayan la importancia de optimizar el límite de detección y explorar nuevas estrategias de funcionalización para mejorar la sensibilidad y la especificidad de los biosensores, lo cual es crucial para su aplicación práctica en la detección y el seguimiento del cáncer en entornos clínicos.



Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la salud (OMS), el cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo (1). En este contexto, la American Cancer Society (ACS) estimó que para el año 2023, el número de nuevos casos de cáncer ascendería a 1,958,310 solo en Estados Unidos (2), y se espera que las muertes por cáncer en el mundo superen los 13 millones en el 2030 (3).

Un diagnóstico temprano de esta enfermedad está directamente relacionado con un aumento en la tasa de supervivencia a 5 años, siendo del 27,4% para pacientes diagnosticados en etapa de metástasis y del 70% para pacientes no metastásicos (4). Por esto, la detección a tiempo se vuelve un factor primordial para minimizar las consecuencias mortales en las personas que lo padecen. Los medios usados van desde técnicas como mamografías, rayos X, tomografías computarizadas, biopsias, ultrasonidos, exámenes de sangre, entre otros. Sin embargo, estos métodos presentan desventajas como alto costo, tiempos de reacción prolongados, efectos nocivos de las radiaciones, la necesidad de procesar gran cantidad de muestras y la utilización de productos químicos costosos. Lo anterior evidencia la falta de una herramienta no invasiva eficaz para el diagnóstico temprano de enfermedades (5). Debido a esto, el sistema de salud requiere del desarrollo de nuevas tecnologías que garanticen resultados precisos y confiables con métodos de bajo costo en comparación con los métodos tradicionales mencionados anteriormente debido a su sencillez de operación que no requiere personal especializado, equipos robustos o de alta complejidad y facilidad de muestreo como los son los biosensores electroquímicos (6–8).

Las investigaciones actuales en diagnóstico preciso, eficaz, económico y fácil de usar se han centrado en el desarrollo de biosensores, definidos según la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) como “Un dispositivo que utiliza reacciones bioquímicas específicas mediadas por enzimas aisladas, sistemas inmunológicos, tejidos, orgánulos o células completas para detectar compuestos químicos generalmente mediante señales eléctricas, térmicas u ópticas” (9). Entre sus características más notables se encuentra la detección de concentraciones muy bajas de analito objetivo, permitiendo la detección de enfermedades como el cáncer, en etapas tempranas, y su portabilidad, ya que son dispositivos pequeños que no requieren de grandes equipos para su funcionamiento (10).

Todas estas ventajas se logran gracias a la investigación de nanomateriales novedosos, que, en conjunto con una técnica de detección adecuada, mejoran el diagnóstico clínico (11).

Los principales tipos de biosensores estudiados para la detección del cáncer son los electroquímicos, que miden el cambio de voltaje resultante de la reacción química entre analito y biomarcador (12,13), los amperométricos, que censan la corriente faradaica generada por la reacción de óxido-reducción del sistema biológico en estudio (14,15) y los ópticos, los cuales generan una señal de fluorescencia, colorimétrica o de resonancia de plasmón superficial, según el tipo de biomarcador usado (15,16). Entre las diversas clases, los biosensores electroquímicos han demostrado ser altamente eficaces (17,18), gracias a que son precisos, selectivos, de rápida respuesta y de bajo límite de detección y costo (13).

El principio de detección en los biosensores electroquímicos es mostrado en la figura 1. Se basa en la conversión de interacciones biológicas y químicas en señales eléctricas medibles, mediante reacciones redox en la superficie de un electrodo, donde biomoléculas específicas (bioreceptores) se inmovilizan e interactúan selectivamente con el biomarcador (analito) de interés, que está asociado con el cáncer. Los cambios resultantes en la corriente eléctrica o el potencial electroquímico están directamente relacionados con la concentración del biomarcador, permitiendo su detección y cuantificación con alta sensibilidad y selectividad (19).

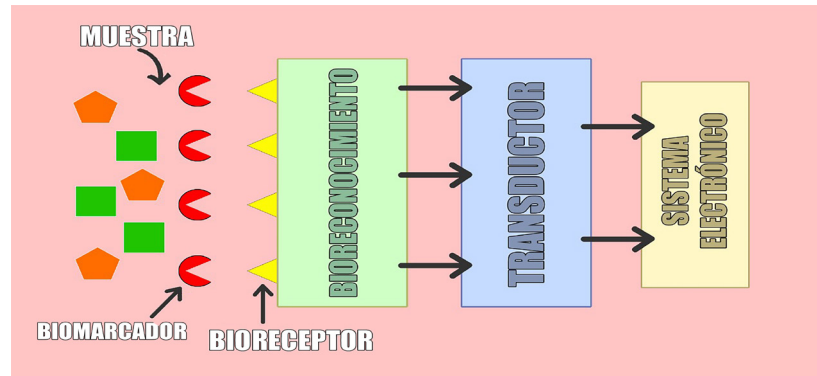


Figura 1. Esquema de los elementos y funcionamiento de biosensores

Entre los biomateriales investigados para la mejora de la detección del cáncer en biosensores electroquímicos, los nanomateriales derivados del carbono han sido objeto de numerosos estudios, debido a sus notables propiedades mecánicas, biocompatibilidad, facilidad de funcionalización y excelente conductividad eléctrica (20,21). La presente revisión muestra los avances más recientes en el uso de nanomateriales basados en carbono en biosensores electroquímicos para la detección de diferentes tipos de cáncer, junto con una visión integral y actualizada de un campo de investigación en constante evolución, con el potencial de impactar positivamente en la detección y tratamiento del cáncer.

Para alcanzar este objetivo, se realiza una revisión de nanomateriales basados en carbono, que incluyen los puntos cuánticos de carbono (CQD), estructuras con dimensiones menores a 10 nm; nanohojas bidimensionales de carbono dispuestas en estructura de panal, como el grafeno; el grafeno funcionalizado con grupos hidroxilo, carboxilo y peroxi, conocido como óxido de grafeno; el óxido de grafeno reducido, que contiene menos grupos funcionales que el óxido de grafeno; nanotubos de carbono de una sola capa, formados por hojas de grafeno enrolladas; y los nanotubos de carbono multicapa, que consisten en hojas de grafeno enrolladas concéntricamente. Estos nanomateriales aportan diferentes propiedades como alta superficie, estabilidad química, facilidad de síntesis y actividad óptica (22–25) las cuáles se desarrollarán y especificarán más en cada sección.

Metodología

Esta sección describe el proceso seguido para la búsqueda, selección y análisis de la literatura científica utilizada en esta revisión bibliográfica. Se utilizaron las bases de datos Scopus y Web of Science debido a su amplio alcance y alto impacto en la literatura científica. Se diseñó una ecuación de búsqueda basada en el uso de operadores booleanos (AND, OR, NOT), combinando las siguientes palabras clave: "carbon nanomaterials", "electrochemical biosensor", "cáncer", "carbon quantum dot", "carbon nanotubes", grafeno, "grafeno oxide" y "reduced graphene oxide". Además, se aplicaron filtros para restringir los resultados a artículos de investigación publicados a partir de 2018 en inglés, con el objetivo de incluir únicamente estudios recientes y relevantes en este campo.

Para la selección de documentos se establecieron criterios de inclusión y exclusión. Solo se consideraron artículos que abordaban el uso de nanomateriales de carbono en biosensores electroquímicos para la detección del cáncer. Se excluyeron las revisiones y artículos en los que no se utilizaban específicamente nanomateriales de carbono en biosensores electroquímicos para aplicaciones oncológicas.

El proceso de selección se llevó a cabo en cuatro fases. En primer lugar, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos recuperados, eliminando aquellos que no se ajustaban a los objetivos del estudio o eran duplicados. A continuación, se identificaron los materiales derivados del carbono utilizados en biosensores electroquímicos para el diagnóstico precoz del cáncer, agrupando los documentos por tipo de nanomaterial (puntos cuánticos de carbono, nanotubos de carbono, grafeno, óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido). Posteriormente, se amplió la búsqueda centrándose en cada tipo de nanomaterial identificado en la fase anterior para aumentar el número de documentos relevantes para cada categoría. Finalmente, se realizó una lectura completa de los estudios seleccionados, extrayendo información metodológica, resultados reportados, relevancia y hallazgos clave de cada estudio.

Para garantizar una síntesis clara de la información, los datos extraídos se organizaron en tablas comparativas por tipo de nanomaterial, lo que permitió un análisis sistemático de las tendencias en el desarrollo de biosensores electroquímicos basados en nanomateriales derivados del carbono. Este enfoque facilitó la identificación de patrones en la evolución de estas tecnologías, sus ventajas y limitaciones, así como las oportunidades de mejora en la detección de diferentes tipos de cáncer. De esta forma se obtuvo una visión actualizada del estado del arte en el uso de nanomateriales de carbono en biosensores electroquímicos para el diagnóstico temprano del cáncer.

Especificidad de los biosensores

Los biosensores electroquímicos no solo requieren tener una plataforma de bioreconocimiento con nanomateriales que garanticen la conducción eficaz de la señal electroquímica, sino que también es necesario que posean bioreceptores para garantizar que el biosensor solo detecte el biomarcador específico asociado con la enfermedad objetivo, en este caso, cáncer. Una adecuada elección funcionalización y ensayo realizado referentes al bioreceptor evita resultados falsos que podrían llevar a diagnósticos erróneos y tratamientos innecesarios o inapropiados.

Una funcionalización comúnmente utilizada es por medio de aptámeros, los cuales son secuencias de ácido nucleico (ADN o ARN) de cadena única que pueden plegarse en estructuras tridimensionales específicas y unirse selectivamente al biomarcador en estudio, por lo que escoger una secuencia adecuada es clave en estos casos. Para un caso puntual Park et al (26) utilizaron la secuencia aptamérica 5'-NH₂-AUG CAG UUU GAG AAG UCG CGC AU-3' para la biodetección del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF₁₆₅), indicador de células tumorales. La inmovilización del aptámero en el biosensor basado en nanotubos de carbono y polianilina utilizó la deposición de una mezcla de aptámero de ARN anti-VEGF₁₆₅ (10 nM) y 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2- Se incubado en una solución de cloruro de -4-metil-morfolinio (DMT-MM) (1% en peso; 40 µl) con la superficie SPCE durante 12 h. Así mismo, se han desarrollado dispositivos para la detección de cáncer de próstata mediante la secuencia (5'-Tiol – (CH₂)₆-TTTTTA ATT AAA GCT CGC CAT CAA ATA GCT TT-3') (27), la detección de ADN tumoral circulante (28), (29).

También existen otro tipo de bioreceptores comunes como lo son los bioreceptores basados en anticuerpos, denominados inmunobiosensores, los cuales se basan en proteínas producidas por el sistema inmunológico en respuesta a antígenos específicos, como proteínas asociadas con el cáncer. Para poder usar estos anticuerpos, primero se prepara la sonda conductora del biosensor, basada en nanomateriales y posteriormente se prepara una solución que contenga el anticuerpo, como en el caso específico de la investigación realizada por Purohit et al (30) en la que diseñaron un biosensor basado en óxido de grafeno, quitosano y dendritas de oro 3D donde, después de preparar la capa conductora, realizaron una solución de 5 µl de anticuerpo del antígeno carciniembrionario (anti-CEA) con (10 µl) de solución de Clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (50 mM) y N-hidroxisuccinimida (50 mM) durante 15 minutos a temperatura ambiente para activar los grupos carboxílicos primarios de la proteína. Esta solución la depositaron sobre el electrodo modificado en condiciones ambientales durante 60 minutos para establecer una interacción covalente con el grupo amino primario de quitosano. Finalmente, para bloquear sitios no especificados y evitar interacciones no específicas se trató adicionalmente con una solución de albúmina sérica bovina (BSA) de 10 µl (1 mg/ml) durante 15 minutos.

Este método es comúnmente usado con el propósito de funcionalización con anticuerpos, como es también el caso de Ren et al (31) para la identificación de antígeno de cáncer 125 mediante su anticuerpo. Aunque estas uniones químicas son muy estables, las uniones capa de conducción/ anticuerpo puede hacerse también mediante adsorción física la cual permite la unión directa de anticuerpos a una superficie sin requerir reacciones químicas complejas ni reactivos adicionales gracias a interacciones de tipo Van der Waals, efectos hidrofóbicos, fuerzas electrostáticas, solvatación y enlaces de hidrógeno (32). Un ejemplo de este caso es el biosensor desarrollado por Echeverry et al (33) en el que fabricaron un biosensor de electrodos de óxido de grafeno reducido grabados con láser y decorados con nanopartículas de oro para la identificación de la glicoproteína indicadora de cáncer CA-19-9 mediante su anticuerpo. La adición del anticuerpo al biosensor se realizó, por un lado mediante la unión a las nanopartículas de oro mediante enlaces Au-S, específicamente con los grupos tiol de los residuos de cisteína expuestos del antiCA-19-9 y, por otro lado el óxido de grafeno reducido, a través de interacciones electrostáticas, de apilamiento π - π e hidrofóbicas, debido a la estructura de carbono sp² característica del grafeno.

Otra técnica empleada para el reconocimiento de biomarcadores es la impresión polimérica molecular, conocida como MIP por sus siglas en inglés. En esta técnica se crea una matriz polimérica alrededor del biomarcador objetivo mediante el proceso de electropolimerización. Posteriormente, el biomarcador objetivo se elimina, dejando una vacancia específicamente diseñada para la captura selectiva de la célula o molécula que se desea identificar (34). Los investigadores Carvalho et al (35) usaron monómero pirrol para la síntesis de la plantilla de la enzima STEAP1 para la detección de cáncer de próstata. La impresión se realizó aplicando variaciones de potencial durante 10 ciclos con un rango de potencial entre $-0,8$ y $1,1$ V a $0,02$ V/s, la solución del monómero pirrol, STEAP1 y solución salina tamponada con fosfato (PBS) y eliminando posteriormente la plantilla de biomarcador dejando caer $5 \mu\text{l}$ de tripsina diluida 100 veces sobre el biosensor modificado e incubando a 37°C durante 1 h, seguido de un procedimiento electroquímico con PBS para eliminar aminoácidos o monómeros sin reaccionar de la superficie de los electrodos, mediante CV durante 10 ciclos con un potencial entre $-0,4$ y $0,5$ V a una velocidad de escaneo de $0,05$ V/s. Otro ejemplo de este método es la investigación de (36) usando una alfafetoproteína como plantilla en un dispositivo basado en grafeno y nanopartículas de oro, para la detección de lesiones tumorales.

Los anteriores son los métodos más comunes usados para la identificación de biomarcadores específicos los cuáles suelen identificarse con diferentes señales dependiendo del tipo de biosensor. Los principales tipos incluyen biosensores amperométricos, voltamétricos e impedimétricos. Los biosensores amperométricos detectan la corriente eléctrica generada por una reacción electroquímica entre la biomolécula de interés y un electrodo, lo que permite la cuantificación del analito (37). Por otro lado, los biosensores voltamétricos miden la corriente eléctrica en función del potencial aplicado al electrodo, lo que proporciona información sobre el proceso químico de óxido reducción con el analito (38) (39). Finalmente, los biosensores impedimétricos cuantifican los cambios en la impedancia eléctrica del sistema, lo que permite la detección de interacciones biomoleculares (40). Las condiciones comunes de estos ensayos consisten en un sistema de tres electrodos: electrodo auxiliar de platino, electrodo de referencia de Ag/AgCl y el electrodo de trabajo, este último es el biosensor electroquímico desarrollado para cada estudio y la forma de determinar su efectividad, es comparar las señales obtenidas cuando se somete a diferentes concentraciones de soluciones que contienen el biomarcador en estudio (41,42)

Otro factor influyente en la determinación del biosensor a desarrollar es el tipo de muestra con el que se va a trabajar ya que para el diagnóstico con biosensores electroquímicos, se requiere una variedad de fluidos biológicos o muestras celulares que contengan el analito de interés. Estos pueden incluir sueros, plasma, saliva, orina, fluido intersticial, entre otros. En el caso de enfermedades específicas, como el cáncer, también se pueden utilizar muestras de tejido tumoral o células cancerosas aisladas. Además, en los estudios de investigación, se emplean fluidos simulados o artificiales a diferentes concentraciones para evaluar la sensibilidad y el límite de detección de los biosensores electroquímicos (43–45).

Perspectiva económica

Los campos de la medicina y el diagnóstico emergen como segmentos de mercado altamente rentables, motivados tanto por un creciente interés en dispositivos de monitoreo y pruebas rápidas

en el punto de atención como por la demanda de métodos modernos de diagnóstico. Este impulso se ve respaldado por avances significativos en la metodología de fabricación, lo que ha permitido el desarrollo de sensores electroquímicos sensibles, selectivos y eficaces para análisis clínicos. La integración de biosensores en una variedad de equipos médicos de diagnóstico añade un nuevo nivel de oportunidades para el mercado en el horizonte proyectado. Además, la inversión masiva en investigación y desarrollo para mejorar la tecnología médica refleja el crecimiento continuo de este sector (46)

El mercado de biosensores, segmentado en diversas aplicaciones como atención sanitaria, agricultura y toxicidad alimentaria, experimentará un crecimiento notable. Se prevé que la atención médica genere la mayor parte de los ingresos debido a su uso en áreas como la administración de medicamentos y la detección de enfermedades. Se espera un rápido aumento en los ingresos de la categoría de toxicidad alimentaria. Las proyecciones indican que el mercado global de biosensores alcanzará los 41.48 millones de dólares para el año 2029, frente a los 20.75 millones de dólares de 2020 donde el mayor país contribuyente a este crecimiento es Estados Unidos seguido por China (47,48). Teniendo en cuenta que el costo del diagnóstico de cáncer está proyectado en 266 billones de dólares para el año 2030, los biosensores emergen como una alternativa mucho más económica al no requerir personal especializado ni equipos robustos o de alta complejidad (49). El mercado de biosensores está en auge gracias a su diversificación en múltiples sectores, con especial énfasis en la atención médica, donde se utilizan para una amplia gama de aplicaciones, desde la detección de enfermedades hasta la de medicamentos. Se observa un crecimiento prometedor con proyecciones que sugieren un panorama aún más expansivo en los próximos años.

Puntos cuánticos de carbono (CQD)

La estructura cuasiesférica de los puntos cuánticos de carbono (CQD) puede ser amorfa o cristalina como también puede ser de base grafitica o turbostrática sp^2 o de láminas de grafeno y óxido de grafeno fusionadas por inserciones de carbono hibridado sp^3 tipo diamante (49). La característica distintiva de los CQD es su capacidad para exhibir propiedades cuánticas debido a su tamaño pequeño. Estas propiedades cuánticas pueden incluir efectos de confinamiento electrónico que les confiere propiedades electrónicas únicas. Los CQD han atraído considerable atención en la investigación debido a su potencial aplicación en electrónica, optoelectrónica, y como agentes de contraste en imágenes biomédicas debido a sus propiedades ópticas únicas (50,51).

El interés en estos nanomateriales radica en la posibilidad de reemplazar los CQD semiconductores tradicionales con bajas propiedades de biocompatibilidad, que, aunque poseen buenas propiedades conductoras, han sido poco explorados en biosensores electroquímicos (52). Sin embargo, estos nanomateriales cuentan con desventajas que limitan su uso para este propósito como lo son: su síntesis en un proceso de varios pasos, condiciones químicas duras y un control deficiente del tamaño (53). De acuerdo con la información reportada en la tabla 1, la mayoría de las investigaciones de los CQD en biosensores electroquímicos se han centrado en el diagnóstico de cáncer de mama (54–63), encontrándose que la presencia de CQD favorece la interacción de la tiónina con el dsDNA, para detectar el gen BRCA1, obteniendo un límite de detección de $0,003 \mu\text{mol L}^{-1}$ (54). La fuerte conductividad eléctrica y gran superficie específica de los puntos

cuánticos de carbono han permitido su uso como sustrato para iones metálicos en la detección de cáncer de mama (60). Abdel-aal et al. (57) encontraron límites de detección similares a los reportados por García et al. (54) con un nanocompuesto de polipirrol y puntos cuánticos de carbono.

Adicionalmente, se han desarrollado biodispositivos inalámbricos para la detección de células relacionadas con cáncer de mama (62) mediante el uso de hidrogeles de gelatina conjugada con ureidopiriminona (Gel-UPy) que incorporan puntos de carbono que contienen diseleniuro al reaccionar con células MDA-MB-231 no el nanocompuesto de carbono, ácido hialurónico, óxido de titanio y iones Cu^{2+} para la diferenciación de pifosfatasa y alcalinofosfatasa de células cancerígenas, logrando un límite mínimo de detección de 2.31 células/mL (64).

El uso de CQD en biosensores electroquímicos para otros tipos de cáncer diferentes a los ya mencionados no ha sido muy amplia, pero se encontraron investigaciones relacionadas para los casos de detección de tumores malignos específicos (65), cáncer de ovario (66), páncreas (67) y próstata (68).

Tabla 1. Investigaciones sobre el uso de puntos cuánticos de carbono (CQD) en biosensores electroquímicos para detección de diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Funcionalización	Biomarcador/ Biorreceptor	Límite de detección	Rango	Ref.
Mama	Tionina como indicador de hibridación y CQD como nanosustrato para la inmovilización directa de la sonda de ADN	BRCA1 / Tionina	55.0 pg μL^{-1}	No reporta	(54)
Mama	Sulfuro/nitrógeno, polipirrol, ftalocianina de cobalto	HER2 / HB5	0.00141 ng/mL	1–10 ng/mL	(55)
Mama	Ftalocianina de ácido tetrafenoxiacético de cobalto (CoTAPc), QD grafeno dopados S y N, nanopartículas de oro y nanopartículas de óxido de cerio	HER2 / HB5	6.0 pg/mL	1–10 ng/mL	(56)
Mama	Electrodo de grafito lápiz/puntos de carbono/polipirrol sobreoxidado (Ov-Ox PPy/CD/PGE)	triptófano (Trp) / Ov-OX PPy	0.003 $\mu\text{mol L}^{-1}$	0.01 - 0.09 $\mu\text{mol L}^{-1}$ y 0.5 - 9.0 $\mu\text{mol L}^{-1}$	(57)
Mama	Puntos cuánticos de grafeno (GQD)	Antígeno de diferenciación-44 (CD44) / Anti-CD44	2.71 fg/mL	1.0 pg/mL - 100.0 ng/mL	(58)
Mama	Puntos cuánticos de grafeno (GQD) ricos en grupos de ácido carboxílico modificados con nanopartículas de oro y una estructura binuclear de porfirina (CoP-BNF)	HER2 / HB5	0.0489 ng/mL	No reporta	(59)
Mama	Nanoescamas de antimoneno (AMNF) y puntos cuánticos de carbono (CQD) como sustrato para el ion cadmio (Cd2+)	miRNA-21 / ss-RNA	21 a.M	100 aM-100 nM	(60)
Mama	Puntos cuánticos de grafeno dopados con nitrógeno	Células MCF-7 / fitohemaglutinina-L (PHA-L)	1 célulass mL-1 en PBS y 2 célulass mL-1 en suero humano	5 a 106 células ml-1 en PBS y 20-106 células ml-1 en suero humano	(61)
Mama	Hidrogeles de gelatina conjugada con ureidopiriminona (Gel-UPy) que incorporan puntos de carbono que contienen diseleniuro (dsCD)				(62)
Mama	Nanopartículas de oro/puntos cuánticos de grafeno/película de óxido de grafeno	miRNA-21, miRNA-155, and miRNA-210 /	0.04, 0.33, y 0.28 fM	0.001 - 1000 pM	(63)
Tumores malignos	Puntos cuánticos de carbono dispersos en matriz de polimetilmetacrilato	TNF- α / anti-TNF- α	0.05 pg mL $^{-1}$	0.05–160 pg mL $^{-1}$	(65)
Ovario	Óxido de zinc, tinta de carbono	CA-125 / CA125 anticuerpos miR-141 / ADN	0.1 fg·mL $^{-1}$	1 ag·mL–1 – 100 ng·mL $^{-1}$	(66)
Páncreas	ADN monocatenario (tiol-ss-ADN) modificadas y tioladas con puntos cuánticos de óxido de grafeno	monocatenario (tiol-ss-ADN) modificadas y tioladas	0.091 pM	2.3 - 6.1 nM	(67)
Próstata	Nanopartículas de oro, nanotubos de carbono de paredes múltiples y puntos cuánticos de grafeno	PSA / Anti-PSA	0,48 pg/ml	1 - 10.000 pg/ml	(68)

Nanotubos de carbono

Los nanotubos de carbono (CNT) son hojas de grafeno enrolladas para formar un cilindro con alta relación de longitud/diámetro. De acuerdo con el número de láminas de carbono, se clasifican en nanotubos monocapa, o de pared simple, y de pared doble o multicapa (69). Los nanotubos se destacan por su alta capacidad de funcionalización y buenas propiedades conductoras (70). No obstante, algunos estudios reportan que en su estado prístino tienen un nivel de toxicidad riesgoso para la salud (71–73). Aunque la razón no ha sido determinada con exactitud, las causas apuntan a la heterogeneidad de su superficie que puede inducir su reacción con proteínas plasmáticas y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) las cuales activan una respuesta inflamatoria mediante la liberación de citocinas e inducen la liberación de factores apoptóticos que conducen a la muerte celular (74).

Otras investigaciones demuestran que los nanotubos funcionalizados o en forma de agregados estructurados no revelan evidencia de toxicidad ya que la modificación de la superficie de los nanotubos de carbono reduce su reactividad y mejoran su biocompatibilidad (75,76). Además, la formación de agregados estructurados puede minimizar la exposición de la superficie activa de los nanotubos de carbono, reduciendo el potencial de interacción con biomoléculas y la consiguiente toxicidad.

Nanotubos de monocapa

En la tabla 2 observamos que los CNT de pared simple funcionalizados con ADN monocatenario se han usado para el diagnóstico de cáncer de vejiga (77) y cáncer de mama (78–80) aprovechando la excelente afinidad de diferentes nanoestructuras combinadas con una alta superficie los nanotubos de carbono (81).

Las detecciones del cáncer son posibles gracias a que los nanotubos de carbono proporcionan conductividad y capacidad de funcionalización con otros nanomateriales y con biorreceptores como el antígeno carcinoembrionario (CEA) (82), glicoproteína tipo p (P-gp) (83) o exosomas derivados de células A549 (84).

Tabla 2. Investigaciones sobre el uso nanotubos de carbono monocapa en biosensores electroquímicos para detección de diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Funcionalización	Biomarcador	Límite de detección	Rango	Ref.
Tumores malignos	ADN/ferroceno	Exosomas derivados de células A549 / Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)	9.38×10^4 exosomas/mL	4.66×10^6 - 9.32×10^9 exosomas/mL	(84)
Tumores malignos	Nanohíbrido jerárquico tridimensional basado en nanocristales bimetálicos de Cu-Au integrados en matrices de nanotubos de carbono cultivados verticalmente en esferas de carbono	CEA / anti-CEA	0,5 pg/mL	$0,025^{-25}$ ng/mL	(82)

Mama	Puntos cuánticos de antimonio (AMQD), tintes heterocíclicos aromáticos y nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT)	microRNA-21y miARN-155 / ss-RNA(1 5 5)	64 aM y 89 aM	0 - 1 pM	(78)
Mama	Nanoestructuras de paladio (Pd) soportadas sobre nanotubos de carbono oxidados	HER2 / Anti-HER2	1 ng/mL	10 - 100 ng/ml	(81)
Mama	Nanotubos de carbono de pared simple (SWCNT) que incorporan la polimerización de un monómero de propanoato de 3-(1H-pirrol-1-il) de oxiran-2-ilmetilo (Pepx)	Calreticulina (CALR) / anti-CALR	4,6 fg/mL	0,015 - 60 pg/mL	(79)
Mama	Óxido de grafeno reducido electroquímicamente y nanotubos de carbono de pared simple	HER2 / Anti-HER2	50 fg/mL	0,1 pg/mL - 1 ng/mL	(80)
Vejiga	ADN monocatenario	miARN-21 / ssADN	3,0 fM		(77)
Leucemia	Sin funcionalización además del anticuerpo	Glicoproteína P (P-gp) / anti-glicoproteína P	19 células/mL	1.5 × 10 ³ células/mL – 1.5 × 10 ⁷ células/mL	(83)

Tabla 3. Investigaciones sobre el uso nanotubos de carbono multicapas en biosensores electroquímicos para detección de diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Funcionalización	Biomarcador	Límite de detección	Rango	Ref.
Tumores malignos	Espinela de cobre y cobalto (CuCo ₂ O ₄)/ Nonotubos dopados con N	25(OH)D3 / aptámero G-quadruplex VDBA14-35	0.063 pM	1×10 ⁻¹³ - 1×10 ⁻⁶ M	(85)
Tumores malignos	Carbono mesoporoso funcionalizado con nanotubos de carbono multicapa y nanopartículas de oro	Exosomas de cáncer extraídos de la línea celular MCF7 / CD9 proteína	70 exosomas/ μL	1×10 ² - 1×10 ⁷ exosomas/μL	(86)
Mama	Nanopartículas de oro	HER2-ECD / anti-HER2-ECD	0,16ng/mL	7.5 - 50 ng/mL	(87)
Mama	Nanotubos de doble capa, nanohojas semiconductoras de disulfuro de tungsteno, nanopartículas de plata	miARN-21 / ADN complementario	1.54 aM	10 ⁻¹⁸ - 10 ⁻¹¹ M	(88)
Mama	Sulfonato de poliestireno (PEDOT). :PSS) PEDOT:PSS y Nanopartículas de oro	HER2 / aptámero-anticuerpo HER2 (Apt-HER2-Ab*)	1.979 fg mL ⁻¹	10 ⁻² - 10 ³ ng mL ⁻¹	(89)
Mama	Nanopartículas de oro (GNP) y nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT)	HER2 / aptámero, MCH	4,4 μg/mL	1 Pg/mL - 25 ng/mL	(90)
Mama	Nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT) depositados en aguja del electrodo	4T1 y MC4L2		Detección in vivo en biomodelos	(91)
Ovario	<u>AuNPs@MWCNTs</u>	CA125 / tratamiento ácido (H ₂ SO ₄ y HNO3) de los CBN.	No reporta	0.001 - 10 μg/mL	(92)



Ovario	Nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNT) modificada con amina	Antígeno del carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) / anticuerpo anti-SCC-Ag	80 pM	60 - 120 pM	(93)
Cervical	Nanocompuesto de óxido de grafeno reducido y nanotubos de carbono de paredes múltiples	VPH-18 / ssDNA	0,05 fM	0,01 fM y 0,01 nM	(94)
Próstata	Polimerización del monómero como el ácido pirrol-2-carboxílico (PY-COOH) con un nanocompuesto de nanopartículas dendríticas de platino aminadas con nanotubos de carbono (CNTs-PAH/Pt).	Antígeno epitelial de la próstata 1 STEAP1 / Impresión molecular en polímero	No reporta	130 pg/mL - 13 µg/mL	(95)
Próstata	Nanotubos de carbono de paredes múltiples funcionalizados con carboxilo (MWCNT) y nanopartículas de Fe ₃ O ₄	PSA / anti-PSA	0.39 pg/mL	2.5 pg/mL - 100 ng/mL	(96)
Próstata	Nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT) modificados con nanopartículas de oro (AuNP)	PSA / ADN monocatenario tiolado autoensamblado	1 pg/mL	1–100 ng/mL	(97)
Páncreas	Grupo carboxilo	miARN / ss-DNA	3 pM	1.3 ⁻¹² nM	(98)
Páncreas	Nanotubos de carbono de paredes múltiples y nanopartículas de oro	Microácido ribonucleico (miR-21)	3,68 fM	No reporta	(99)
Pulmón	Compuesto de UiO-66-NH ₂ y nanotubos de carbono de paredes múltiples carboxilados (CMWCNT) y quitosano funcionalizado con nanopartículas de oro	Antígeno 21-1 del fragmento de citoqueratina 19 (CYFRA 21-1) / Anti-CYFRA 21-1	1.15 pg/mL	0.005–400 ng/mL	(100)
Pulmón	Nanotubos de carbono amidados de paredes múltiples (Au NCs/MWCNT-NH ₂)	ARN largos no codificantes (lncRNA) MALAT 1	42.8 fM	10 ⁻⁷ – 10 ⁻¹⁴ M	(101)
Hígado	Fe ₃ O ₄ /MWCNTs-COOH/Nanopartículas de oro	Alfafetoproteína (AFP) /Anti-AFP	1.09034 pg mL ⁻¹	1 pg mL ⁻¹ – 10 µg mL ⁻¹	(102)
Hígado	Nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT) con película de quitosano	OV6 / Anti-OV6	100 células/mL	1×10 ² - 5×10 ⁵ células/mL	(103)
Colorrectal, pancreático pulmón	Nanotubos de carbono de paredes múltiples/líquido iónico de quitosano/ nanopartículas de oro	Mutación gen KRAS / enzima T7E1	11,89 fM	100 fM - 1 µM	(104)

Nanotubos multicapa

Como se muestra en la tabla 3 la funcionalización de estos materiales con nanopartículas de oro ha logrado el desarrollo de biosensores electroquímicos para detección de cáncer de mama (87) donde alcanzaron un límite de detección bajo de 0,16 ng/mL. Lo anterior se logró gracias a las contribuciones de alta sensibilidad de los nanotubos combinado con las propiedades de las nanopartículas de oro para una inmovilización efectiva de antígeno HER2 usados como biomarcadores en este ensayo. La mayoría de los biosensores basados en nanotubos multicapas se han empleado en el diagnóstico de cáncer de mama (87–91), empleando funcionalizaciones con nanopartículas metálicas, principalmente de oro y plata.

Otros cánceres estudiados con estos nanomateriales son el cáncer de próstata (95–97), cáncer cervical (94), cáncer de pulmón (100,101), cáncer de páncreas (99) (98), cáncer colorrectal (104), cáncer de ovario (88,93), cáncer de hígado (102) o biomarcadores relacionados con células tumorales (85).

Grafeno

El grafeno es un alótropo bidimensional del carbono, de un átomo de espesor con hibridación sp^2 (105). Es un nanomaterial con gran área superficial, buena biocompatibilidad y una conductividad eléctrica superior, comparado con los otros derivados del carbono, que lo hacen ideal para detectar y cuantificar biomarcadores de cáncer (106,107). El grafeno presenta un notable potencial para su funcionalización con diferentes tipos de fármacos, agentes biológicos (proteínas y ácidos nucleicos), metales y sondas fluorescentes, destinadas a la detección de componentes intracelulares, gracias a su geometría plana (108).

La simplicidad para su funcionalización combinada con sus excelentes propiedades eléctricas ha impulsado un gran número de investigaciones sobre el uso de este nanomaterial en biosensores electroquímicos para detección de tumores malignos, cáncer de próstata, mama e hígado (tabla 4).

Tabla 4. Investigaciones sobre el uso de grafeno en biosensores electroquímicos para detección de diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Funcionalización	Biomarcador / Biorreceptor	Límite de detección	Rango	Ref.
Tumores malignos	Transistor de efecto de campo basado en grafeno aptamérico con geometría de puerta enterrada con HfO ₂ como capa dieléctrica y circuitos de procesamiento de señales en línea para medir las señales	Interleucina-6 (IL-6) / Sin etiqueta	12 pM	No reporta	(109)
Tumores malignos	Transistor de efecto de campo de grafeno modificado con anticuerpos	Antígeno carcinoembrionario (CEA) / Sin etiqueta	100 pg/mL	100 pg/ml - 100 ng/mL	(110)
Tumores malignos	Electrodos de grafeno grabados con láser sobre hoja de poliimida	eIF3d biomarcador proteico / Anti-eIF3d	50.4 ng/mL	75–500 ng/mL	(111)
Tumores malignos	Espuma de grafeno Funcionalizado con ácido pirencarboxílico	IL-10 / Anti-IL-10	7.89 fg/mL	10 fg/ml y 100 fg/ml	(112)
Tumores malignos	Nanoláminas de grafeno decoradas con nanopartículas de Ag (GNSs@Ag NPs)	Antígeno carcinoembrionario (CEA)	0.5 fg/mL	0.001 pg/mL - 10 pg/mL	(113)
Tumores malignos	Películas delgadas uniformes de grafeno funcionalizado con amina (f-grafeno) y nanohíbrido Ti ₃ C ₂ -Mxene	Antígeno carcinoembrionario (CEA) / anti-CEA	0.30 pg/mL	0.01 pg mL ⁻¹ - 2000 ng mL ⁻¹	(114)
Tumores malignos	Películas de grafeno de gran tamaño (~ 2,5 × 1,0 cm ²), uniformes, continuas, de una sola capa sobre sustrato de cobre (Cu) empleando	Antígeno carcinoembrionario (CEA) / anti-CEA	0.23 ng/mL	1,0 - 25,0 ng mL ⁻¹	(115)
Tumores malignos	Nanocompuesto de grafeno-zirconia	Antígeno carcinoembrionario (CEA) / anti-CEA	4.25 pg/mL	0.01 - 10 ng/mL	(116)
Tumores malignos	Grafeno funcionalizado con amina	microRNA-155 /anti-microARN-155	12.5 fM/mL	30 fM mL ⁻¹ - 1 pM mL ⁻¹	(117)
Tumores malignos	Nanomateriales dendríticos cúbicos de oro/platino funcionalizados con grafeno dopado con nitrógeno cargado con iones de cobre	Antígeno carcinoembrionario (CEA) / anti-CEA	0,167 pg/mL	0,5 pg/ml - 50 ng/ml	(118)
Tumores malignos	Transistor de efecto de campo de grafeno	Gonadotropina coriónica humana (hCG) / anti-hCG	1 pg/mL	1 pg/mL - 1 ng/mL	(119)
Mama	Polipirrol, nanopartículas de oro	miRNA-21 / Sin etiqueta	0.020 fM	1.0 fM - 1.0 nM	(120)
Mama	Grafeno grabado con láser (LSG) modificado con oro nanoestructurado	HER2	0,008 ng/mL	0,1 - 200 ng/mL	(121)
Mama / Ovario	Nanofibras de óxido de manganeso III (GMnO) dopadas con grafeno electrohiladas	BRCA1 / ADN monocatenario	0,8 ± 0,069 pM	10 pM - 1 μM	(122)
Próstata	3-aminobenzoic acid (ABA), nanopartículas porosas de oro y plata.	PSA / Anti-PSA	50 amol/L	0,0001 y 1000 pmol/L	(123)
Próstata	Quitosano	Sarcosina oxidasa (SOx) / Sarcosina	0.001 μM	0.001–100 μM	(124)
Próstata	Óxido de hierro Fe ₃ O ₄	PSA / anti-PSA	0.38 ng/mL	1 - 150 ng/mL	(125)
Próstata	Tela de carbono modificada con nanopartículas de oro	microARN-141 / aptamero 1 (APT1)	50 aM	0.1 fM - 1 nM	(126)
Próstata	Aerogel (GA) de grafeno 3D/AuNPs/Nafion	PSA / Anti-PSA	0.0306 ng·mL ⁻¹	0.05 - 50 ng·mL ⁻¹	(127)
Próstata	Nanoplaquetas de grafeno con copolímeros dibloque	PSA / anti-PSA	40 fg mL ⁻¹	0,1 pg mL ⁻¹ - 100 ng mL ⁻¹	(128)
Hígado	Nanopartículas de oro	Alfafetoproteína (AFP) / Impresión molecular en polímero	3.7 pg/mL	0,001 ng/mL - 1000 ng/mL	(129)
Pulmón	Grafeno 3D funcionalizado con nanopartículas de Ag	CYFRA21-1 / ssDNA	1.0×10 ⁻¹⁴ M	1.0×10 ⁻¹⁴ - 1.0×10 ⁻⁷ M	(130)

De acuerdo con la tabla 4 el 50% de las investigaciones han apuntado al desarrollo de biosensores para el diagnóstico de tumores malignos no específicos (115) (116) (117) (118) (119) por medio de la detección de antígeno carcinoembrionario, una glicoproteína normal en fetos, pero que indica la presencia de tumores en personas adultas (131). Ejemplo de esto es el biosensor desarrollado con nanoláminas de grafeno decoradas con nanopartículas de plata (113), que alcanzó un límite de detección bajo de 0.5 fg/mL y rango de detección lineal de 0.001 pg/mL a 10 pg/mL. Para este mismo biomarcador, se han funcionalizado láminas delgadas de grafeno con amina y nanohíbrido Ti_3C_2 -Mxene con límite de detección bajo de 0.30 pg mL⁻¹ y rango de detección de 0.01 pg mL⁻¹ a 2000 ng mL⁻¹ (114). También se ha detectado este biomarcador mediante compuestos de grafeno-zirconia (116), grafeno-cobre (115) o nanomateriales dendríticos cúbicos de oro/platino con grafeno funcionalizado con azufre y nitrógeno (118) con límites de detección menores a los 4 pg/mL.

La proteína interleucina-6 (IL-6) (109), la subunidad D del factor 3 de iniciación de la traducción eucariota (eIF3d) (111), el antígeno carcinoembrionario (CEA), microRNA-155 (117), y gonadotropina coriónica humana (hCG) (119), están relacionadas con la presencia de diferentes tipos de cáncer y han sido detectadas solo con nanopartículas de grafeno funcionalizadas con sus respectivos anticuerpos, alcanzando límites de detección de 12 pM, 50.4 ng/mL, 100 pg/mL, 12.5 fM mL⁻¹ y 1 pg/mL, respectivamente, demostrando la capacidad del grafeno para conducir la señal bioquímica producida por la interacción biomarcador-biorreceptor.

Para el diagnóstico de cáncer de próstata se han estudiado nanocompuestos de grafeno con nanopartículas de oro (126) alcanzando límites de detección de 50 aMol/L (S/N = 3) y un rango de detección entre 0,0001 y 1000 pmol/L al producirse una reacción de oxidación entre el aptámero glucosa oxidasa y el analito de antígeno específico prostático. El mismo límite de detección se obtuvo al adicionar nanopartículas de plata y ácido 3-aminobezóico al nanocompuesto de grafeno y nanopartículas de oro para detectar microARN-141 también relacionado con cáncer de próstata (123). Otro tipo de funcionalizaciones con nanopartículas como de óxido de hierro (125), biopolímeros como el quitosano (124) e incluso polímeros sintéticos como el poliestireno y el ácido poliacrílico (128) han conseguido límites de detección menores a los 0.001 µM al detectar biomarcadores relacionados con el cáncer de próstata (132).

De acuerdo con la tabla 4 el tercer tipo de cáncer más estudiado en la detección con biosensores basados en grafeno es el cáncer de mama. Para este, se han desarrollado biosensores basados en grafeno electrohilado y nanofibras de óxido de manganeso III (122) donde se aprovechan las propiedades eléctricas inherentes de las nanofibras electrohiladas para lograr una cinética de reacción superior alcanzando un límite mínimo de detección de 0,8 pM y un rango de 10 pM a 1 mM. Los biosensores de grafeno funcionalizado con oro nanoestructurado (121) y nanopartículas de oro y polipirrol (120) han alcanzado límites de detección de 0,008 ng/mL y 1.0 fM respectivamente gracias a que el grafeno en el nanocompuesto aumenta tanto el área de superficie como la conductividad del electrodo.

Otros cánceres como de pulmón e hígado se han investigado por medio de la detección del gen CYFRA21-1 con un biosensor de grafeno 3D funcionalizado con nanopartículas de Ag (130), obteniendo un límite mínimo de detección de 1.0×10^{-14} M, gracias a que estos nanocompuestos proporcionan un microambiente favorable para retener la bioactividad del ADN de la sonda

inmovilizada y promover eficazmente la transferencia de electrones debido a su excelente biocompatibilidad y buena conductividad. El cáncer de hígado (129) también se ha detectado mediante la funcionalización de grafeno con nanopartículas de oro, a través de la detección de alfafetoproteína, una proteína cuya presencia es normal en el desarrollo del feto, pero que en adultos puede indicar la presencia de tumores malignos, con un límite de detección bajo de 3.7 pg/mL y un rango de 0.01 ng/mL-1000 ng/mL.

Óxido de grafeno y óxido de grafeno reducido

El óxido de grafeno (GO) y el óxido de grafeno reducido (rGO), son derivados del grafeno, que se componen de una capa de grafeno con grupos funcionales hidroxilo, carbonilo, peróxido y carbonilo (133). Un modelo conocido, mas no definitivo para el GO, es el de Lerf y Klinowski que postula una distribución aleatoria de grupos hidroxilo y epoxi a través de la capa de óxido de grafeno, mientras que los grupos carboxilo y carbonilo se ubican en el borde de la capa (134). Esta capa consta de una región de anillo de benceno (estructura hexagonal plana) no oxidado y una región de anillo alifático (los átomos de carbono en esta región pueden formar cadenas abiertas en lugar de estructuras cerradas como en el benceno) oxidado de seis miembros, las cuáles varían según el grado de oxidación y la distribución aleatoria del GO (134). Además de estas zonas con diferente grado de oxidación también presentan defectos de hueco debido a la sobre-oxidación y exfoliación del proceso de síntesis (135).

La reducción del GO a rGO se realiza para obtener propiedades similares a las del grafeno, mejorando, por ejemplo, sus propiedades conductoras (36). El rGO presenta la ventaja de que la síntesis de GO es mucho más fácil y económica, teniendo en cuenta que el grafeno requiere de medios líquidos con rendimientos muy bajos o equipos de alto costo en condiciones demandantes como tipo de sustratos o temperaturas elevadas (20,136).

Tanto el GO como el rGO se han usado ampliamente en biosensores electroquímicos para detección específica de células cancerígenas debido a su amplia superficie, buena conductividad eléctrica, inmovilización de biomoléculas como ADN, mutaciones de proteínas y microARN con gran sensibilidad y selectividad (106).

Como se muestra en la tabla 5 la presencia de cambios asociados a tumores se ha detectado gracias a la implementación de GO en una estructura tipo sándwich basada en azul de Prusia/óxido de grafeno (GO/PB) y nanopartículas puntiagudas de oro-óxido de hierro para detectar exosomas derivados de tumores (MCF-7), gracias a que la combinación de azul de Prusia/GO tiene excelentes propiedades electroquímicas favoreciendo la transferencia de electrones eficiente alcanzando un límite mínimo de detección de 80 partículas· μL^{-1} (137).

El GO ha sido implementado en mayor medida en biosensores para la detección de cáncer de mama (138–143) por medio de diferentes tipos de funcionalizaciones como con nanopartículas de oro y puntos cuánticos de grafeno (63), nanopartículas de oro y disulfuro de molibdeno (141), diferentes iones metálicos (143), nanopartículas bimetálicas de oro-platino (142) con límites de detección menores a 1.5 $\mu\text{g/mL}$, gracias a que las láminas de GO pueden mejorar la señal electroquímica y sensibilidad al aumentar la conductividad y el área de superficie específica.



Tabla 5. Investigaciones sobre el uso óxido de grafeno (GO) en biosensores electroquímicos para detección de diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Funcionalización	Biomarcador / Biorreceptor	Límite de detección	Rango	Ref.
Tumor maligno	Plataforma tipo sándwich basada en azul de Prusia/óxido de grafeno y nanopartículas puntiagudas de Au@Fe ₃ O ₄	Exosomas derivados de tumores (MCF-7) / Anticuerpo EpCAM	80 partículas·μL ⁻¹	2,0×10 ² - 5,0×10 ⁵ partículas·μL ⁻¹	(137)
Mama	Diferentes iones metálicos (Co ²⁺ , Ni ²⁺ , Mn ²⁺ , Zn ²⁺ , Fe ³⁺ , Cr ³⁺ , La ³⁺)	miARN-21	1.18 aM	10 ⁻¹⁷ -10 ⁻¹² M	(142)
Mama	Óxido de grafeno funcionalizado bidimensional (2D)	HER2 / anti-HER2	0.59 ng/mL	0.5 ng/mL 25 ng/mL	(140)
Mama	Poli(3-aminobencilamina)/seleniuro de molibdeno bidimensional (2D)/óxido de grafeno modificado con nanopartículas de 2,3-diaminofenazina-oro y nanopartículas de toluidina azul-oro	15-3 (CA 15-3) y microARN-21 (miARN-21) / anti-CA 15-3 y sondas de captura de ADN-21	0,14 U mL ⁻¹ y 1,2 fM	0–500 U mL ⁻¹ y 0–1000 pM	(141)
Mama	Óxido de grafeno carboxilado con deposición de nanopartículas de oro-platino	miARN-21 / estreptavidina y una sonda de captura biotinilada	1 fM	1 fM - 1 μM	(143)
Mama	Compuesto de líquido iónico y óxido de grafeno (GO-IL-PGE)	BRCA1 / Sin biorreceptor	1.48 μg/mL	2–10 μg/mL	(139)
Cervical	Nanopartículas de oro recubiertas de plata	virus del papiloma humano-16 (VPH-16) / ADN-VPH	100aM	100aM - 1 μM	(144)
Colorrectal	Polipropileno-imina (PPI)	Antígeno carcinoembrionario (CEA) / anti-CEA	0.3 pg/mL	0.001 - 2000 ng/mL	(145)
Colorrectal	Óxido de grafeno (GO) decorado con nanoestructuras de nanoflores de oro (Au) (GO@Au-NS)	miR-223 / sondas de ADN tiolado (Cap-223)	0.012 aM	zM - nM	(146)
Hígado	Electrodo de carbono serigrafiado modificado con óxido de grafeno con el éster de N-hidroxi-succinimida del ácido 1-pirenobutírico	células HepG2 de hepatoma humano Anti-HepG2	1 × 10 ³ células/mL	1×10 ³ - 3×10 ⁵ células/mL	(147)
Pulmón	Dos capas de nanocompuesto de óxido de grafeno-quitosano@polivinilpirrolidona-nanourchin de oro (GO-CS/PVP-AuNUs)	miARN- 141 y miRNA-21 / sonda basada en dhDNA	0.89 y 1.24 fM	2.0 - 105 fM	(148)
Pulmón	Nanourchin de polivinilpirrolidona-oro de óxido de grafeno-quitosano de película nanocompuesta de dos capas	miR-141 / hematoxilina	0.94 fM	2.0 –5.0×10 ⁵ fM	(149)
Pulmón	Compuestos de óxido de zinc/óxido de grafeno poroso (ZnO/HGO)	antígeno carcinoembrionario (CEA) y CA153 / anti-CEA y anti-CAI153	0.07 ng/mL y 0.22 U/mL	0,1 - 20 ng/ml y 0,5 - 70 U/ml	(150)
Pulmón	Funcionalizado con el biorreceptor	ADN del cáncer de pulmón / ácido nucleico peptídico (PNA)	0.213 aM	1.0 aM a 100 fM	(151)
Oral	Nanopartículas de oro, Hexacianoferrato de gadolinio activo redox (GdHCF)	Cyfra-21-1 / Anti-cyfra-21–1	0.039 (± 0.01) ng/mL	2–50 ng/mL	(152)
Oral	Óxido de grafeno conjugado con aptámero con azul de metileno y óxido de grafeno unido covalentemente con azul de metileno	TNF-α / azul de metileno (MB)	1 pg mL ⁻¹ y 10 pg mL ⁻¹	1-400 pg mL ⁻¹ y 10-300 pg mL ⁻¹	(153)

El segundo tipo de cáncer más estudiado para su detección por medio de biosensores basados en GO, es el cáncer de pulmón, con nanocompuestos como óxido de grafeno-quitosano, polivinilpirrolidona-nanourchin de oro para la detección de miARN-141 y miRNA-21 relacionados con este tipo de cáncer (148,149), compuestos de óxido de zinc/óxido de grafeno poroso (150) y únicamente la funcionalización con el biorreceptor (151).

Así mismo, se ha estudiado la detección de otros tipos de cáncer como el cáncer cervical (144), cáncer colorectal (145,146), cáncer oral (152,153), cáncer de próstata (154) y cáncer de hígado (147), mediante el uso de biosensores basados en nanopartículas de GO.

La tabla 6 resume las investigaciones reportadas sobre el uso de biosensores electroquímicos basados en rGO para la detección de distintos tipos de cáncer; llama la atención que el rGO se ha investigado para la biodetección de diversos tipos de cáncer, entre los que se encuentra el cáncer de mama con algunas funcionalizaciones como níquel-hierro, puntos cuánticos de grafeno conjugado con plata y nanoestrellas de oro (155), nanocompuesto de polímero de polipirrol sustituido con rGO/amino (156), carbono mesoporoso ordenado y nanopartículas de oro (157), sulfuro de cobre (158), nanotubos de oro-paladio (159), nanopartículas de oro (160–162), polímeros conductores (163–165), nanopartículas de rodio (166), ZnMn_2O_4 (167) o la investigación realizada por Xia et al. (165) donde lograron funcionalizar un electrodo de carbono con nanohojas de rGO 3D y nanofibras de polianilina, que resultó en un efecto sinérgico sobre la biodetección, alcanzando un límite mínimo de detección de 3.01×10^{-16} M (3S/m).

Otra investigación enfocada en la detección de este tipo de cáncer es la de Sadrabadi et al. (168), en este caso, los investigadores desarrollaron un biosensor compuesto por un electrodo de pasta carbono magnético, nanoestructura metalorgánica (denominada MOF) de cobre, nanofibras de carbono y láminas de rGO funcionalizado con hierro; esta composición alcanzó un límite de detección bajo de 0,08 fM, gracias a la suma de los sitios metálicos y derivados del carbono que proporcionaron una buena transferencia de electrones, además de la capacidad de inmovilización del analito del rGO magnético.

Tabla 6. Investigaciones sobre el uso óxido de grafeno reducido (rGO) en biosensores electroquímicos para detección de diferentes tipos de cáncer

Tipo de cáncer	Funcionalización	Biomarcador / Biorreceptor	Límite de detección	Rango	Ref.
Mama	Níquel-hierro (Fe-Ni@rGO), puntos cuánticos de grafeno conjugado con plata (GQD-Ag) y nanoestrellas de oro (GNS)	miR-155 / hematoxilina-ssADN y scADN	20.2 aM	0.05 fM - 50.0 pM	(155)
Mama	Nanocompuesto de polímero de polipirrol sustituido con óxido de grafeno reducido/amino	calreticulina (CALR) /anti-CALR	10.4 fg/mL	0.025 - 75 pg/mL	(156)
Mama	Tionina (TH), óxido de grafeno reducido (rGO), carbono mesoporoso ordenado (CMK-3) y nanopartículas de oro (AuNPs)	miRNA-21 / azul de metileno (MB)	0,046 fM	0,1 fM - 1 pM	(157)
Mama	Óxido de grafeno reducido (RGO) y sulfuro de cobre (CuS)	carbohidrato marcador tumoral 15-3 (CA15-3) / Anti-CA15-3	0.3 U/mL	1.0-150 U/mL	(158)
Mama	Nanocubos de Au-Pd y rGO	H ₂ O ₂	4 nM	0.005 µM - 3.5 mM	(159)
Mama	Óxido de grafeno reducido (rGO) decorados con nanopartículas de oro (AuNP)	Gen MGMT ds-metilado / ácido nucleico peptídico (PNA)	0.86 pM	1 pM - 50 µM	(160)
Mama	Nanopartículas de rGO y oro	Factor de crecimiento endotelial vascular A (165) (VEGF-A(165)) / Sin biorreceptor	0,007 pg/mL	20 - 120 pg/mL	(161)
Mama	Óxido de grafeno reducido (rGO) y AuNP modificadas con ácido pirencarboxílico (PCA) y 6-ferrocenilhexanotiol (Fc-SH)	miRNA-21 / sondas de captura de ARN-21	5 fM	No reporta	(162)
Mama	Óxido de grafeno/poli(2-aminobenzilamina)/ nanopartículas de oro y adoptando nanopartículas huecas y porosas de oro-plata	miRNA-155, miRNA-16 y miRNA-21 / Anticuerpo del (DNA)-RNA híbrido [S9.6]	0.98 fM, 3.58 fM, y 0.25 fM	1 fM - 10 nM	(163)
Mama	Polipirrol/óxido de grafeno reducido	BRCA1 / Sin etiqueta	3 fM	10 fM – 0.1 µM	(164)
Mama	Polianilina (PANI)	BRCA1 / ssADN	3.01×10 ⁻¹⁶ M	1.0×10 ⁻¹⁵ –1.0×10 ⁻⁷ M	(165)
Mama	Nanohojas de óxido de grafeno reducido (rGON) y nanopartículas de rodio (Rh-NP)	HER2 / anti-HER2	1,0 células /mL	5,0 - 10,0 × 104 células/mL	(166)
Mama	Reduced graphene oxide-wrapped ZnMn ₂ O ₄ microspheres (ZnMn ₂ O ₄ @rGO)	H ₂ O ₂ / electrocatalizador	0.012 µM	0.03-6000 µM	(167)
Mama	Nanofibras de carbono, CuBTC-AIA (CuMOF) y óxido de grafeno magnético Fe@rGO	microARN 155 / éster de N-hidroxisuccinimida del ácido 1-pirenobutírico	0.08 fM	0.2 fM – 500 pM	(168)
Tumores malignos	Nanopartículas de oro cubiertas con cisteína (Cys-AuNP)	Interleucina 8 (IL-8) / Anti-IL-8	0.589 pg/mL	1-12 pg /mL	(169)
Tumores malignos	Nanopartículas de oro Mxene	mi-RNA21 / Sin biorreceptor	0.418 fM	1 fM - 1 nM	(170)



Tumores malignos	Óxido de grafeno reducido (rGO) exfoliado bipolar (BPE)	Factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB) / Sin biorreceptor	0,75 pM	1 pM–10 nM	(171)
Tumores malignos	Tereftalato de polietileno (PET/Au) recubiertos de oro y decorados con grafeno exfoliado bipolar	crecimiento BB derivado de plaquetas (PDGF-BB) / Sin biorreceptor	0,65 pM	0,0007–20 nM	(172)
Tumores malignos	Nanohojas de óxido de grafeno reducido cubiertas con poli cloruro de dialildimetilamonio con alta carga	H ₂ O ₂ / nanoaleación trimetálica de Oro/platino/ plata	1,2 nM	0,05 µM a 5,5 mM	(173)
Tumores malignos	Nanohíbrido de óxido de grafeno reducido injertado con disulfuro de molibdeno	células epiteliales EpCAM / Anti-EpCAM	44,22 fg /mL	0,001 - 20 ng / mL	(174)
Próstata	Óxido de grafeno reducido/nanopartícuals de oro	PSA / anti-PSA total y anticuerpo anti-PSA libre	0,2 y 0,07 ng/ mL	No especifica	(154)
Próstata	Azul de Prusia, nanohojas de óxido de grafeno reducido (P-rGO) dispersas en polímero y sarcosina oxidasa (SOx)	SAR / Sarcosina Oxidasa	0.66 µM	10 – 400 µM	(175)
Próstata	Nanohojas híbridas de TiO ₂ (200)-rGO	PSA	1 pg /mL	0.003 – 1000 ng /mL	(176)
Pulmón	Óxido de grafeno reducido (rGO), polipirrol (PPy), nanopartículas de plata (AgNP) y ADN monocatenario (ssDNA como sonda de captura)	CYFRA21-1 / ssDNA para señal de oxidación de guanina	2.14 fM	1.0×10 ⁻¹⁴ M - 1.0×10 ⁻⁶ M	(177)
Pulmón	Matriz basada en nanohojas multicapa de disulfuro de molibdeno reducido (r-MoS ₂) modificada con rGO	Enolasa neuronal específica (NSE) / anti-NSE	1 ng/mL	1–200 ng/mL	(178)
Pulmón	Nanohojas de óxido de grafeno reducido modificadas con estructuras híbridas de nanopartículas de oro	miARN-155 y miARN-21 / ADN complementario	12.0 y 25.7 nM	12.0 - 25.7 nM y 51.6 - 59.6 nM	(179)
Cervical	ADN	Virus del papiloma humano 16 (VPH 16) / ADN-VPH	2 pM	1 pM - 1 µM	(180)
Cervical	Nano-cobre funcionalizado con ácido perileno tetracarboxílico	Virus del papiloma humano 16 (VPH 16) / ADN-VPH	2.15 fM	10 fM - 10 µM	(181)
Ovario	Nanopartículas de plata, nanopartículas de oro recubiertas de cisteamina	Mucina 16 o antígeno de carcinoma 125 (CA 125) / anti-CA 125	0.78 U/mL	0.78–400 U/mL	(182)
Hígado	Película híbrida flexible de óxido de grafeno reducido y nanotubos de carbono (rGO-CNT) con nanoflores de MnO ₂ y nanoesferas de Co	H ₂ O ₂ / Sin etiqueta	66.7 nM	0.2 µM – 18.0 mM	(183)
Leucemia	Nanopartículas de oro/magnetita/óxido de grafeno reducido (AuNPs/Fe ₃ O ₄ /RGO)	miARN-128 / hexaciano ferrato y azul de metileno	0,05346 fM y 0,005483 fM	0,1–0,9 fM y 0,01–0,09 fM	(184)
Gástrico	Nanoestrellas poliméricas de oro envueltas en óxido de grafeno y l-arginina (rGO-AuNS)	gen PIK3CA / Sin etiqueta	1.0 × 10 ⁻²⁰ M	1.0 × 10 ⁻²⁰ - 1.0 × 10 ⁻¹⁰ M	(185)
Oral	Nanocubos de óxido de cerio (ncCeO ₂) y óxido de grafeno reducido (RGO)	Cyfra-21-1 / anti-Cyfra-21-1	0.625 pg/mL	0.625 pg /mL - 0.01 ng/mL	(186)

Para los cambios biológicos generados por la presencia de algún tumor, como el nivel de células epiteliales EpCAM (174) o la sobreexpresión de enzimas como la glucosa oxidasa y la peroxidasa que conducen a un aumento en los niveles de H_2O_2 (173), se ha realizado la funcionalización con nanopartículas de oro (169,170,172), e incluso se han desarrollado biosensores sin biorreceptores que detectan el factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB (PDGF-BB) mediante el uso de rGO exfoliado bipolar debido al aumento del área de superficie y la conductividad aportada en el proceso de electroquímica bipolar (171).

Otros casos de estudio se han centrado en la detección de cáncer de próstata (154,175,176), pulmón (177–179) y cervical (180,181) y con resultados menos abundantes relacionados con el cáncer de ovario (182), hígado (183), leucemia (184), gástrico (185) y oral (186).

Desafíos y proyecciones

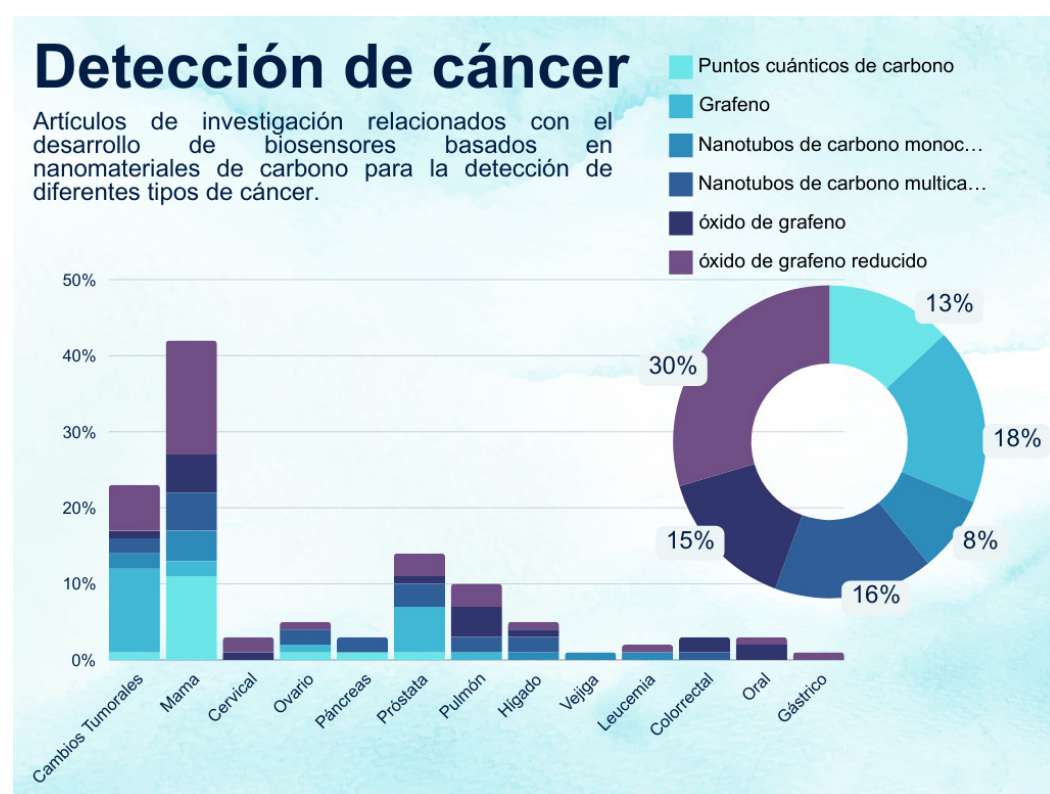


Figura 3. Estadísticas frente a la investigación de biosensores electroquímicos para la detección de cáncer.

En la Figura 3 se resumen la cantidad de investigaciones frente a la detección de diferentes tipos de cáncer y los nanomateriales derivados del carbono usados. Se observa que hay tipos que reciben una mayor atención en la investigación, como el cáncer de mama, próstata y la identificación de células relacionadas con tumores malignos en general. Estos tipos de cáncer han sido ampliamente estudiados debido a su alta incidencia y al interés en desarrollar métodos de detección temprana y tratamiento efectivo.

Sin embargo, es importante mencionar que hay otros tipos de cáncer igualmente importantes de detectar, aunque no reciben la misma cantidad de investigación. Ejemplos de estos son el cáncer

cervical, de ovario y colorrectal, entre otros, e incluso encontramos que tipos de cáncer, como el cáncer de hueso, pueden carecer de investigaciones significativas en el contexto específico de este artículo.

Esto es importante ya que según la organización mundial de la salud las enfermedades no transmisibles de alto costo, como el cáncer, siguen representando un problema mundial de salud pública, ocasionando alrededor de 41 millones de muertes anuales, siendo los países de ingresos bajos y medios los mayormente afectados (187). La identificación de esta enfermedad es de vital importancia y, dentro de la categoría mencionada anteriormente, se encuentra el cáncer de hueso primario (CHP), estudiado en nuestro grupo de investigación y el cual consiste en la mutación de células óseas y su alta tasa de división celular (188) una prevalencia de mortalidad y potencial metastásico alto.

Entre los factores que dificultan el diagnóstico temprano del CHP se encuentran la falta de cobertura de centros médicos con los equipos requeridos y su alto costo de funcionamiento y manutención y menor acceso a controles médicos especializados, que representan aumento en la tasa de supervivencia, menor riesgo de metástasis y mayor posibilidad de no perder extremidades en tratamientos de estado avanzado (20). Además, 20 de cada 100 lesiones producidas por cáncer de hueso primario ya han tenido efectos como heridas, fractura e infecciones cuando se determina la presencia del cáncer, pero debido a las dificultades del procedimiento y tiempo de respuesta se dificulta el tiempo de tratamiento (21).

Un desafío apremiante en estos casos está relacionado con los tres tipos de muestras usadas para detección de cáncer óseo: Serológicos, genéticos e histológicos; ya que su obtención puede llegar a ser invasiva y dolorosa para los pacientes, lo que limita la disponibilidad de muestras para la investigación y el desarrollo de sistemas de detección (133). Esto resalta la necesidad de métodos de detección no invasivos y sensibles para el cáncer óseo.

A pesar de las numerosas ventajas de los biosensores, estos presentan desventajas que incluyen limitaciones en la estabilidad y vida útil, susceptibilidad a interferencias en las muestras, desafíos en la sensibilidad para detectar concentraciones bajas, requisitos específicos de almacenamiento y operación, costos de producción elevados, necesidad de calibración y mantenimiento periódicos, y preocupaciones sobre la especificidad y selectividad. Además, el desarrollo de biomarcadores específicos puede ser un desafío. Aunque se están realizando avances para abordar estas limitaciones, es esencial tener en cuenta estos aspectos al considerar la implementación y aplicación de biosensores en diversas áreas (24).

Conclusiones

Entre los materiales derivados de carbono, el grafeno y el óxido de grafeno reducido emergen como los más estudiados, probablemente debido a su versatilidad y mayor conductividad eléctrica que mejoran la sensibilidad de los biosensores. En el caso del rGO, la presencia de funcionalidades ricas en oxígeno, facilita la funcionalización con otras partículas, lo que los hace más idóneos y prometedores en el campo de los biosensores electroquímicos para detección de diversos tipos de cáncer.

Los tipos de cáncer más estudiados con biosensores electroquímicos basados en derivados del carbono son el cáncer de mama, tumores malignos no específicos y el cáncer de próstata, esto sugiere la necesidad de estudios futuros en tipos menos explorados como el cáncer oral, colorrectal, de estómago, y cánceres sin reportes específicos como el cáncer óseo. Entre las diversas opciones de funcionalización, las nanopartículas metálicas de oro y plata han sido ampliamente exploradas debido a su buena biocompatibilidad y una capacidad inherente para mejorar la sensibilidad de los biosensores por su excelente capacidad de conducción eléctrica. El límite de detección es crucial en la eficacia de estos dispositivos ya que define la concentración mínima de un biomarcador que puede ser detectada de manera confiable por el biosensor, y su optimización es fundamental para garantizar la detección rápida y precisa de biomarcadores cancerígenos. En general, los estudios analizados en esta investigación presentaron bajos límites de detección; sin embargo, debido a la estrecha relación que existe entre detección temprana de cáncer y la esperanza de vida del paciente, se hace necesario investigar nuevas alternativas que brinden la posibilidad de reducir significativamente los límites actuales y con esto lograr un impacto significativo en la salud y el pronóstico de los pacientes.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Vicerrectoría de Investigaciones de la Universidad del Valle por financiar el proyecto con CI 21026, titulado: Estudio de propiedades anticancerígenas de nanopartículas de óxido de grafeno frente a células de cáncer óseo.

CRedit authorship contribution statement

Conceptualization - Ideas: Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández. **Data Curation:** Lina M. Ruiz Rojas. **Formal analysis:** Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar. **Acquisition of financing:** Jose H. Mina Hernández. **Investigation:** Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar. **Methodology:** Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández. **Project Management:** Mayra E. Valencia Zapata, Jose H. Mina Hernández. **Resources:** Ideas: Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández. **Supervision:** Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández. **Validation:** Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández. **Visualization - Preparation:** Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández. **Writing - original draft - Preparation:** Lina M. Ruiz Rojas. **Writing - revision and editing - Preparation:** Lina M. Ruiz Rojas, Mayra E. Valencia Zapata, Carlos D. Grande Tovar, Jose H. Mina Hernández.

Conflict of interest: does not declare. **Etics Implications:** does not declare.

References

1. Organización Mundial de la Salud (ONU). Cáncer . 2022 [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer* . 2021;149(4):778–89. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
3. Alsharabi RM, Rai S, Mohammed HY, Farea MA, Srinivasan S, Saxena PS, et al. A comprehensive review on graphene-based materials as biosensors for cancer detection. *Oxford Open Materials Science* . 2023;3(1). Available from: <https://doi.org/10.1093/oxfmat/itac013>
4. Han X, Wang W, He J, Jiang L, Li X. Osteopontin as a biomarker for osteosarcoma therapy and prognosis (Review). Vol. 17, *Oncology Letters*. Spandidos Publications; 2019. p. 2592–8. Available from: <https://doi.org/10.3892/ol.2019.9905>
5. Agrahari S, Kumar Gautam R, Kumar Singh A, Tiwari I. Nanoscale materials-based hybrid frameworks modified electrochemical biosensors for early cancer diagnostics: An overview of current trends and challenges. *Microchemical Journal* . 2022;172:106980. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106980>
6. Rivas C, Dutrenit B. Uso de biosensores en la práctica médica. XXVIII SEMINARIO DE INGENIERÍA BIOMÉDICA. 2019. Available from: [http://www.nib.fmed.edu.uy/seminario_ib/2019/Uso%20de%20biosensores%20en%20la%20pr%C3%A1ctica%20m%C3%A9dica%20\(2019\)%20Monograf%C3%ADa%20Hern%C3%A1n%20Castillo.pdf](http://www.nib.fmed.edu.uy/seminario_ib/2019/Uso%20de%20biosensores%20en%20la%20pr%C3%A1ctica%20m%C3%A9dica%20(2019)%20Monograf%C3%ADa%20Hern%C3%A1n%20Castillo.pdf)
7. Sanko V, Kuralay F. Label-Free Electrochemical Biosensor Platforms for Cancer Diagnosis: Recent Achievements and Challenges. *Biosensors 2023*, Vol 13, Page 333 . 2023 Mar 1 [cited 2024 Apr 30];13(3):333. Available from: <https://doi.org/10.3390/bios13030333>
8. da Silva ETSG, Souto DEP, Barragan JTC, de F. Giarola J, de Moraes ACM, Kubota LT. Electrochemical Biosensors in Point-of-Care Devices: Recent Advances and Future Trends. *ChemElectroChem* . 2017 Apr 1 [cited 2024 Apr 30];4(4):778–94. Available from: <https://doi.org/10.1002/celec.201600758>
9. Fetz V, Knauer SK, Bier C, von Kries JP, Stauber RH. Translocation Biosensors – Cellular System Integrators to Dissect CRM1-Dependent Nuclear Export by Chemicogenomics. *Sensors 2009*, Vol 9, Pages 5423–5445 . 2009 Jul 9 [cited 2023 Nov 21];9(7):5423–45. Available from: <https://doi.org/10.3390/s90705423>
10. Purohit B, Vernekar PR, Shetti NP, Chandra P. Biosensor nanoengineering: Design, operation, and implementation for biomolecular analysis. *Sensors International*. 2020 Jan 1;1:100040. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100040>
11. Yang Y, Huang Q, Xiao Z, Liu M, Zhu Y, Chen Q, et al. Nanomaterial-based biosensor developing as a route toward in vitro diagnosis of early ovarian cancer. *Mater Today Bio*. 2022 Jan 1;13:100218. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2022.100218>
12. Ronkainen NJ, Halsall HB, Heineman WR. Electrochemical biosensors. *Chem Soc Rev* . 2010 Apr 26 [cited 2023 Sep 20];39(5):1747–63. Available from: <https://doi.org/10.1039/b714449k>
13. Hasan MR, Ahommed MS, Daizy M, Bacchu MS, Ali MR, Al-Mamun MR, et al. Recent development in electrochemical biosensors for cancer biomarkers detection. *Biosens Bioelectron X*. 2021 Sep 1;8:100075. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2021.100075>
14. Richter EM, Munoz RAA. Amperometric detection for bioanalysis. *Tools and Trends in Bioanalytical Chemistry* . 2021 Nov 25 [cited 2023 Sep 20];253–64. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-82381-8_12
15. Schachinger F, Chang H, Scheiblbrandner S, Ludwig R. Amperometric Biosensors Based on Direct Electron Transfer Enzymes. *Molecules* 2021, Vol 26, Page 4525 . 2021 Jul 27 [cited 2023 Sep 20];26(15):4525. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26154525>

16. Kaur B, Kumar S, Kaushik BK. Recent advancements in optical biosensors for cancer detection. *Biosens Bioelectron*. 2022 Feb 1;197:113805. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113805>
17. Safari M, Moghaddam A, Salehi Moghaddam A, Absalan M, Kruppke B, Ruckdäschel H, et al. Carbon-based biosensors from graphene family to carbon dots: A viewpoint in cancer detection. *Talanta* . 2023 Jun;258:124399. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124399>
18. Dridi F, Marrakchi M, Gargouri M, Saulnier J, Jaffrezic-Renault N, Lagarde F. Nanomaterial-based electrochemical biosensors for food safety and quality assessment. *Nanobiosensors* . 2017 [cited 2022 Nov 22];167–204. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804301-1.00005-9>
19. Vijayan VM, Jothi L, Arunagirinathan RS, Nageswaran G. Recent advances in the electrochemical sensing of lung cancer biomarkers. *Biosens Bioelectron X* . 2022 [cited 2025 Feb 13];12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100235>
20. Eivazzadeh-Keihan R, Bahojb Noruzi E, Chidar E, Jafari M, Davoodi F, Kashtiaray A, et al. Applications of carbon-based conductive nanomaterials in biosensors. *Chemical Engineering Journal*. 2022 Aug 15;442:136183. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136183>
21. Nehra M, Dilbaghi N, Kumar S, Hassan AA. Carbon-Based Nanomaterials for the Development of Sensitive Nanosensor Platforms. *Advances in Nanosensors for Biological and Environmental Analysis*. 2019 Jan 1;1–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817456-2.00001-2>
22. Pourmadadi M, Nouralishahi A, Shalbaf M, Shabani Shayeh J, Nouralishahi A. An electrochemical aptasensor for detection of prostate-specific antigen-based on carbon quantum dots-gold nanoparticles. *Biotechnol Appl Biochem* . 2023 Feb 1 [cited 2024 Apr 30];70(1):175–83. Available from: <https://doi.org/10.1002/bab.2340>
23. Lawal AT. Progress in utilisation of graphene for electrochemical biosensors. *Biosens Bioelectron*. 2018 May 30;106:149–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.030>
24. Akbari jonous Z, Shayeh JS, Yazdian F, Yadegari A, Hashemi M, Omid M. An electrochemical biosensor for prostate cancer biomarker detection using graphene oxide–gold nanostructures. *Eng Life Sci* . 2019 Mar 1 [cited 2024 Apr 30];19(3):206–16. Available from: <https://doi.org/10.1002/elsc.201800093>
25. Kivrak E, Kara P. Simultaneous detection of ovarian cancer related miRNA biomarkers with carboxylated graphene oxide modified electrochemical biosensor platform. *Bioelectrochemistry* [Internet]. 2025;161:108806. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2024.108806>
26. Park Y, Hong MS, Lee WH, Kim JG, Kim K. Highly sensitive electrochemical aptasensor for detecting the vegf165 tumor marker with pani/cnt nanocomposites. *Biosensors (Basel)* . 2021;11(4). Available from: <https://doi.org/10.3390/bios11040114>
27. Hassani S, Salek Maghsoudi A, Rezaei Akmal M, Rahmani SR, Sarihi P, Ganjali MR, et al. A Sensitive Aptamer-Based Biosensor for Electrochemical Quantification of PSA as a Specific Diagnostic Marker of Prostate Cancer. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences* . 2020 Jul 10;23:243–58. Available from: <https://doi.org/10.18433/jpps31171>
28. Yuanfeng P, Ruiyi L, Xiulan S, Guangli W, Zaijun L. Highly sensitive electrochemical detection of circulating tumor DNA in human blood based on urchin-like gold nanocrystal-multiple graphene aerogel and target DNA-induced recycling double amplification strategy. *Anal Chim Acta* . 2020;1121:17–25. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2020.04.077>
29. Chen M, Wu D, Tu S, Yang C, Chen D, Xu Y. CRISPR/Cas9 cleavage triggered ESDR for circulating tumor DNA detection based on a 3D graphene/AuPtPd nanoflower biosensor. *Biosens Bioelectron* . 2021;173. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112821>

30. Purohit B, Kumar A, Kumari R, Mahato K, Roy S, Srivastava A, et al. 3D gold dendrite and reduced graphene oxide-chitosan nanocomposite-based immunosensor for carcinoembryonic antigen detection in clinical settings. *Surfaces and Interfaces*. 2024 Apr 1;47:104197. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2024.104197>
31. Sotnikov D V., Berlina AN, Ivanov VS, Zherdev A V., Dzantiev BB. Adsorption of proteins on gold nanoparticles: One or more layers? *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019 Jan 1;173:557–63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2018.10.025>
32. Echeverri D, Calucho E, Marrugo-Ramírez J, Álvarez-Diduk R, Orozco J, Merkoçi A. Capacitive immunosensing at gold nanoparticle-decorated reduced graphene oxide electrodes fabricated by one-step laser nanostructuring. *Biosens Bioelectron*. 2024 May 15;252:116142. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2024.116142>
33. Roushani M, Zalpour N. Impedimetric ultrasensitive detection of trypsin based on hybrid aptamer-2DMIP using a glassy carbon electrode modified by nickel oxide nanoparticle. *Microchemical Journal*. 2022 Jan 1;172:106955. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106955>
34. Carvalho M, Gomes RM, Moreira Rocha S, Barroca-Ferreira J, Maia CJ, Guillade L, et al. Development of a novel electrochemical biosensor based on plastic antibodies for detection of STEAP1 biomarker in cancer. *Bioelectrochemistry*. 2023 Aug;152:108461. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108461>
35. Liu C, Liu T. A graphene-assisted electrochemical sensor for detection of alpha-fetoprotein in serum. *Int J Electrochem Sci*. 2023;18(4). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijoes.2023.100081>
36. Bollella P, Gorton L. Enzyme based amperometric biosensors. *Curr Opin Electrochem*. 2018 Aug 1;10:157–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.coelec.2018.06.003>
37. Dhanjai, Sinha A, Lu X, Wu L, Tan D, Li Y, et al. Voltammetric sensing of biomolecules at carbon based electrode interfaces: A review. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2018 Jan 1;98:174–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2017.11.010>
38. Grieshaber D, MacKenzie R, Vörös J, Reimhult E. Electrochemical Biosensors - Sensor Principles and Architectures. *Sensors* 2008, Vol 8, Pages 1400-1458. 2008 Mar 7 [cited 2023 Nov 27];8(3):1400–58. Available from: <https://doi.org/10.3390/s80314000>
39. Leva-Bueno J, Peyman SA, Millner PA. A review on impedimetric immunosensors for pathogen and biomarker detection. *Med Microbiol Immunol*. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 1];209(3):343–62. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00430-020-00668-0>
40. Elshafey R, Brisebois P, Abdulkarim H, Izquierdo R, Tavares AC, Siaj M. Effect of Graphene Oxide Sheet Size on the Response of a Label-free Voltammetric Immunosensor for Cancer Marker VEGF. *Electroanalysis*. 2020;32(10):2205–12. Available from: <https://doi.org/10.1002/elan.202000065>
41. Yen YK, Chao CH, Yeh YS. A graphene/PEDOT:PSS modified paper-based aptasensor for electrochemical impedance spectroscopy detection of tumor marker. *Sensors (Switzerland)*. 2020;20(5). Available from: <https://doi.org/10.3390/s20051372>
42. Cho IH, Kim DH, Park S. Electrochemical biosensors: Perspective on functional nanomaterials for on-site analysis. *Biomater Res*. 2020 Feb 4 [cited 2024 May 1];24(1). Available from: <https://doi.org/10.1186/s40824-019-0181-y>
43. Sanko V, Kuralay F. Label-Free Electrochemical Biosensor Platforms for Cancer Diagnosis: Recent Achievements and Challenges. *Biosensors* 2023, Vol 13, Page 333. 2023 Mar 1 [cited 2024 May 1];13(3):333. Available from: <https://doi.org/10.3390/bios13030333>

44. Khan A, DeVoe E, Andreescu S. Carbon-based electrochemical biosensors as diagnostic platforms for connected decentralized healthcare. *Sensors & Diagnostics* . 2023 May 19 [cited 2024 May 1];2(3):529–58. Available from: <https://doi.org/10.1039/D2SD00226D>
45. Mordor Intelligence. Análisis de participación y tamaño del mercado de sensores electroquímicos tendencias de crecimiento y pronósticos (2024-2029) . [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/global-electrochemical-sensors-market-industry>
46. Emergen Research. Mercado de Biosensores, Por Producto (Portátil, No Portátil), Por Tecnología (Electroquímica, Óptica, Piezoeléctrica, Térmica, Nanomecánica), Por Aplicación(Atención Médica, Agricultura, Biorreactor, Otros), Por Uso final y Por Región Prevista para 2030 . 2022 May [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://www.emergenresearch.com/es/industry-report/biosensores-mercado>
47. Exactitude Consultancy. Mercado de biosensores . 2023 Oct [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://exactitudeconsultancy.com/es/reports/24967/biosensors-market/#segment-analysis>
48. Precedence Research. Cancer Diagnostics Market Size, Share and Trends 2025 to 2034 . 2024 Sep [cited 2025 Feb 13]. Available from: <https://www.precedenceresearch.com/cancer-diagnostics-market>
49. Lim SY, Shen W, Gao Z. Carbon quantum dots and their applications. *Chem Soc Rev* . 2014 Dec 8 [cited 2023 Dec 25];44(1):362–81. Available from: <https://doi.org/10.1039/C4CS00269E>
50. Mansuriya B, Altintas Z. Applications of Graphene Quantum Dots in Biomedical Sensors. *Sensors* . 2020 Feb 16;20(4):1072. Available from: <https://doi.org/10.3390/s20041072>
51. Wang X, Feng Y, Dong P, Huang J. A Mini Review on Carbon Quantum Dots: Preparation, Properties, and Electrocatalytic Application. *Front Chem*. 2019 Oct 4;7:490939. Available from: <https://doi.org/10.3389/fchem.2019.00671>
52. Algarra M, González-Calabuig A, Radoti K, Mutavdzic D, Ania CO, Lázaro-Martínez JM, et al. Enhanced electrochemical response of carbon quantum dot modified electrodes. *Talanta*. 2018 Feb 1;178:679–85. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2017.09.082>
53. Pourmadadi M, Rahmani E, Rajabzadeh-Khosroshahi M, Samadi A, Behzadmehr R, Rahdar A, et al. Properties and application of carbon quantum dots (CQDs) in biosensors for disease detection: A comprehensive review. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023 Feb 1;80:104156. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104156>
54. García-Mendiola T, Requena-Sanz S, Martínez-Periñán E, Bravo I, Pariente F, Lorenzo E. Influence of carbon nanodots on DNA-Thionine interaction. Application to breast cancer diagnosis. *Electrochim Acta* . 2020;353:136522. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.136522>
55. Centane S, Nyokong T. Impedimetric aptasensor for HER2 biomarker using graphene quantum dots, polypyrrole and cobalt phthalocyanine modified electrodes. *Sens Biosensing Res* . 2021;34. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sbsr.2021.100467>
56. Centane S, Nyokong T. Co phthalocyanine mediated electrochemical detection of the HER2 in the presence of Au and CeO₂ nanoparticles and graphene quantum dots. *Bioelectrochemistry* . 2023 Feb;149:108301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2022.108301>
57. Abdel-aal FAM, Kamel RM, Abdeltawab AA, Mohamed FA, Mohamed AMI. Polypyrrole/carbon dot nanocomposite as an electrochemical biosensor for liquid biopsy analysis of tryptophan in the human serum of normal and breast cancer women. *Anal Bioanal Chem* . 2023;415(20):4985–5001. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00216-023-04784-7>

58. Kumar N, Yadav S, Sadique MA, Khan R. Electrochemically Exfoliated Graphene Quantum Dots Based Biosensor for CD44 Breast Cancer Biomarker. *Biosensors (Basel)* . 2022;12(11). Available from: <https://doi.org/10.3390/bios12110966>
59. Centane S, Nyokong T. Aptamer versus antibody as probes for the impedimetric biosensor for human epidermal growth factor receptor. *J Inorg Biochem* . 2022;230. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2022.111764>
60. Zhang Y, Li N, Ma W, Yang M, Hou C, Luo X, et al. Ultrasensitive detection of microRNA-21 by using specific interaction of antimonene with RNA as electrochemical biosensor. *Bioelectrochemistry* . 2021;142:107890. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2021.107890>
61. Tran HL, Dang VD, Dega NK, Lu SM, Huang YF, Doong R an. Ultrasensitive detection of breast cancer cells with a lectin-based electrochemical sensor using N-doped graphene quantum dots as the sensing probe. *Sens Actuators B Chem* . 2022 Oct;368:132233. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.132233>
62. Won HJ, Ryplida B, Kim SG, Lee G, Ryu JH, Park SY. Diselenide-Bridged Carbon-Dot-Mediated Self-Healing, Conductive, and Adhesive Wireless Hydrogel Sensors for Label-Free Breast Cancer Detection. *ACS Nano* . 2020;14(7):8409–20. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsnano.0c02517>
63. Pothipor C, Jakmunee J, Bamrungsap S, Ounnunkad K. An electrochemical biosensor for simultaneous detection of breast cancer clinically related microRNAs based on a gold nanoparticles/graphene quantum dots/graphene oxide film. *Analyst* . 2021;146(12):4000–9. Available from: <https://doi.org/10.1039/D1AN00436K>
64. Giang NN, Won HJ, Lee G, Park SY. Cancer cells targeted visible light and alkaline Phosphatase-Responsive TiO₂/Cu²⁺ carbon Dots-Coated wireless electrochemical biosensor. *Chemical Engineering Journal* . 2021;417. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2021.129196>
65. Sri S, Lakshmi GBVS, Gulati P, Chauhan D, Thakkar A, Solanki PR. Simple and facile carbon dots based electrochemical biosensor for TNF- α targeting in cancer patient's sample. *Anal Chim Acta* . 2021 Oct [cited 2023 Dec 9];1182:338909. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338909>
66. Krathumkhet N, Imae T, Wang F ming, Yuan CC, Manidae Lumban Gaol J, Paradee N. Electrochemical immunosensing by carbon ink/carbon dot/ZnO-labeled-Ag@polypyrrole composite biomarker for CA-125 ovarian cancer detection. *Bioelectrochemistry* . 2023;152:108430. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108430>
67. Akin M, Bekmezci M, Bayat R, Coguplugil ZK, Sen F, Karimi F, et al. Mobile device integrated graphene oxide quantum dots based electrochemical biosensor design for detection of miR-141 as a pancreatic cancer biomarker. *Electrochim Acta* . 2022;435. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2022.141390>
68. Ghanavati M, Tadayon F, Bagheri H. A novel label-free impedimetric immunosensor for sensitive detection of prostate specific antigen using Au nanoparticles/MWCNTs- graphene quantum dots nanocomposite. *Microchemical Journal* . 2020;159:105301. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105301>
69. Popov VN. Carbon nanotubes: properties and application. *Materials Science and Engineering: R: Reports*. 2004;43(3):61–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mser.2003.10.001>
70. Deshmukh MA, Jeon JY, Ha TJ. Carbon nanotubes: An effective platform for biomedical electronics. *Biosens Bioelectron* . 2020;150:111919. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.111919>
71. Mohanta D, Patnaik S, Sood S, Das N. Carbon nanotubes: Evaluation of toxicity at biointerfaces. *J Pharm Anal*. 2019;9(5):293–300. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2019.04.003>

72. Lanone S, Andujar P, Kermanizadeh A, Boczkowski J. Determinants of carbon nanotube toxicity. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013;65(15):2063–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2013.07.019>
73. Prajapati SK, Malaiya A, Kesharwani P, Soni D, Jain A. Biomedical applications and toxicities of carbon nanotubes. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(1):435–50. Available from: <https://doi.org/10.1080/01480545.2019.1709492>
74. Costa PM, Bourgognon M, Wang JTW, Al-Jamal KT. Functionalised carbon nanotubes: From intracellular uptake and cell-related toxicity to systemic brain delivery. *Journal of Controlled Release.* 2016;241:200–19. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.033>
75. Azghandi MHA, Farahani BV, Dehghani N. Encapsulation of methotrexate and cyclophosphamide in interpolymer complexes formed between poly acrylic acid and poly ethylene glycol on multi-walled carbon nanotubes as drug delivery systems. *Materials Science and Engineering: C.* 2017;79:841–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.089>
76. Yan JS, Orecchioni M, Vitale F, Coco JA, Duret G, Antonucci S, et al. Biocompatibility studies of macroscopic fibers made from carbon nanotubes: Implications for carbon nanotube macrostructures in biomedical applications. *Carbon N Y.* 2021;173:462–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.carbon.2020.10.077>
77. Chen D, Chen N, Liu F, Wang Y, Liang H, Yang Y, et al. Flexible Point-of-Care Electrodes for Ultrasensitive Detection of Bladder Tumor-Relevant miRNA in Urine. *Anal Chem.* 2023;95(3):1847–55. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.2c03156>
78. Zhang Y, Li N, Yang M, Hou C, Huo D. An ultrasensitive electrochemical biosensor for simultaneously detect microRNA-21 and microRNA-155 based on specific interaction of antimonide quantum dot with RNA. *Microchemical Journal.* 2023;185. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.108173>
79. Aydin EB, Aydin M, Sezgintürk MK. Impedimetric Detection of Calreticulin by a Disposable Immunosensor Modified with a Single-Walled Carbon Nanotube-Conducting Polymer Nanocomposite. *ACS Biomater Sci Eng.* 2022 [cited 2025 Feb 13];8(9):3773–84. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00499>
80. Rostamabadi PF, Heydari-Bafrooei E. Impedimetric aptasensing of the breast cancer biomarker HER2 using a glassy carbon electrode modified with gold nanoparticles in a composite consisting of electrochemically reduced graphene oxide and single-walled carbon nanotubes. *Microchimica Acta.* 2019 [cited 2025 Feb 13];186(8). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3619-y>
81. Joshi A, Vishnu AGK, Dhruv D, Kurpad V, Pandya HJ. Morphology-Tuned Electrochemical Immunosensing of a Breast Cancer Biomarker Using Hierarchical Palladium Nanostructured Interfaces. *ACS Omega.* 2022 [cited 2025 Feb 13];7(38):34177–89. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c03532>
82. Tran DT, Hoa VH, Tuan LH, Kim NH, Lee JH. Cu-Au nanocrystals functionalized carbon nanotube arrays vertically grown on carbon spheres for highly sensitive detecting cancer biomarker. *Biosens Bioelectron.* 2018;119:134–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.08.022>
83. Gulati P, Kaur P, Rajam M V, Srivastava T, Mishra P, Islam SS. Single-wall carbon nanotube based electrochemical immunoassay for leukemia detection. *Anal Biochem.* 2018 [cited 2025 Feb 13];557:111–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2018.07.020>
84. Si F, Liu Z, Li J, Yang H, Liu Y, Kong J. Sensitive electrochemical detection of A549 exosomes based on DNA/ferrocene-modified single-walled carbon nanotube complex. *Anal Biochem.* 2023;660:114971. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2022.114971>

85. Gachpazan M, Hatamluyi B, Meshkat Z, Rezayi M, Tavakoly Sany SB, Gholoobi A, et al. 25-Hydroxy vitamin D3 electrochemical biosensor mediated by a truncated aptamer and CuCo2O4/N-CNTs. *Microchemical Journal* . 2023;193. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109186>
86. Sahraei N, Mazloum-Ardakani M, Khoshroo A, Hoseynidokht F, Mohiti J, Moradi A. Electrochemical system designed on a paper platform as a label-free immunosensor for cancer derived exosomes based on a mesoporous carbon foam- ternary nanocomposite. *Journal of Electroanalytical Chemistry* . 2022;920:116590. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jelechem.2022.116590>
87. Freitas M, Nouws HPA, Delerue Matos C. Electrochemical Sensing Platforms for HER2 $\square$ ECDC Breast Cancer Biomarker Detection. *Electroanalysis* . 2019;31(1):121–8. Available from: <https://doi.org/10.1002/elan.201800537>
88. Fu S, Ning Z, Li Q, He Y, Xie C, Cheng J, et al. Sulfur source-mediated in situ growth of highly conductive nanocomposites for sensitive detection of miRNA-21. *Sens Actuators B Chem* . 2023;392:134086. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2023.134086>
89. Li D, Zhang W, Miao M, Liu Y, Yang H. A high-performance PEDOT:PSS platform electrochemical biosensor for the determination of HER2 based on carboxyl-functionalized MWCNTs and ARGET ATRP. *New Journal of Chemistry* . 2023;47(33):15579–87. Available from: <https://doi.org/10.1039/D3NJ00297G>
90. Makableh Y, Athamneh T, Ajlouni M, Hijazi S, Alnaimi A. Enhanced response and selective gold nanoparticles/carbon nanotubes biosensor for the early detection of HER2 biomarker. *Sensors and Actuators Reports* . 2023 [cited 2025 Feb 13];5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snr.2023.100158>
91. Miripour ZS, Aghaee P, Abbasvandi F, Hoseinpour P, Ghafari H, Namdar N, et al. Electrically guided interventional radiology, in-vivo electrochemical tracing of suspicious lesions to breast cancer prior to core needle biopsy. *Biosens Bioelectron* . 2020 [cited 2025 Feb 13];161. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2020.112209>
92. Runprapan N, Wang FM, Ramar A, Yuan CC. Role of Defects of Carbon Nanomaterials in the Detection of Ovarian Cancer Cells in Label-Free Electrochemical Immunosensors. *Sensors* . 2023;23(3):1131. Available from: <https://doi.org/10.3390/s23031131>
93. Liang T, Qu Q, Chang Y, Gopinath SCB, Liu XT. Diagnosing ovarian cancer by identifying SCC-antigen on a multiwalled carbon nanotube-modified dielectrode sensor. *Biotechnol Appl Biochem* . 2019;66(6):939–44. Available from: <https://doi.org/10.1002/bab.1808>
94. Mahmoodi P, Rezayi M, Rasouli E, Avan A, Gholami M, Ghayour Mobarhan M, et al. Early-stage cervical cancer diagnosis based on an ultra-sensitive electrochemical DNA nanobiosensor for HPV-18 detection in real samples. *J Nanobiotechnology* . 2020;18(1):11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-0577-9>
95. Carvalho M, Gomes RM, Moreira Rocha S, Barroca-Ferreira J, Maia CJ, Guillade L, et al. Development of a novel electrochemical biosensor based on plastic antibodies for detection of STEAP1 biomarker in cancer. *Bioelectrochemistry* . 2023;152:108461. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108461>
96. Shamsazar A, Asadi A, Seifzadeh D, Mahdavi M. A novel and highly sensitive sandwich-type immunosensor for prostate-specific antigen detection based on MWCNTs-Fe3O4 nanocomposite. *Sens Actuators B Chem* . 2021;346:130459. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2021.130459>

97. Alnaimi A, Al-Hamry A, Makableh Y, Adiraju A, Kanoun O. Gold Nanoparticles-MWCNT Based Aptasensor for Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Biosensors (Basel)* . 2022;12(12):1130. Available from: <https://doi.org/10.3390/bios12121130>
98. Bekmezci M, Bayat R, Akin M, Coguplugil ZK, Sen F. Modified screen-printed electrochemical biosensor design compatible with mobile phones for detection of miR-141 used to pancreatic cancer biomarker. *Carbon Letters* . 2023;33(6):1863–73. Available from: <https://doi.org/10.1007/s42823-023-00545-9>
99. Rawashdeh1 I, Al-Fandi MG, Makableh Y, Harahsha T. Developing a nano-biosensor for early detection of pancreatic cancer. *Sensor Review* . 2021;41(1):93–100. Available from: <https://doi.org/10.1108/SR-01-2020-0004>
100. Cai K, Pi W, Qin J, Peng C, Wang D, Gu Y, et al. Detection of CYFRA 21-1 in human serum by an electrochemical immunosensor based on UiO-66-NH₂@CMWCNTs and CS@AuNPs. *Colloids Surf B Biointerfaces* . 2023;230:113517. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113517>
101. Chen M, Wu D, Tu S, Yang C, Chen D, Xu Y. A novel biosensor for the ultrasensitive detection of the lncRNA biomarker MALAT1 in non-small cell lung cancer. *Sci Rep* . 2021;11(1):3666. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83244-7>
102. Wu H, Zhang G, Yang X. Electrochemical immunosensor based on Fe₃O₄/MWCNTs-COOH/AuNPs nanocomposites for trace liver cancer marker alpha-fetoprotein detection. *Talanta* . 2023;259:124492. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124492>
103. Damiati S, Peacock M, Leonhardt S, Damiati L, Baghdadi MA, Becker H, et al. Embedded disposable functionalized electrochemical biosensor with a 3D-printed flow cell for detection of hepatic oval cells (HOCs). *Genes (Basel)*. 2018;9(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/genes9020089>
104. Chowdhury P, Cha BS, Kim S, Lee ES, Yoon T, Woo J, et al. T7 Endonuclease I-mediated voltammetric detection of KRAS mutation coupled with horseradish peroxidase for signal amplification. *Microchimica Acta* . 2022;189(2):75. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-021-05089-1>
105. Wang B, Akiba U, Anzai JI. Recent Progress in Nanomaterial-Based Electrochemical Biosensors for Cancer Biomarkers: A Review. *Molecules* 2017, Vol 22, Page 1048 . 2017 Jun 24 [cited 2024 Mar 4];22(7):1048. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules22071048>
106. Karimi F, Karimi-Maleh H, Rouhi J, Zare N, Karaman C, Baghayeri M, et al. Revolutionizing cancer monitoring with carbon-based electrochemical biosensors. *Environ Res*. 2023 Dec 15;239:117368. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117368>
107. Cao M, Xiong DB, Yang L, Li S, Xie Y, Guo Q, et al. Ultrahigh Electrical Conductivity of Graphene Embedded in Metals. *Adv Funct Mater* . 2019 Apr 1 [cited 2023 Dec 26];29(17):1806792. Available from: <https://doi.org/10.1002/adfm.201806792>
108. Farjadian F, Abbaspour S, Sadatlu MAA, Mirkiani S, Ghasemi A, Hoseini-Ghahfarokhi M, et al. Recent Developments in Graphene and Graphene Oxide: Properties, Synthesis, and Modifications: A Review. *ChemistrySelect* . 2020 Sep 7 [cited 2023 Dec 26];5(33):10200–19. Available from: <https://doi.org/10.1002/slct.202002501>
109. Hao Z, Pan Y, Shao W, Lin Q, Zhao X. Graphene-based fully integrated portable nanosensing system for on-line detection of cytokine biomarkers in saliva. *Biosens Bioelectron* . 2019;134:16–23. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.03.053>

110. Zhou L, Mao H, Wu C, Tang L, Wu Z, Sun H, et al. Label-free graphene biosensor targeting cancer molecules based on non-covalent modification. *Biosens Bioelectron* . 2017;87:701–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.09.025>
111. Balaban S, Beduk T, Durmus C, Aydindogan E, Salama KN, Timur S. Laser-scribed Graphene Electrodes as an Electrochemical Immunosensing Platform for Cancer Biomarker ‘eIF3d.’ *Electroanalysis* . 2021;33(4):1072–80. Available from: <https://doi.org/10.1002/elan.202060482>
112. M. Frias IA, Zine N, Sigaud M, Lozano-Sanchez P, Caffio M, Errachid A. Non-covalent π - π functionalized Gii-sense $\square$ graphene foam for interleukin 10 impedimetric detection. *Biosens Bioelectron* . 2023;222:114954. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114954>
113. Yan M, Fu L ling, Feng H chao, Namadchian M. Application of Ag nanoparticles decorated on graphene nanosheets for electrochemical sensing of CEA as an important cancer biomarker. *Environ Res* . 2023;239:117363. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117363>
114. Kalkal A, Tiwari A, Sharma D, Baghel MK, Kumar P, Pradhan R, et al. Air-brush spray coated Ti3C2-MXene-graphene nanohybrid thin film based electrochemical biosensor for cancer biomarker detection. *Int J Biol Macromol* . 2023;253. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.127260>
115. Singh VK, Kumar S, Pandey SK, Srivastava S, Mishra M, Gupta G, et al. Fabrication of sensitive bioelectrode based on atomically thin CVD grown graphene for cancer biomarker detection. *Biosens Bioelectron* . 2018 [cited 2025 Feb 13];105:173–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.01.014>
116. Lin LP, Tham SY, Loh HS, Tan MTT. Biocompatible graphene-zirconia nanocomposite as a cyto-safe immunosensor for the rapid detection of carcinoembryonic antigen. *Sci Rep* . 2021 [cited 2025 Feb 13];11(1). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99498-0>
117. Salimi A, Kavosi B, Navaee A. Amine-functionalized graphene as an effective electrochemical platform toward easily miRNA hybridization detection. *Measurement (Lond)* . 2019 [cited 2025 Feb 13];143:191–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.measurement.2019.05.008>
118. Lv H, Li Y, Zhang X, Gao Z, Zhang C, Zhang S, et al. Enhanced peroxidase-like properties of Au@Pt DNs/NG/Cu²⁺ and application of sandwich-type electrochemical immunosensor for highly sensitive detection of CEA. *Biosens Bioelectron* . 2018 [cited 2025 Feb 13];112:1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2018.04.025>
119. Haslam C, Damiati S, Whitley T, Davey P, Ifeakor E, Awan SA. Label-free sensors based on graphene field-effect transistors for the detection of human chorionic gonadotropin cancer risk biomarker. *Diagnostics* . 2018 [cited 2025 Feb 13];8(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics8010005>
120. Pothipor C, Aroonyadet N, Bamrungsap S, Jakmunee J, Ounnunkad K. A highly sensitive electrochemical microRNA-21 biosensor based on intercalating methylene blue signal amplification and a highly dispersed gold nanoparticles/graphene/polypyrrole composite. *Analyst* . 2021;146(8):2679–88. Available from: <https://doi.org/10.1039/D1AN00116G>
121. Rauf S, Lahcen AA, Aljedaibi A, Beduk T, Ilton de Oliveira Filho J, Salama KN. Gold nanostructured laser-scribed graphene: A new electrochemical biosensing platform for potential point-of-care testing of disease biomarkers. *Biosens Bioelectron* . 2021;180. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2021.113116>
122. Tripathy S, Gangwar R, Supraja P, Rao AVSSN, Vanjari SRK, Singh SG. Graphene Doped Mn₂O₃ Nanofibers as a Facile Electroanalytical DNA Point Mutation Detection Platform for Early Diagnosis of Breast/Ovarian Cancer. *Electroanalysis* . 2018 [cited 2025 Feb 13];30(9):2110–20. Available from: <https://doi.org/10.1002/elan.201800220>

123. Pothipor C, Wiriyakun N, Putnin T, Ngamaroonchote A, Jakmunee J, Ounnunkad K, et al. Highly sensitive biosensor based on graphene–poly (3-aminobenzoic acid) modified electrodes and porous-hollowed-silver-gold nanoparticle labelling for prostate cancer detection. *Sens Actuators B Chem* . 2019;296. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2019.126657>
124. Deswal R, Narwal V, Kumar P, Verma V, Dang AS, Pundir CS. An improved amperometric sarcosine biosensor based on graphene nanoribbon/chitosan nanocomposite for detection of prostate cancer. *Sensors International* . 2022 [cited 2025 Feb 13];3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2022.100174>
125. Suhanto RN, Harimurti S, Septiani NLW, Utari L, Anshori I, Wasisto HS, et al. Sonochemical synthesis of magnetic Fe₃O₄/graphene nanocomposites for label-free electrochemical biosensors. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics* . 2020 [cited 2025 Feb 13];31(18):15381–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10854-020-04102-2>
126. Shi J, Xie WZ, Wang LR, Song YL, Lin Y, Wu Y, et al. All-carbon sandwich-type self-powered biosensor for ultrasensitive detection of femtomolar miRNA-141. *Anal Chim Acta* . 2022 [cited 2025 Feb 13];1236. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2022.340589>
127. Hu T, Bai Z, Wang D, Bai Y, Li X, Ni Z. Electrochemical aptasensor based on 3D graphene aerogel for prostate specific antigen detection. *Microchemical Journal* . 2023 [cited 2025 Feb 13];195. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.109436>
128. Khan MS, Dighe K, Wang Z, Srivastava I, Daza E, Schwartz-Dual AS, et al. Detection of prostate specific antigen (PSA) in human saliva using an ultra-sensitive nanocomposite of graphene nanoplatelets with diblock - Co -polymers and Au electrodes. *Analyst* . 2018 [cited 2025 Feb 13];143(5):1094–103. Available from: <https://doi.org/10.1039/C7AN01932G>
129. Liu C, Liu T. A graphene-assisted electrochemical sensor for detection of alpha-fetoprotein in serum. *Int J Electrochem Sci* . 2023 [cited 2025 Feb 13];18(4). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijoes.2023.100081>
130. Chen M, Wang Y, Su H, Mao L, Jiang X, Zhang T, et al. Three-dimensional electrochemical DNA biosensor based on 3D graphene-Ag nanoparticles for sensitive detection of CYFRA21-1 in non-small cell lung cancer. *Sens Actuators B Chem* . 2018;255:2910–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2017.09.111>
131. Cerezo Ruiz A, Rosa Jiménez F, Lobón Hernández JA, Gómez Jiménez FJ. Capacidad diagnóstica del antígeno carcinoembrionario. *Gastroenterol Hepatol* . 2014;37(10):551–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.04.007>
132. Asadi H, Ramasamy RP. Graphene-based Electrochemical Biosensor for Impedimetric Detection of miRNAs as Potential Cancer Biomarkers. *J Electrochem Soc* . 2020;167(16):167523. Available from: <https://doi.org/10.1149/1945-7111/abd284>
133. Pandey R, Chusuei CC, Wong BM. molecules Carbon Nanotubes, Graphene, and Carbon Dots as Electrochemical Biosensing Composites. 2021 [cited 2023 Oct 2]; Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules26216674>
134. He H, Klinowski J, Forster M, Lerf A. A new structural model for graphite oxide. *Chem Phys Lett*. 1998 Apr 24;287(1–2):53–6. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(98\)00144-4](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(98)00144-4)
135. Erickson K, Erni R, Lee Z, Alem N, Gannett W, Zettl A. Determination of the local chemical structure of graphene oxide and reduced graphene oxide. *Adv Mater* . 2010 Oct 25 [cited 2024 Jan 10];22(40):4467–72. Available from: <https://doi.org/10.1002/adma.201000732>
136. Tarcan R, Todor-Boer O, Petrovai I, Leordean C, Astilean S, Botiz I. Reduced graphene oxide today. *J Mater Chem C Mater* . 2020 Jan 30 [cited 2024 Jan 10];8(4):1198–224. Available from: <https://doi.org/10.1039/C9TC04916A>

137. Pan D, Lin Y, Liu X, Xin Y, Tian Q, Zhang J. Ultrasensitive and preprocessing-free electrochemical biosensing platform for the detection of cancer-derived exosomes based on spiky-shaped aptamer-magnetic beads. *Biosens Bioelectron* . 2022;217. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114705>
138. İm D, Eksin E, Erdem A. Graphene-Oxide and Ionic Liquid Modified Electrodes for Electrochemical Sensing of Breast Cancer 1 Gene. *Biosensors (Basel)* . 2022 [cited 2025 Feb 13];12(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/bios12020095>
139. Sadeghi M, Kashanian S, Naghib SM, Haghirsadat F, Tofighi D. An Efficient Electrochemical Biosensor Based on Pencil Graphite Electrode Mediated by 2D Functionalized Graphene Oxide to Detect HER2 Breast Cancer Biomarker. *Int J Electrochem Sci* . 2022 [cited 2025 Feb 13];17. Available from: <https://doi.org/10.20964/2022.04.62>
140. Pothipor C, Bamrungsap S, Jakmunee J, Ounnunkad K. A gold nanoparticle-dye/poly(3-aminobenzylamine)/two dimensional MoSe₂/graphene oxide electrode towards label-free electrochemical biosensor for simultaneous dual-mode detection of cancer antigen 15-3 and microRNA-21. *Colloids Surf B Biointerfaces* . 2022;210. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112260>
141. Fu S, Xie C, Yang Z, Jiang M, Cheng J, Zhu C, et al. Electrochemical signal amplification strategy based on trace metal ion modified WS₂ for ultra-sensitive detection of miRNA-21. *Talanta* . 2023;260. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2023.124552>
142. Bharti A, Agnihotri N, Prabhakar N. A voltammetric hybridization assay for microRNA-21 using carboxylated graphene oxide decorated with gold-platinum bimetallic nanoparticles. *Microchimica Acta* . 2019;186(3). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-019-3302-3>
143. Pareek S, Jain U, Bharadwaj M, Saxena K, Roy S, Chauhan N. An ultrasensitive electrochemical DNA biosensor for monitoring Human papillomavirus-16 (HPV-16) using graphene oxide/Ag/Au nano-biohybrids. *Anal Biochem* . 2023;663. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2022.115015>
144. Tao C, Rouhi J. A biosensor based on graphene oxide nanocomposite for determination of carcinoembryonic antigen in colorectal cancer biomarker. *Environ Res* . 2023;238. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117113>
145. Akbari A, Hashemzadeh H, Eshkiki ZS, Masoodi M, Tabaeian SP, Naderi-Manesh H, et al. Detection of plasma miR-223 by a novel label-free graphene oxide/gold nanocomposite immunosensor in colorectal cancer patients: An electrochemical biosensor approach. *Biosens Bioelectron X* . 2023;14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2023.100331>
146. Damiani S, Awan SA, Peacock M, Schuster B. Functionalization of Graphene Oxide for Label-Free Electrochemical Detection of Hepatic Cancer Cells †. *Engineering Proceedings* . 2023;35(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/IECB2023-14599>
147. Khodadoust A, Nasirizadeh N, Seyfati SM, Taheri RA, Ghanei M, Bagheri H. High-performance strategy for the construction of electrochemical biosensor for simultaneous detection of miRNA-141 and miRNA-21 as lung cancer biomarkers. *Talanta* . 2023;252. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2022.123863>
148. Khodadoust A, Nasirizadeh N, Taheri RA, Dehghani M, Ghanei M, Bagheri H. A ratiometric electrochemical DNA-biosensor for detection of miR-141. *Microchimica Acta* . 2022;189(6):213. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-022-05301-w>
149. Che W, Zhao X, Wang F, Ma T, Zhao K. Electrochemical detection of CEA and CA153 Lung Cancer Markers Based on ZnO/Porous Graphene Oxide Composite Biosensor. *Int J Electrochem Sci* . 2022;17. Available from: <https://doi.org/10.20964/2022.12.70>

150. Liu Q, Liu J, Yang H, Wang X, Kong J, Zhang X. Highly sensitive lung cancer DNA detection via GO enhancing eATRP signal amplification. *Microchemical Journal* . 2021;160. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2020.105766>
151. Kumar A, Mahato K, Dkhar DS, Srivastava A, Chandra P. Self-signal generating bioelectronic sensor surface using gadolinium hexacyanoferrate nanocomposite for oral cancer diagnosis. *Sens Actuators B Chem* . 2023;397. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2023.134605>
152. Zou S, Wei H, Cui X, Mak WC, Li X, Liu G. Intercalating methylene blue in molecular beacon for sensitive detection of salivary TNF- α towards early diagnosis of oral cancer. *Sensors & Diagnostics* . 2022;1(4):731–8. Available from: <https://doi.org/10.1039/D2SD00035K>
153. Akbari jonus Z, Shayeh JS, Yazdian F, Yadegari A, Hashemi M, Omid M. An electrochemical biosensor for prostate cancer biomarker detection using graphene oxide–gold nanostructures. *Eng Life Sci* . 2019;19(3):206–16. Available from: <https://doi.org/10.1002/elsc.201800093>
154. Khosravi F, Rahaie M, Ghaani MR, Azimzadeh M, Mostafavi E. Ultrasensitive electrochemical miR-155 nanocomposite biosensor based on functionalized/conjugated graphene materials and gold nanostars. *Sens Actuators B Chem* . 2023;375. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.132877>
155. Aydın EB, Aydın M, Sezgintürk MK. A Simple and Low-Cost Electrochemical Immunosensor for Ultrasensitive Determination of Calreticulin Biomarker in Human Serum. *Macromol Biosci* . 2023;23(1). Available from: <https://doi.org/10.1002/mabi.202200390>
156. Deng M, Feng J, Tao D, Yan H, Ding J, Jaffrezic-Renault N, et al. A novel conductive nanocomposite-based biosensor for ultrasensitive detection of microRNA-21 in serum, using methylene blue as mediator. *Bioelectrochemistry* . 2022 Dec;148:108256. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2022.108256>
157. Amani J, Khoshroo A, Rahimi-Nasrabadi M. Electrochemical immunosensor for the breast cancer marker CA 15–3 based on the catalytic activity of a CuS/reduced graphene oxide nanocomposite towards the electrooxidation of catechol. *Microchimica Acta* . 2018;185(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-017-2532-5>
158. Dong W, Ren Y, Bai Z, Yang Y, Chen Q. Fabrication of hexahedral Au-Pd/graphene nanocomposites biosensor and its application in cancer cell H₂O₂ detection. *Bioelectrochemistry* . 2019 Aug;128:274–82. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2019.04.018>
159. Safarzadeh M, Pan G. Detection of a Double-Stranded MGMT Gene Using Electrochemically Reduced Graphene Oxide (ErGO) Electrodes Decorated with AuNPs and Peptide Nucleic Acids (PNA). *Biosensors (Basel)* . 2022;12(2). Available from: <https://doi.org/10.3390/bios12020098>
160. Taati Yengejeh F, Shabani Shayeh J, Rahmandoust M, Fatemi F, Arjmand S. A highly-sensitive vascular endothelial growth factor-A(165) immunosensor, as a tool for early detection of cancer. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* . 2021;109(10):1505–11. Available from: <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34809>
161. Zouari M, Campuzano S, Pingarrón JM, Raouafi N. Determination of miRNAs in serum of cancer patients with a label- and enzyme-free voltammetric biosensor in a single 30-min step. *Microchimica Acta* . 2020;187(8). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-020-04400-w>
162. Pimalai D, Putnin T, Waiwinya W, Chotsuwan C, Aroonyadet N, Japrun D. Development of electrochemical biosensors for simultaneous multiplex detection of microRNA for breast cancer screening. *Microchimica Acta* . 2021;188(10). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-021-04995-8>

163. Shahrokhian S, Salimian R. Ultrasensitive detection of cancer biomarkers using conducting polymer/electrochemically reduced graphene oxide-based biosensor: Application toward BRCA1 sensing. *Sens Actuators B Chem* . 2018;266:160–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.snb.2018.03.120>
164. Xia YM, Li MY, Chen CL, Xia M, Zhang W, Gao WW. Employing Label-free Electrochemical Biosensor Based on 3D-Reduced Graphene Oxide and Polyaniline Nanofibers for Ultrasensitive Detection of Breast Cancer BRCA1 Biomarker. *Electroanalysis* . 2020;32(9):2045–55. Available from: <https://doi.org/10.1002/elan.202060039>
165. Sadeghi M, Kashanian S, Naghib SM, Askari E, Haghiralsadat F, Tofighi D. A highly sensitive nanobiosensor based on aptamer-conjugated graphene-decorated rhodium nanoparticles for detection of HER2-positive circulating tumor cells. *Nanotechnol Rev* . 2022;11(1):793–810. Available from: <https://doi.org/10.1515/ntrev-2022-0047>
166. Li Y, Huan K, Deng D, Tang L, Wang J, Luo L. Facile Synthesis of ZnMn₂O₄@rGO Microspheres for Ultrasensitive Electrochemical Detection of Hydrogen Peroxide from Human Breast Cancer Cells. *ACS Appl Mater Interfaces* . 2020;12(3):3430–7. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b19126>
167. Sadrabadi EA, Benvidi A, Azimzadeh M, Asgharnejad L, Dezfuli AS, Khashayar P. Novel electrochemical biosensor for breast cancer detection, based on a nanocomposite of carbon nanofiber, metal–organic framework, and magnetic graphene oxide. *Bioelectrochemistry*. 2024 Feb 1;155:108558. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108558>
168. Dave K, Pachauri N, Dinda A, Solanki PR. RGO modified mediator free paper for electrochemical biosensing platform. *Appl Surf Sci* . 2019;463:587–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2018.08.219>
169. Guo S, Lin Y, Lian Z, Zeng T, Wang L, Ye R, et al. A label-free ultrasensitive microRNA-21 electrochemical biosensor based on MXene (Ti₃C₂)-reduced graphene oxide-Au nanocomposites. *Microchemical Journal* . 2023;190. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2023.108656>
170. Forouzanfar S, Pala N, Wang C. In-Situ Integration of 3D C-MEMS Microelectrodes with Bipolar Exfoliated Graphene for Label-Free Electrochemical Cancer Biomarkers Aptasensor. *Micromachines (Basel)* . 2022;13(1):104. Available from: <https://doi.org/10.3390/mi13010104>
171. Forouzanfar S, Khakpour I, Alam F, Pala N, Wang C. Novel application of electrochemical bipolar exfoliated graphene for highly sensitive disposable label-free cancer biomarker aptasensors. *Nanoscale Adv* . 2021;3(20):5948–58. Available from: <https://doi.org/10.1039/D1NA00470K>
172. Jiao J, Pan M, Liu X, Li B, Liu J, Chen Q. A non-enzymatic sensor based on trimetallic nanoalloy with poly (Diallyldimethylammonium chloride)-capped reduced graphene oxide for dynamic monitoring hydrogen peroxide production by cancerous cells. *Sensors (Switzerland)* . 2020;20(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/s20010071>
173. Jalil O, Pandey CM, Kumar D. Highly sensitive electrochemical detection of cancer biomarker based on anti-EpCAM conjugated molybdenum disulfide grafted reduced graphene oxide nanohybrid. *Bioelectrochemistry* . 2021;138. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2020.107733>
174. Rajarathinam T, Kwon M, Thirumalai D, Kim S, Lee S, Yoon JH, et al. Polymer-dispersed reduced graphene oxide nanosheets and Prussian blue modified biosensor for amperometric detection of sarcosine. *Anal Chim Acta* . 2021;1175:338749. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2021.338749>

175. Karimipour M, Heydari-Bafrooei E, Sanjari M, Johansson MB, Molaei M. A glassy carbon electrode modified with TiO₂(200)-rGO hybrid nanosheets for aptamer based impedimetric determination of the prostate specific antigen. *Microchimica Acta* . 2019;186(1). Available from: <https://doi.org/10.1007/s00604-018-3141-7>
176. Jafari-Kashi A, Rafiee-Pour HA, Shabani-Nooshabadi M. A new strategy to design label-free electrochemical biosensor for ultrasensitive diagnosis of CYFRA 21–1 as a biomarker for detection of non-small cell lung cancer. *Chemosphere* . 2022;301:134636. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134636>
177. Khatri R, Puri NK. Electrochemical biosensor utilizing dual-mode output for detection of lung cancer biomarker based on reduced graphene oxide-modified reduced-molybdenum disulfide multi-layered nanosheets. *J Mater Res* . 2022;37(8):1451–63. Available from: <https://doi.org/10.1557/s43578-022-00546-w>
178. Torul H, Yarali E, Eksin E, Ganguly A, Benson J, Tamer U, et al. Paper-based electrochemical biosensors for voltammetric detection of mirna biomarkers using reduced graphene oxide or mos₂ nanosheets decorated with gold nanoparticle electrodes. *Biosensors (Basel)*. 2021;11(7). Available from: <https://doi.org/10.3390/bios11070236>
179. Rawat R, Roy S, Goswami T, Mathur A. An Electroanalytical Flexible Biosensor Based on Reduced Graphene Oxide-DNA Hybrids for the Early Detection of Human Papillomavirus-16. *Diagnostics* . 2022;12(9). Available from: <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092087>
180. Rawat R, Singh S, Roy S, Kumar A, Goswami T, Mathur A. Design and development of an electroanalytical genosensor based on Cu-PTCA/rGO nanocomposites for the detection of cervical cancer. *Mater Chem Phys* . 2023;295. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.matchemphys.2022.127050>
181. Bahavarnia F, Saadati A, Hassanpour S, Hasanzadeh M, Shadjou N, Hassanzadeh A. Paper based immunosensing of ovarian cancer tumor protein CA 125 using novel nano-ink: A new platform for efficient diagnosis of cancer and biomedical analysis using microfluidic paper-based analytical devices (μPAD). *Int J Biol Macromol* . 2019;138:744–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.109>
182. Meng A, Hong X, Zhang Y, Liu W, Zhang Z, Sheng L, et al. A free-standing flexible sensor MnO₂-Co/rGO-CNT for effective electrochemical hydrogen peroxide sensing and real-time cancer biomarker assaying. *Ceram Int*. 2023;49(2):2440–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2022.09.217>
183. Dinani HS, Pourmadadi M, Yazdian F, Rashedi H, Ebrahimi SAS, Shayeh JS, et al. Fabrication of Au/Fe₃O₄/RGO based aptasensor for measurement of miRNA-128, a biomarker for acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Eng Life Sci*. 2022;22(8):519–34. Available from: <https://doi.org/10.1002/elsc.202100170>
184. Rahman M, Niu J, Cui X, Zhou C, Tang N, Jin H, et al. Electrochemical Biosensor Based on L-Arginine and rGO-AuNSs Deposited on the Electrode Combined with DNA Probes for Ultrasensitive Detection of the Gastric Cancer-Related PIK3CA Gene of ctDNA. *ACS Appl Bio Mater*. 2022;5(11):5094–103. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsabm.2c00393>
185. Pachauri N, Dave K, Dinda A, Solanki PR. Cubic CeO₂ implanted reduced graphene oxide-based highly sensitive biosensor for non-invasive oral cancer biomarker detection. *J Mater Chem B*. 2018;6(19):3000–12. Available from: <https://doi.org/10.1039/C8TB00653A>

186. Buitrago-Cuellar, Porras-Ramírez J 1, Alexandra. Carga de enfermedad por cáncer de hueso primario en Colombia. 2009. Available from: <https://repositorio.unbosque.edu.co/server/api/core/bitstreams/b5d56b00-5c60-4d94-8436-91120b523986/content>
187. Soares Do Brito J, Esperança-Martins M, Abrunhosa-Branquinho A, Melo-Alvim C, Lopes-Brás R, Janeiro J, et al. Management of Unresectable Localized Pelvic Bone Sarcomas: Current Practice and Future Perspectives. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 2546 14(10):2546. Available from: <https://doi.org/10.3390/cancers14102546>
188. Ivy H. N. Wong; Andrew T. Chan; Philip J. Johnson. Quantitative Analysis of Circulating Tumor Cells in Peripheral Blood of Osteosarcoma Patients Using Osteoblast-specific Messenger RNA Markers: A Pilot Study1 | *Clinical Cancer Research Clin Cancer Res* (2000) 6 (6): 2183–2188. Available from: <https://aacrjournals.org/clincancerres/article/6/6/2183/288423/Quantitative-Analysis-of-Circulating-Tumor-Cells>