

Grafeno y COVID-19: aspectos científicos y sociales

Graphene and COVID-19: scientific and social aspects

Bernardo Herradón

Instituto de Química Orgánica General (IQOG-CSIC). Juan de la Cierva 3, 28006 Madrid, España
b.herradon@csic.es

Dedicado a todas las personas afectadas por la COVID-19 y a las que están en primera línea protegiéndonos y curándonos.

Resumen

La humanidad está sufriendo la mayor crisis de los últimos 80 años. La rápida expansión de la COVID-19 ha provocado más de 27 millones de afectados y casi 900.000 fallecidos (datos del 9 de septiembre de 2019). Todos los países se han visto afectados y la enfermedad está teniendo connotaciones sociales, laborales y económicas extremadamente negativas. La COVID-19 también se está estudiando desde el punto de vista científico, con muchos grupos de investigación trabajando en aspectos diversos como son el estudio del virus, su origen, el mecanismo de infección y las posibles soluciones profilácticas y terapéuticas (vacunas y moléculas pequeñas). Todas las áreas científicas están implicadas en la lucha contra la COVID-19. En este artículo se resumen algunos de los avances científicos en el desarrollo de fármacos contra la COVID-19 y el papel que la ciencia de los materiales, en general, y el grafeno, en particular, tienen en este contexto. También se discute el impacto que estos avances tienen en la sociedad a través de los medios de comunicación y algunos políticos.

Abstract

Humanity is suffering the greatest crisis in the last 80 years. The rapid expansion of COVID-19 has caused more than 27 million people affected and almost 900,000 deaths (data from September 9, 2019). All countries have been affected and the disease is having extremely negative social, labor and economic connotations. COVID-19 is also being studied from a scientific point of view, with many research groups working on various aspects such as the study of the virus, its origin, the infection mechanism and possible prophylactic and therapeutic solutions (vaccines and small molecules). All scientific areas are involved in the fight against COVID-19. This article summarizes some of the scientific advances in the development of drugs against COVID-19 and the role that materials science, in general, and graphene, in particular, have in this context. The impact — through the media and some politicians— that these advances have on society is also discussed.

Los beneficios de la ciencia

Los beneficios que obtenemos de la ciencia y de sus aplicaciones tecnológicas son los siguientes:

1. Nos proporciona una **vida más larga**.
2. Hace que la **vida sea más saludable**.
3. Nos **suministra agua**.
4. Nos ayuda a tener **más y mejores alimentos**.
5. **Cuida de nuestro ganado y animales de compañía**.
6. Nos suministra **energía**.
7. Prácticamente **nos proporciona todos los artículos que usamos cotidianamente**.
8. **Facilita nuestro ocio**.
9. Nos permite **estar a la última en tecnología**.
10. Finalmente, y no menos importante, **alimenta nuestro espíritu**.

La ciencia nos distingue de otras especies en nuestro planeta. Es la que hace que los países sean poderosos, con la que se puede ganar dinero con aplicaciones tecnológicas derivadas del desarrollo científico [1]. La ciencia permite conocernos, es la que nos ayuda a entender el universo, incluso qué es la vida, como funciona nuestro cerebro y el resto de nuestro organismo.

Ciencia y sociedad

A pesar de los múltiples beneficios que la ciencia y la tecnología aportan al ser humano, la sensación que tenemos los científicos es que, en general, la ciencia no es masivamente apreciada ni entendida por la ciudadanía, especialmente en países como España con poca tradición científica.

Es verdad que, en relación a su entendimiento, la ciencia no es fácil. Para comprender ciertos aspectos (relativamente) complejos de la ciencia es necesario tener conocimientos previos. Es muy importante que la enseñanza de la ciencia empiece en edades tempranas, con dos objetivos: adquirir sólidos fundamentos científicos y emocionar a los jóvenes con la ciencia. Para conseguir estas metas, el papel de los maestros y profesores de enseñanzas preuniversitarias son esenciales en un país moderno [2].

Por otro lado, para apreciar adecuadamente los avances científicos, es necesario que los científicos expliquemos nuestros resultados de manera educativa y divulgativa a nuestros conciudadanos, legos en la materia. En el contexto de contribuir a la educación científica del público en general (y especialmente de los docentes preuniversitarios), el autor de este artículo ha dirigido el curso de divulgación *Los avances de la química y su impacto en la sociedad*, que a finales de 2019 celebró su séptima edición con más de 120 sesiones

(conferencias y mesas redondas) [3]. También son muy importantes los medios de comunicación, pues son los transmisores de la información desde el científico a la sociedad. El científico debe colaborar, en la medida de lo posible, con la prensa.

En este breve artículo se tratarán dos temas que tienen importantes connotaciones sociales y que aparecen con frecuencia en los medios de comunicación: la COVID-19 y el grafeno. Se usarán noticias de prensa y avances científicos recientes en cada uno de los temas por separado y combinados.

El grafeno

El grafeno es una lámina formada por un número inmenso (prácticamente infinito, debido a la magnitud del número de Avogadro) de átomos de carbono (figura 1). Esta lámina tiene el espesor de un átomo. Estos **átomos** se unen entre sí formando hexágonos de manera similar al benceno.

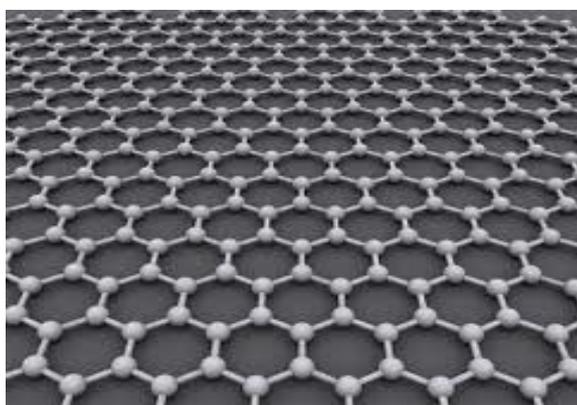


Figura 1. Lámina de grafeno.

El benceno es el prototipo de compuesto aromático, caracterizado por la presencia de 6 electrones π en un sistema cíclico. La existencia de este rasgo estructural confiere al benceno estabilidad termodinámica, reactividad química característica y propiedades eléctricas y magnéticas interesantes [4]. La condensación y fusión de anillos hexagonales da lugar a compuestos aromáticos polianulares con propiedades similares al benceno. Algunos ejemplos se muestran en la figura 2.

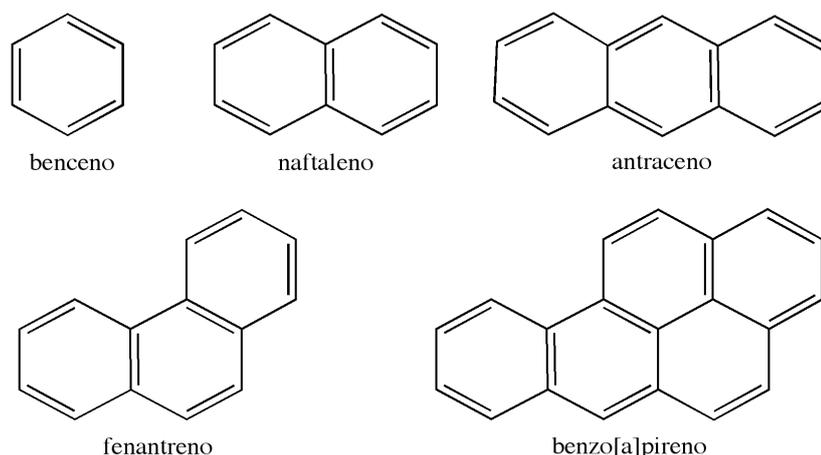


Figura 2. Estructuras del benceno y de varios hidrocarburos aromáticos polianulares importantes.

El grafeno se puede considerar como un nanomaterial (una de sus dimensiones—el grosor—es inferior a 100 nm) o como una molécula gigante. Desde el punto de vista molecular, es un análogo de los hidrocarburos aromáticos polianulares, y, al igual que éstos, es una molécula plana con un gran número de electrones π en una superficie muy extensa. A través de estos electrones, el grafeno es capaz de interactuar con otras especies químicas, incluidas otras monocapas de grafeno. Debido a esta característica, se pensaba que el grafeno no podría prepararse de manera eficaz. En 2004, Geim y Novoselov (Universidad de Manchester) desarrollaron un método experimental novedoso para obtener grafeno que depositaron sobre capas de sílice (SiO_2). Consiguieron aislar y caracterizar grafeno a través de la exfoliación de grafito con una cinta de papel celofán, inventada por Geim [5].

La relevancia de las investigaciones de estos científicos tuvo una amplia y rápida repercusión, que culminó con la concesión del Premio Nobel de Física en 2010 [6]. El descubrimiento de Geim y Novoselov estimuló una extensa investigación en grafeno, en materiales grafénicos y en otros materiales bidimensionales (materiales 2D) [7]. Los materiales grafénicos incluyen una diversidad de sustancias químicas, como materiales con varias capas de grafeno, derivados funcionalizados de grafeno y materiales compuestos (*composites*). Estos materiales se pueden obtener por diversos procedimientos, que incluyen técnicas químicas y físicas [8].

Nuestro grupo desarrolló un procedimiento de exfoliación de grafito usando disolventes eutécticos profundos (*Deep Eutectic Solvents*, DES). Nuestro método tiene varias ventajas energéticas y medioambientales, que le hacen más eficiente [9]. Otra característica importante de nuestro procedimiento es que podíamos obtener *composites* de grafeno y nanopartículas directamente en el proceso de exfoliación de grafito en presencia de metales, óxidos metálicos u otras especies químicas que dan lugar a nanopartículas (figura 3). Nuestros resultados se patentaron [10] y dieron lugar a la creación de la empresa Gnanomat [11].

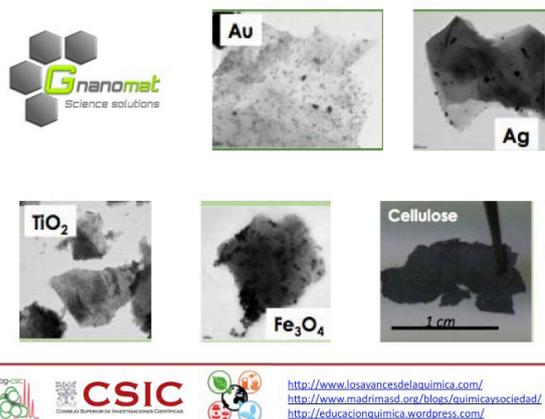


Figura 3. Imágenes de microscopía electrónica de diversos *composites* de grafeno-naopartículas descritos en la patente P201331382.

Alótropos y nanoformas de carbono

El aislamiento y caracterización del fullereno C60 en 1985 —por Kroto, Smalley y Curl— supuso un hito en la historia de la ciencia, siendo uno de los impulsores de la nanociencia en general y la investigación de las nanoformas del carbono en particular. Este hallazgo fue reconocido con el Premio Nobel de Química en 1996 [12].

Hasta los fullerenos, el carbono se conocía en dos formas alotrópicas: el grafito y el diamante. Las dos sustancias tienen la misma composición (carbono puro), pero tienen propiedades físicas dispares. Mientras que el diamante es transparente, aislante eléctrico y muy duro; el grafito es negro, conduce la electricidad y blando, siendo fácilmente exfoliable. Estas diferencias son debidas a la distinta ordenación de los átomos de carbono en la estructura cristalina. Los átomos de carbono en el diamante están formando estructuras muy compactas, donde cada átomo de carbono está unido a otros tres átomos con geometría tetraédrica. En esta estructura no hay electrones π , con mayor movilidad que los σ , y el diamante no conduce la electricidad. Por otro lado, el grafito está formado por capas de átomos de carbono formando estructuras hexagonales fusionadas con electrones π con alta movilidad, que son los responsables de la conductividad eléctrica del grafito. Además, la gran cantidad de enlaces conjugados en las capas de carbono es responsable de su color negro. Las capas de grafito están unidas a través de interacciones no-covalentes débiles, por donde el grafito puede ser exfoliado. Cada una de las capas carbonadas que forman el grafito es una molécula de grafeno.

La figura 4 muestra la relación estructural entre el grafito, el grafeno, los nanotubos —que formalmente son láminas de grafeno enrolladas— y los fullerenos.

Propiedades del grafeno

La obtención de una monocapa del grafito para obtener grafeno mejora considerablemente sus

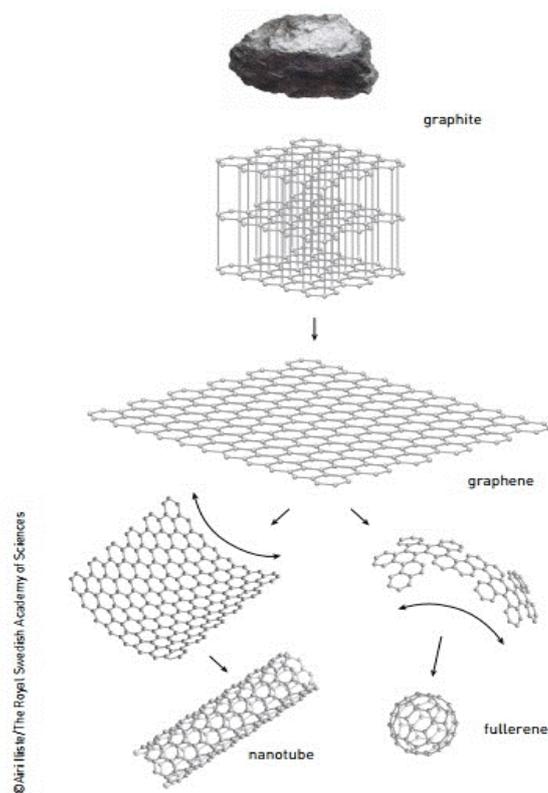


Figura 4. Relación entre el grafito, el grafeno, el fullereno C60 y los nanotubos de carbono [6].

propiedades. Se ha demostrado (en algunos casos, solo computacionalmente) que el grafeno presenta características físico-químicas, eléctricas, magnéticas, ópticas, térmicas y mecánicas excepcionales. También es importante destacar que el grafeno puede ser modificado químicamente para conseguir materiales con propiedades moduladas e, incluso, otras nuevas. Estas modificaciones pueden ser a través de reacciones químicas —principalmente oxidaciones, pero también otras reactividades de su sistema π electrónico—; o bien dopando la lámina, es decir, sustituyendo átomos de carbono por otros en la red cristalina. Alternativamente, el grafeno puede formar estructuras tipo sándwich en la que las capas carbonadas se intercalan con otros materiales como polímeros o nanomateriales.

Las propiedades ópticas y eléctricas del grafeno dependen de la movilidad de los electrones π de la lámina, que cambian cuando interacciona con otras especies químicas. De esta manera, el grafeno puede utilizarse para la fabricación de sensores ópticos y eléctricos, que incluso podrían utilizarse para monitorizar el estado de canalizaciones de gaseoductos o el torrente sanguíneo, como los nanorrobots desarrollados en el MIT [13]. Estos resultados están de acuerdo con la futurista visión del relato *Viaje Alucinante* [14].

Podemos considerar a la lámina de grafeno como una membrana que es impermeable a la gran mayoría de los gases. En ese contexto, se ha usado para separar los isótopos del hidrógeno (el H_2 del D_2) [15].

El grafeno conduce la electricidad mejor que el cobre y que cualquier otro metal conocido, por lo que mejora la eficiencia de dispositivos electrónicos —por ejemplo, aumentando la velocidad de los procesadores de los ordenadores— o de convertidores y acumuladores de energía, como las células solares, las baterías y los supercondensadores. Desde el punto de vista óptico, el grafeno es casi completamente transparente al absorber sólo el 2% de la luz que recibe.

El grafeno es un material muy ligero y con excelentes propiedades mecánicas: dureza, se puede doblar sin quebrarse y soporta altas presiones. Siendo seis veces más ligero, tiene una resistencia 200 veces superior a la del acero. Otra propiedad mecánica interesante es su elasticidad, ya que se puede estirar hasta un 20% de su tamaño original y, tras deformarse, volver a su posición anterior.

Desde el punto de vista químico, el grafeno puede reaccionar con oxidantes en condiciones enérgicas casi extremas; pero, en condiciones normales, es resistente a muchas transformaciones químicas y es estable en pH fuertemente ácido o alcalino.

Térmicamente es estable, tanto a bajas como a elevadas temperaturas. Es un excelente conductor del calor, posee el récord de conductividad térmica, por lo que sería idóneo para disipar calor en dispositivos electrónicos.

En definitiva, con estas magníficas propiedades (algunas —unas pocas— ya probadas experimentales y otras —las menos— ya presente en dispositivos comerciales), no es extraño que los avances en grafeno sean de interés para los medios de comunicación que lo han bautizado como ‘el material del futuro’ o ‘el material milagroso’.

COVID-19

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei en China) se describió el primer caso de una nueva enfermedad que provocaba, principalmente, síntomas de neumonía. Pronto se reconoció que la enfermedad estaba causada por un coronavirus (el SARS-CoV-2), que rápidamente se extendió a muchos países, siendo declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020. La OMS denominó COVID-19 (*CoronaVirus Disease del 2019*) a la enfermedad provocada por este virus, cuyos efectos patológicos son más variados que los problemas respiratorios identificados en los primeros estadios de la epidemia.

Esta es la séptima infección por coronavirus que hemos padecido en las últimas dos décadas, siendo tres de ellas bastante importantes: el SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), el MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) y la COVID-19, que causan neumonías severas en seres humanos. Los otros cuatro coronavirus (HKU1, NL63, OC43 y 229E) solo causan síntomas leves [16].

Sin duda, COVID-19 (y los términos relacionados: coronavirus, SARS-CoV-2, mascarilla, ...) es una

de las palabras de moda, siendo objeto de interés para los medios de comunicación y, también —por desgracia— un tema para que muchos charlatanes ‘vendan’ sus remedios pseudocientíficos que cuando tienen que ver con asuntos relacionados con la salud —especialmente, con enfermedades sociales, como es el caso de una pandemia— debería ser considerado un delito. Así, nos hemos encontrado con negacionistas del virus; con colectivos antivacunas o contrarios a las medidas de protección individual u opuestos a las medidas de distancia social; o con propuestas de tratamientos con principios activos farmacéuticos que no han sido totalmente probados o, incluso, con sustancias tóxicas. En estos últimos casos, algunos sectores de la opinión pública han exigido que se usen masivamente para tratar a los enfermos de COVID-19, incluso antes de pasar los ensayos clínicos específicos para esta enfermedad, lo que está en contra del método científico y de la ética en biomedicina. En el programa *A Hombros de Gigantes* (RNE) del 19 de abril de 2020 discutí algunos de los posibles fármacos (y sus connotaciones éticas) que, en aquel momento, se estaban presentando para tratar la COVID-19. El audio se puede escuchar en este enlace (a partir del minuto 15 de programa) [17].

Aspectos sociales de la COVID-19

Tardaremos muchos años en recuperarnos del impacto sanitario, social y económico causado por la pandemia. Aparte de estas preocupaciones, a lo largo de estos meses, han surgido muchos temas relacionados con la enfermedad, algunos de ellos puramente especulativos, pseudoterapias [18], o simplemente bulos que se lanzaron por motivos económicos o políticos [19]. Puesto que los medios de comunicación se han hecho eco de muchos de estos asuntos, esta situación aún ha creado más incertidumbre y preocupación en la opinión pública. Algunos temas que han ido surgiendo en la opinión pública son:

- Papel, a veces confuso, de la OMS [20].
- Efectividad de las medidas preventivas: higiene, mascarillas, confinamiento, distancia social, restricciones para viajar, etc. [21].
- Uso de mascarillas o de guantes. Recordemos que, incluso la OMS, no recomendaba el uso de la mascarilla al principio y aconsejaba el empleo de guantes, pues se dijo que el virus era muy resistente depositado en las superficies. Posteriormente se cambiaron los criterios; no hay evidencias firmes de que el virus se transmita tocando objetos como monedas y, por supuesto, la mascarilla es obligatoria, pues es evidente que el SARS-CoV-2 se transmite principalmente a través del aire.
- ¿Cuándo tendremos vacuna y/o un tratamiento terapéutico eficaz?

Apenas un mes después de declararse la pandemia, había alrededor de una veintena de ensayos clínicos de la vacuna [22]. En

septiembre de 2020 están en marcha ensayos clínicos de alrededor de 160 vacunas y cuatro de ellas —las desarrolladas el Reino Unido (Oxford-Astra Zeneca), Estados Unidos (Moderna), Rusia y China— están muy avanzadas. Algunas ya se están produciendo a escala industrial, incluso antes de terminar la fase clínica III (ensayos doble ciego con un número elevado de pacientes; en estos ensayos, ni el paciente ni el médico saben si están administrando la vacuna o un placebo). En el momento de terminar este artículo (9 de septiembre de 2020), Astra Zeneca ha anunciado la suspensión de sus ensayos por un efecto secundario inesperado, aunque no hay más información en este momento. Sin embargo, esta noticia lleva a la reflexión de que en el sector farmacéutico, las prisas no suelen ser buenas.

- ¿Cómo reaccionarán los colectivos anti-vacunas a la del COVID-19?

Relación de la gravedad de la enfermedad con la genética (sexo, grupo sanguíneo, etc.) o con otras patologías (diabetes, hipertensión, etc.) del paciente. Relación de la presencia de síntomas con la edad. ¿Cómo podemos evitar que los asintomáticos se conviertan en foco de rebrotes?

- ¿Cuánto dura la inmunidad frente al SARS-CoV-2?

Hay que profundizar en los efectos secundarios a largo plazo (para lo que hace falta tiempo). ¿Qué significa 'estar curado de la COVID-19'? En este sentido, se recomienda leer el artículo publicado por N. A. Alwan en la revista Nature, describiendo su experiencia personal [23].

- Efecto de la COVID-19 en el sistema nervioso central [24].
- ¿Cómo va a interactuar la COVID-19 con otras enfermedades? Es especialmente inquietante la interacción con enfermedades —malaria, tuberculosis, ébola, zika, etc.— que están muy extendidas en países en desarrollo [25].
- ¿Están funcionando los modelos matemáticos y computacionales de predicción de la expansión de la pandemia?
- ¿Funcionan los sistemas de rastreo de la enfermedad? ¿Se están implantando adecuadamente? En este sentido, las aplicaciones en teléfonos móviles pueden ser de gran utilidad.
- ¿Cómo será la vuelta a la actividad educativa presencial? En el momento de escribir este artículo (comienzos de septiembre de 2020) es un gran debate en España. Posiblemente cuando se lea, tendremos datos que aprueben o reprueben esta medida. Para el autor de este artículo, es necesario no aplazar más la educación presencial, especialmente para menores de 12 años y pedir responsabilidad a los adolescentes y jóvenes para que mantengan la distancia social (que, por desgracia no se está cumpliendo con rigor).

- ¿En qué quedó la información de los efectos de algunas sustancias químicas (o fármacos) que se decía que podían proteger del virus o empeorar sus efectos? Por citar algunos ejemplos: el ozono, la nicotina, el ibuprofeno y otros anti-inflamatorios, corticoides, antibióticos, inmunomoduladores, algunos agentes antitumorales, etc.

- ¿Qué sabemos de las reinfecciones? ¿Son posibles? Aparentemente sí, pero se conocen pocos detalles. ¿Son frecuentes?

- ¿Son eficaces los métodos para detectar el virus? Sobre el origen del virus: se ha llegado a decir que se 'fabricó' en un laboratorio e, incluso, que tiene un origen extraterrestre [26]. Las evidencias científicas sugieren que es un virus natural que se transmitió de animales a seres humanos [27].

- ¿Podremos controlar del tráfico de animales para evitar las enfermedades zoonóticas (las que se transmiten de forma natural de animales a seres humanos)?

Aunque prácticamente todo lo relacionado con la COVID-19 ha sido negativo, hay algún aspecto positivo, como el auge del teletrabajo y la disminución de la contaminación en las grandes ciudades. ¿Mantendremos estas tendencias?

Algunos de estos asuntos están siendo investigados activamente por la ciencia (también las ciencias sociales y la filosofía), pero a día de hoy no tenemos respuestas convincentes. Otros han desaparecido del debate, pues se han identificado indudablemente como mentiras.

Un 'peligro' inesperado: Trump y sus recomendaciones

Ni en una pesadilla distópica se podría imaginar que la persona más poderosa del mundo —el presidente de los Estados Unidos— sería capaz de lanzar mensajes y recomendaciones pseudocientíficas para luchar contra la COVID-19.

Aparte de sus declaraciones en las que minimizada el efecto de la enfermedad o recomendaba usar una bufanda para taparse la boca, las afirmaciones más graves están relacionadas con sus consejos sobre los tratamientos; por supuesto sin evidencias científicas y, en algunos casos, en contra de éstas.

Desde el comienzo de la pandemia, Trump ha defendido el tratamiento con cloroquina y su análogo, la hidroxicloroquina, afirmando que él tomaba esta última aunque no tenía síntomas [28]. Estos son dos fármacos antimaláricos ya en desuso para esta aplicación terapéutica (ver más adelante). Trump seguía recomendándolas incluso cuando se confirmó la ineficacia de estos fármacos contra la COVID-19 y de los serios efectos secundarios que podía provocar. Se ha publicado una cronología comparativa de las opiniones de Trump y los avances científicos sobre la hidroxicloroquina y la COVID-19 [29].

En una comparecencia ante la prensa el 23 de abril de 2020, Trump mencionó la posibilidad de inyectarse o consumir lejía como tratamiento para matar el virus. Rápidamente, expertos médicos, científicos y responsables de la industria de la lejía advirtieron de la peligrosidad de esta práctica, que causa serios daños en los tejidos y en los vasos sanguíneos, llegando a provocar la muerte [30]. Y, aunque un poco de cultura científica (y algo de sentido común) pensaría que esta es una recomendación irresponsable, hubo fanáticos seguidores de Trump que siguieron sus consejos, cifrándose en más de 100 afectados por esta práctica [31].

El 23 de agosto de 2020, Trump anunció que la FDA (la agencia reguladora de medicamentos y alimentos en los Estados Unidos) aprobó el uso del plasma de pacientes convalecientes para tratar enfermos de la COVID-19. Sin embargo, muchos expertos han criticado esta decisión, pues no hay suficientes datos clínicos que la avalen [32].

Más recientemente, Trump también ha recomendado el uso de la oleandrina para tratar la COVID-19. Este es un compuesto presente en un extracto del arbusto *Nerium oleander*, que es venenoso [33]. Lo lamentable de esta propuesta es que Trump no se basó en evidencias científicas, sino en recomendaciones de su amigo (y donante de su campaña electoral) M. J. Lindell, que es el principal ejecutivo de la empresa *MyPillow*, que se dedica a la venta de almohadas [34].

Situación en la ciencia provocada por la COVID-19

La irrupción de la pandemia provocó un aluvión de estudios científicos sobre el virus y la enfermedad; que estuvieron estimulados por la esperanza de obtener parte de la financiación extra que las agencias de investigación han prometido.

La ciencia experimental también se vio confinada (excepto algunas investigaciones sobre la COVID-19), lo que provocó que numerosos proyectos se paralizaran. Los frenazos en ciencia suponen 'paradas de burro', que luego cuesta arrancar. Esta situación ha afectado especialmente a los jóvenes investigadores que están terminando sus tesis doctorales o en las primeras etapas predoctorales.

El hecho de que un alto porcentaje de los investigadores a los que se permitió trabajar durante el confinamiento lo hicieron sobre el SARS-CoV-2, ha hecho que en poco tiempo aumentase rápidamente el conocimiento sobre el virus y la enfermedad.

Durante este periodo, el número de publicaciones sobre el virus y la enfermedad creció espectacularmente. En un estudio bibliográfico realizado a comienzos de mayo se sacaba la conclusión que cada dos semanas se duplicaba el número de artículos. En apenas tres meses se habían publicado unos 20.000 artículos sobre coronavirus, mientras que la media anual (entre 2004 y 2019) era de unos 3.000 artículos [35].

Un porcentaje significativo de estos estudios no aportan nada más que confusión, pues no se ha

seguido el método científico, con serios fallos en el diseño de los experimentos, la reproducibilidad y repetibilidad de los mismos, e interpretación de los resultados.

Por su escasa validez científica, la inmensa mayoría ($\approx 90\%$) de estos estudios van a ser marginales, por no decir inútiles, especialmente cuando tengamos (¡ojalá que pronto!) vacunas y tratamientos eficaces, que serán desarrollados por empresas farmacéuticas, pues es poco realista que se puedan realizar completamente en instituciones académicas, debido, principalmente, a los costes de los ensayos clínicos.

Es especialmente preocupante lo que está ocurriendo con los muchos resultados relacionados con posibles tratamientos farmacológicos (ver más adelante). Bastante resultados en este área han sido dados a conocer a la opinión pública a través de notas de prensa cuando aún el artículo científico no había pasado la revisión por expertos. Esto también ha creado una gran zozobra en la ciudadanía que ha pensado que ya teníamos cura para la COVID-19, pero que ciertos 'poderes ocultos' no querían ponerlos a nuestra disposición [36].

SARS-CoV-2 y COVID-19: un breve resumen científico

El SARS-CoV-2 es una especie de coronavirus que posee una hebra sencilla de ARN, con unos 30.000 nucleótidos, que codifican por 29 proteínas. Los coronavirus usan un complejo de ARN polimerasa dependiente de ARN (*RNA-dependent RNA polymerase*, RdRp) para la replicación de sus genomas y la transcripción de sus genes. El ARN del SARS-CoV-2 es reconocido y traducidos por la maquinaria de síntesis de proteína de las células afectadas. A través del estudio del interactoma del SARS-CoV-2 con células humanas se han detectado más de 330 proteínas humanas que interactúan con las 29 proteínas del virus [37].

La mayor parte de las proteínas del SARS-CoV-2 se han clonado y sobreexpresado, lo que ha permitido su estudio estructural [38, 39]; que, a su vez, está ayudando en el diseño de fármacos [40].

Los tres coronavirus infecciosos indicados anteriormente entran en las células a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*Angiotensin Converting Enzyme*, ACE2) [41], que es la enzima que cataliza la hidrólisis de angiotensina I a angiotensina 1-9 y de angiotensina II a angiotensina 1-7. Las angiotensinas (I y II) son dos hormonas peptídicas —formadas por 10 aminoácidos la I y por 8 la II— que participan en el sistema renina-angiotensina-aldosterona, que es uno de los principales mecanismos de regulación de la tensión arterial y del balance de agua y electrolitos en el cuerpo humano. La ACE2 es una proteína transmembrana, ubicada en nuestro organismo. Una parte de la ACE2 está en la superficie externa de la célula, que es reconocida por el coronavirus a través de la proteína de la cubierta de éste —la proteína *spike* o proteína S— y es el

punto de anclaje del virus a la célula huésped y por donde se produce la infección. Por esta razón, a esta proteína también se la denomina receptor ACE2. Se ha encontrado que la afinidad del SARS-CoV-2 por ACE2 es mayor que la de los virus análogos SARS y MERS, lo que puede indicar la mayor rapidez en la expansión de la epidemia de COVID-19 frente a las otras dos enfermedades.

Tratamientos farmacológicos

Aparte de los ensayos con vacunas que se encuentran en estados muy avanzados, la otra esperanza es que haya algún tratamiento farmacológico que sea capaz de eliminar el virus.

Numerosos grupos académicos en química médica y empresas farmacéuticas han realizado ensayos para encontrar *moléculas pequeñas* (no poliméricas, como son las proteínas o los oligonucleótidos) que pueden servir como prototipos para el desarrollo de fármaco [42]. Como comentado anteriormente, el conocimiento estructural del virus y de sus componentes principales (la proteína *spike*, su proteasa y el complejo RdRp) son de gran ayuda en el diseño de fármacos.

Es bien conocido que el desarrollo de un fármaco —desde la obtención de la molécula prototipo al mercado— es un proceso largo, que puede llevar entre 8 y 10 años. Las investigaciones actuales en el diseño, síntesis y evaluación de nuevos compuestos bioactivos contra la COVID-19 son preliminares y aún no han pasado a ensayos clínicos.

Para el desarrollo de fármacos antivirales contra los coronavirus, se pueden emplear diversas estrategias terapéuticas, que están relacionadas con las etapas en la del ciclo infectivo del virus: a) atrapar el virus antes de que entre en las células (principalmente con el uso de vacunas o anticuerpos); b) impedir la interacción del virus con la membrana de la célula humana; c) inhibición del complejo RdRp; d) inhibición de la proteasa del virus; y e) impedir la dispersión del virus, evitando la salida de la célula infectada.

La extensión de este artículo no permite dar detalles de cada estrategia, por lo que nos limitaremos a los estudios de reutilización (*repurposing*, en la literatura en inglés) de fármacos y del que parece que lleva la delantera: el remdesivir.

La industria farmacéutica frente a la COVID-19: reutilización de fármacos

Debido a la urgencia de un tratamiento para la COVID-19; desde el comienzo de la pandemia, muchas empresas farmacéuticas y algunos laboratorios académicos han apostado por usar los numerosos compuestos disponibles en sus colecciones para hacer experimentos *in vitro* y ensayos celulares para eliminar el virus—en algunos casos con el SARS-CoV-2 y en otros con virus modelos—. Se pensó, con buen criterio, que una estrategia eficaz sería la reutilización de fármacos ya aprobados o en

fases clínicas avanzadas, pues de esta manera, los laboratorios farmacéuticos se ahorrarían los ensayos preclínicos (especialmente los referentes a toxicidad en experimentos *in vitro* y en modelos de animales) y los clínicos de la fase I (referentes a toxicidad con personas sanas voluntarias).

Como indicado anteriormente, no todos los ensayos con estos fármacos se han realizado con el suficiente rigor científico, sus autores se han apresurado a publicarlos en revistas científicas y a hacer anuncios en los medios de comunicación, incluso antes de pasar la evaluación de los expertos.

Esto ha dado lugar a casos de fármacos que se anunciaron como eficaces contra el SARS-CoV-2 y que luego no cumplieron las expectativas. Podemos mencionar el ibuprofeno (antiinflamatorio), la berberina (alcaloide con actividad antiviral), la ivermectina (agente antihelmíntico, que también se usa para tratar la ceguera de los ríos), la ciclosporina (un agente inmunosupresor), la vitamina D (una hormona esteroídica), el lopinavir y el ritonavir (estos dos últimos son inhibidores de proteasas con actividad anti-HIV, el virus del SIDA), entre otros. Un caso especial son los agentes antimaláricos cloroquina e hidroxiclороquina (figura 5), los fármacos ‘estrella’ publicitados por Trump.

A pesar de la falta de resultados convincentes, la OMS promovió ensayos clínicos masivos del remdesivir, cloroquina/hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir, bien solos o combinados con interferón beta, un agente inmunomodulador [43]. Aparentemente, solo los resultados con remdesivir fueron satisfactorios. Los ensayos clínicos con los antimaláricos y con los inhibidores de la proteasa del HIV han sido abandonados [44].

Cloroquina e hidroxiclороquina

La cloroquina se descubrió en 1934 y la hidroxiclороquina en 1946. Se desarrollaron para tratar la malaria, sustituyendo a la quinina (descubierta en 1820, fue el primer fármaco antimalárico) que se venía utilizando desde el siglo XIX.

Hay que tener en cuenta que el uso de fármacos desarrollados hace varias décadas para fines terapéuticos distintos, en situaciones sociales distintas (había que buscar urgentemente una solución para la malaria resistente a la quinina) y con distintas regulaciones (estos antimaláricos se comercializan como racémicos, impensable en la industria farmacéutica desde hace más de 50 años) no puede autorizarse si no pasan las exigencias clínicas de 2020.

Aunque la cloroquina y la hidroxiclороquina se aprobaron en su momento para tratar la malaria, estos fármacos se continuaron investigando, haciendo el seguimiento de sus efectos secundarios, encontrándose que son muchos —lo que se ha confirmado en 2020 al hacer los ensayos clínicos para tratar la COVID-19— y la industria farmacéutica siguió buscando alternativas, encontrando otros fármacos —como la artemisina— más eficaces y

seguros. El descubrimiento de la artemisina y su aplicación para tratar la malaria fue reconocido con el premio Nobel de Fisiología/Medicina para Tu Youyou en 2015 [45].

Dexametasona

Un fármaco que está siendo estudiado actualmente es la dexametasona (figura 6). Según los estudios clínicos difundidos por la OMS, su uso reduce la mortalidad en enfermos graves, pero no es recomendado en pacientes con síntomas leves [46]. Este compuesto es un esteroide sintético de la familia de los corticoides, similar a la hidrocortisona (cortisol), aunque más activo biológicamente. La hidrocortisona es una hormona esteroídica con propiedades antiinflamatorias e inmunoestimulantes. Puesto que uno de los primeros efectos de la COVID-19 es la neumonía —una enfermedad inflamatoria—, no es extraño que un compuesto tan potente

biológicamente como la dexametasona pueda aliviar los síntomas de la enfermedad. En cualquier caso, los resultados obtenidos hasta el momento son preliminares.

Remdesivir

El remdesivir (Figura 7) es un análogo de nucleósido que inhibe el complejo RdRp de numerosos coronavirus [47]. Originalmente se diseñó para tratar el MERS [48], pero la emergencia de la COVID-19 hizo que comenzasen los ensayos clínicos para tratar esta enfermedad. Estos ensayos se están realizando en diversos países y, aunque no están exentos de controversias, posiblemente será primer fármaco disponible para tratar la COVID-19. El 30 de abril de 2020, este medicamento fue aprobado como tratamiento de emergencia en Estados Unidos. La Agencia Europea del medicamento lo aprobó a finales de junio de 2020.

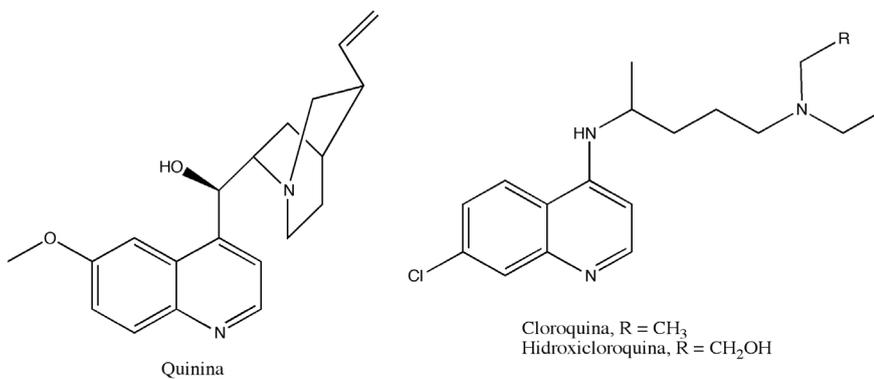


Figura 5. Estructura de los agentes antimaláricos quinina, cloroquina e hidroxicloroquina.

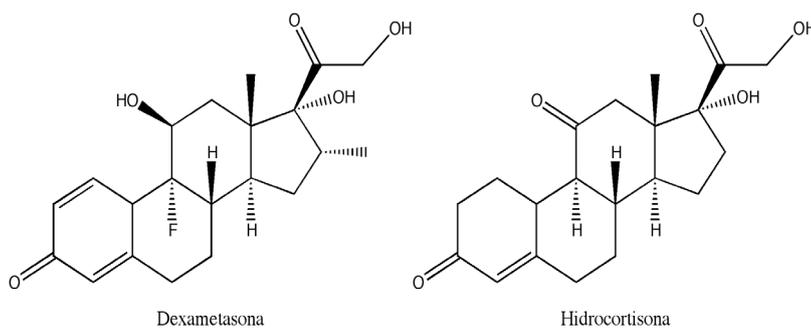


Figura 6. Estructuras de la dexametasona y de la hidrocortisona.

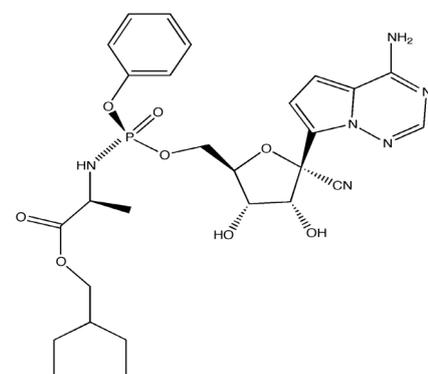


Figura 7. Estructura del remdesivir.

Biomedicina y ciencia de los materiales

La biomedicina y la ciencia de los materiales son dos áreas del conocimiento fundamentales en el progreso de la humanidad, pues contribuyen a mejorar nuestra salud y nos proporcionan los utensilios necesarios para nuestro bienestar.

La biomedicina es un área multidisciplinar que tiene por objetivo mejorar la salud humana. En el desarrollo de la biomedicina participan numerosas otras disciplinas científicas, desde actividades prácticas como la medicina hasta ciencias básicas como las matemáticas, pasando por la biología humana, biología del organismo y de sistemas, fisiología,

inmunología, neurociencias, endocrinología, bioquímica, biología celular, biología molecular, ciencias de los materiales, informática, física y química.

La ciencia de los materiales es un área multidisciplinar con objetivos prácticos: crear materiales con propiedades definidas. Al desarrollo de este área contribuyen la física, la nanociencia, la nanotecnología, la ingeniería, las matemáticas y la química. La ciencia de los materiales es un campo científico que abarca aplicaciones muy diversas, desde la producción y almacenamiento de energía a materiales electrónicos, pasando por materiales de

protección medioambiental, materiales deportivos, etc.

Un área importante de la ciencia de los materiales es el estudio de materiales nanoestructurados y sus aplicaciones tecnológicas. Un nanomaterial es un material que tiene al menos una dimensión menor de 100 Å. Es conocido que las propiedades de la materia dependen de su tamaño, encontrándose que los materiales en escala microscópicas son muy distintas de las que se encuentran en escala microscópica y mesoscópica.

La interacción de la biomedicina con la ciencia de los materiales y la nanociencia da lugar a áreas científicas como la ciencia de biomateriales y la nanobiomedicina [49].

La figura 8 muestra la relación entre las distintas

áreas de la ciencia (desde la perspectiva de la química).

Nanomateriales en la detección y eliminación de coronavirus

Antes de la pandemia de COVID-19, había algunas publicaciones describiendo las aplicaciones de nanomateriales en la detección y eliminación de coronavirus. En 2018 se publicó que nanoclústeres de AgS_2 poseen actividad antiviral, siendo capaces de eliminar el virus diarreico de la epidemia porcina (*porcine epidemic diarrhea virus*, PEDV) como un modelo del coronavirus [50]. Ese mismo año se describió un inmunosensor basado en MoS_2 funcionalizado con un anticuerpo para la detección de un coronavirus aviar [51].

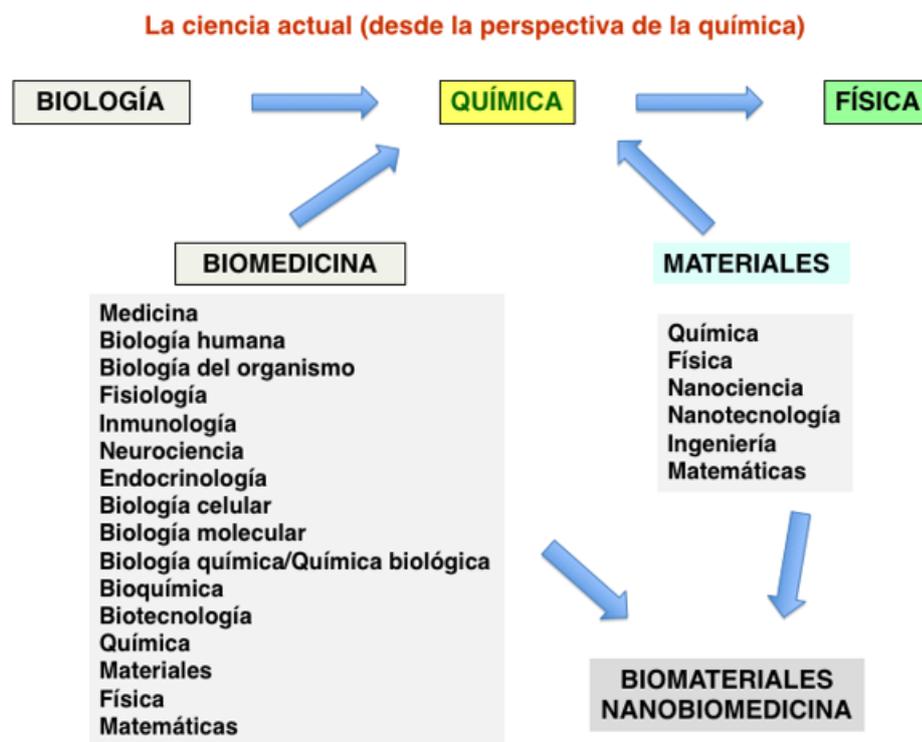


Figura 8. Relación de la química con otras áreas científicas.

Recientemente se ha publicado un artículo describiendo el uso de un biosensor basado en el transistor de efecto campo, que usa un método inmunológico para el diagnóstico **rápido** de la COVID-19 que no necesita **preparación previa de la muestra** [52].

En la revista *Nanotech* se ha publicado un informe de diversos nanomateriales con actividades antibacterianas y antivirales, con información de diversas compañías que comercializan estos productos [53].

Tres revisiones recientes han discutido el papel de la nanotecnología en la lucha contra la COVID-19. Algunas aplicaciones potenciales de los nanomateriales son como sensores para una detección temprana del virus, la preparación de nanovacunas como herramienta de prevención de la enfermedad y el usos de nanomateriales

biológicamente activos capaces de inactivar o eliminar el virus [54-56].

El papel del grafeno en la 'lucha' contra la COVID-19

Debido a sus propiedades —principalmente eléctricas, resistencia, flexibilidad y sus capacidades de adsorción y absorción de partículas— los materiales grafénicos pueden ser útiles para equipos de protección individuales (EPIs) y para dispositivos médicos (principalmente sensores para diagnóstico) [57-58]. Actualmente varios grupos académicos y prácticamente todas las empresas del sector están desarrollando materiales para la actuar contra la COVID-19.

Recientemente se han publicado un estudio computacional de la interacción electrostática del agua con un material *composite* formado por óxido

de grafeno y poli(metacrilato de metilo). Los autores discuten la posibilidad de fabricar tejidos protectores de los virus aéreos (como el SARS-CoV-2). La actividad antiviral se deberá a la interacción entre el material y la proteína *spike* —cargada negativamente— de la cubierta del virus [59].

Los materiales grafénicos se han usado para detectar diversos biomarcadores de diversas enfermedades (incluyendo las virales) en biopsias líquidas [60].

Otras aplicaciones incluyen el uso de una lámina de grafeno para detectar señales eléctricas producidas por estructuras biológicas, que pueden ser útiles para detectar cepas de microorganismos [61].

Diversos materiales grafénicos se emplean para fabricar mascarillas [62-63], con algunas ya en el mercado [64].

Conclusiones y perspectivas de futuro

Tanto desde los aspectos científico y social, quedan muchos asuntos pendientes en relación con la COVID-19. Algunos de estas cuestiones son las siguientes:

1. ¿Hemos aprendido la lección? ¿Estamos preparados para la próxima crisis sanitaria?
2. ¿Cómo modificará nuestra vida la COVID-19? ¿Se recuperarán los empleos y la economía? ¿Cuánto tiempo tendremos que mantener las medidas preventivas, especialmente la distancia social? ¿Seremos disciplinados? Posiblemente nuestra vida estará condicionada hasta que dispongamos de una vacuna.
3. ¿Serán las vacunas eficientes o las urgencias por tenerla disponibles menoscabará esta característica (que es lo que distingue a un fármaco de un compuesto biológicamente activo)?
4. ¿Habrá vacunas para todos? ¿Cómo se distribuirán entre los países y entre las personas? ¿Será otra faceta que provocará más desigualdad entre países y seres humanos? Este es un aspecto que ha sido estudiado por expertos en salud pública [65].
5. ¿Profundizaremos en las causas de la COVID-19? ¿Conoceremos en detalle los mecanismos moleculares responsables de los diferentes síntomas provocados por el virus? [66]. ¿Controlaremos la enfermedades zoonóticas?.
6. ¿Cuál será el papel de la nanotecnología y, especialmente, la basada en los materiales grafénicos en la lucha contra las infecciones? En este contexto, hay cuatro aspectos en los que la nanociencia puede jugar un papel importante.
 - a. Puede ser una tecnología fundamental en el diseño de vacunas, especialmente en relación con el transporte y presentación de las mismas.
 - b. La nanociencia sirve para la modificación de agentes antivirales, particularmente los de origen natural. Hay que recordar que

la química de productos naturales es una fuente muy importante de compuestos biológicamente activos [67]. Su modificación como materiales nanoestructurados puede mejorar sus propiedades farmacocinéticas y modular su actividad biológica.

- c. A través de la nanotecnología se podrían desarrollar métodos rápidos y baratos de diagnóstico.
- d. El empleo de nanomateriales para fabricar EPIs eficaces que permitan controlar la expansión de la enfermedad.

Agradecimientos

Se agradece la financiación del Ministerio de Ciencia e Innovación (proyecto RTI2018-095425-B-I00).

Referencias

- [1] Herradón B. Los países no investigan porque son ricos, son ricos porque investigan. <https://educacionquimica.wordpress.com/2012/01/02/los-paises-no-investigan-porque-son-ricos-son-ricos-porque-investigan/>
- [2] Herradón, B. Comentarios sobre la educación y el futuro. <https://educacionquimica.wordpress.com/2013/08/22/comentarios-sobre-la-educacion-y-el-futuro/>
- [3] Herradón B. Los Avances de la Química. Educación Científica (y algo de Historia ...). <https://educacionquimica.wordpress.com/>
- [4] Alonso M., Herradón B. Aromaticidad: un concepto histórico con relevancia actual. *Anales Química* 2010; 106: 173-182.
- [5] Novoselov K.S., Geim A.K., Morozov S.V., Jiang D., Zhang Y., Dubonos S.V., Grigorieva I.V., Firsov A.A. Electric Field Effect in Atomically Thin Carbon Films. *Science* 2004; 306: 666-669.
- [6] <https://www.nobelprize.org/prizes/physics/2010/summary/>
- [7] Backes C., *et al.* Production and processing of graphene and related materials. *2D Mater.* 2020; 7: 02200 (283 páginas).
- [8] Menéndez R., Blanco C. El grafeno. CSIC-Los libros de la catarata. Madrid. 2014.
- [9] El CSIC abre la puerta a las placas de grafeno nanométricas. Reportaje de Europa Press, publicado en *elEconomista.es*. 20 de noviembre de 2014. <https://ecodiario.economista.es/ciencia/noticias/6261443/11/14/El-CSIC-abre-la-puerta-a-las-placas-de-grafeno-nanometricas.html>
- [10] de Miguel Turrullols I., Herradón García B., Mann Morales E., Morales Berga E. Exfoliación de grafito con disolventes eutécticos profundos. Patente española. P201331382. 24 de septiembre de 2013.
- [11] <https://gnanomat.com/>
- [12] <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1996/press-release/>
- [13] Ibáñez, C. El MIT desarrolla un método para producir en masa robots microscópico. *La Razón*, 29 de octubre de 2018. <https://bit.ly/3jFsXhP>
- [14] [https://es.wikipedia.org/wiki/Viaje_alucinante_\(novela\)](https://es.wikipedia.org/wiki/Viaje_alucinante_(novela))

- [15] Lozada-Hidalgo M., Zhang S., Hu S., Esfandiari A., Grigorieva I.V., Geim A.K. Scalable and efficient separation of hydrogen isotopes using graphene-based electrochemical pumping. *Nature Comm.* 2017; 8: 15215.
- [16] Domínguez L., Amador-Bedolla, C. El origen de COVID-19: lo que se sabe, lo que se supone y (muy poquito) sobre las teorías de complot. *Educación Química* 2020; 31: 3-11.
- [17] Herradón B. en *A Hombros de Gigantes (RNE)*. 19 de abril de 2020. <https://bit.ly/3IS794s> (a partir del minuto 15).
- [18] Carrasco L. Falsas terapias frente a la COVID, un campo abonado para la picaresca y el fraude. *SINC*. 26 de mayo de 2020. <https://www.agenciasinc.es/Reportajes/Falsas-terapias-frente-a-la-COVID-19-un-campo-abonado-para-la-picaresca-y-el-fraude>
- [19] del Castillo C. Más organizada y radicalizada: la extrema derecha usa el coronavirus para impulsar bulos y propaganda en las redes. *elDiario.es*. 28 de marzo de 2020. https://www.eldiario.es/tecnologia/derecha-bulos-redes_1_1106559.html
- [20] Documentos TV. OMS, ¿En quién confiar? (TVE) <https://www.rtve.es/television/20181114/oms-quien-confiar/1838067.shtml>
- [21] Chinazzi M. *et al.* The effect of travel restrictions on the spread of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak. *Science* 2020; 368: 395-400.
- [22] Akst J. COVID-19 Vaccine Frontrunners. *TheScientist*. 7 de abril de 2020. <https://www.the-scientist.com/news-opinion/covid-19-vaccine-frontrunners-67382>
- [23] Alwan N.A. A negative COVID-19 test does not mean recovery. *Nature* 2020; 584: 170.
- [24] Pennisi M., Lanza G., Falzone L., Fiscaro F., Ferri R., Bella R. SARS-CoV-2 and the Nervous System: From Clinical Features to Molecular Mechanisms. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 5475.
- [25] Ferrer S. Investigadoras españolas estudian qué pasa si el coronavirus se junta con el parásito de la malaria. *SINC*. 28 de mayo de 2020. <https://www.agenciasinc.es/Noticias/Investigadoras-espanolas-estudian-que-pasa-si-el-coronavirus-se-junta-con-el-parasito-de-la-malaria>
- [26] Mediavilla D. La pandemia llegó del espacio, la peregrina idea de un astrónomo británico. *El País*. 19 de agosto de 2020. <https://elpais.com/ciencia/2020-08-19/la-pandemia-llego-del-espacio-la-peregrina-idea-de-un-astronomo-britanico.html>
- [27] Briones C., Peretó, J. El origen del coronavirus SARS-CoV-2, a la luz de la evolución. *The Conversation*. 21 de abril de 2020. https://theconversation.com/el-origen-del-coronavirus-sars-cov-2-a-la-luz-de-la-evolucion-136897_
- [28] Trump revela que toma hidroxycloquina desde hace más de una semana aunque no tiene síntomas de coronavirus. Reportaje de la Agencia EFE, publicado en el diario *El Mundo*. 18 de mayo de 2020. <https://www.elmundo.es/internacional/2020/05/18/5ec3004afc6c83a96b8b4596.html>
- [29] Timeline: Tracking Trump alongside scientific developments on hydroxychloroquine. *abcNEWS*. 8 de agosto de 2020. <https://abcnews.go.com/Health/timeline-tracking-trump-alongside-scientific-developments-hydroxychloroquine/story?id=72170553>
- [30] Manning E. 'Injecting bleach kills!': UK scientists issue warning after Trump coronavirus comments. *Yahoo News UK*. 24 de abril de 2020. <https://www.msn.com/en-gb/health/medical/injecting-bleach-kills-uk-scientists-issue-warning-after-trump-coronavirus-comments/ar-BB139h40>
- [31] Más de 100 ingresados en Estados Unidos tras ingerir detergente o lejía contra el coronavirus por las indicaciones de Donald Trump. *Antena 3 Noticias*. 24 de abril de 2020. https://bit.ly/3bd6nub_
- [32] Heidt A. FDA Gives Plasma Go-Ahead to Treat COVID-19, Experts Skeptical. *TheScientist*. 24 de agosto de 2020. <https://bit.ly/3hRHK8M>
- [33] Halford B. What is oleandrin, the compound touted as a possible COVID-19 treatment?. *Chem Eng*. 20 de agosto de 2020. <https://cen.acs.org/biological-chemistry/natural-products/oleandrin-compound-touted-possible-COVID/98/web/2020/08>
- [34] Glenza J. Oleandrin: Trump allies pitch extract from poisonous plant to fight Covid. *The Guardian*. 25 de agosto de 2020. <https://www.theguardian.com/us-news/2020/aug/25/oleandrin-covid-19-mike-lindell-trump-phoenix>
- [35] Salas J. Sepultados bajo la mayor avalancha de estudios científicos. *El País*. 5 de mayo de 2020. <https://elpais.com/ciencia/2020-05-04/sepultados-bajo-la-mayor-avalancha-de-estudios-cientificos.html>
- [36] Domínguez N. El ansia de tratamientos para el coronavirus dinamita el método científico. *El País*. 1 de mayo de 2020. <https://elpais.com/ciencia/2020-04-30/el-ansia-de-tratamientos-para-el-coronavirus-dinamita-el-metodo-cientifico.html>
- [37] Gordon D. E. *et al.* A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature* 2020; 583: 459-468.
- [38] Zhang L., Lin D., Sun X., Curth U., Drosten C., Sauerhering L., Becker S., Rox K., Hilgenfeld R. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science* 2020; 368: 409-412.
- [39] Gao Y. *et al.* Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 2020; 368: 779-782.
- [40] Dai W. *et al.* Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science* 2020; 368: 1331-1335.
- [41] Gross L.Z.F., Sacerdoti M., Piiper A., Zeuzem S., Leroux A.E., Biondi R.M. ACE2, the Receptor that Enables Infection by SARS-CoV-2: Biochemistry, Structure, Allostery and Evaluation of the Potential Development of ACE2 Modulators. *ChemMedChem* 2020; en prensa. doi. org/10.1002/cmdc.202000368.
- [42] Tiwari V., Beer J.C., Sanjarnarayanan N.V., Swanson-Mungerson M., Desai U.R. Discovering small-molecules therapeutics against SARS-CoV-2. *Drug Discovery Today* 2020; 25: 1535-1544.
- [43] Kupferschmidt K., Cohen J. Race to find COVID-19 treatments accelerates. *Science* 2020; 367: 1412-1413.
- [44] WHO discontinues hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir treatment arms for COVID-19. <https://www.who.int/news-room/detail/04-07-2020-who-discontinues-hydroxychloroquine-and-lopinavir-ritonavir-treatment-arms-for-covid-19>
- [45] Youyou T. Nobel Lecture. Artemisinin—A Gift from Traditional Chinese Medicine to the World. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/lecture/>

- [46] Preguntas y respuestas sobre la dexametasona y la COVID-19. <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/q-a-dexamethasone-and-covid-19>
- [47] Wang Z., Yang, L. GS-5734: a potentially approved drug by FDA against SARS-CoV-2. *New J. Chem.* 2020; 44: 12417-12429.
- [48] Gordon C.J. *et al.* The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J. Biol. Chem.* 2020; 295: 4773-4779.
- [49] Vallet Regí M. *Biomateriales*. CSIC-Los libros de la catarata, Madrid, 2013.
- [50] Du T., Liang J., Dong N., Lu J., Fu Y., Fang L., Shaobo S., Han H. Glutathione-Capped Ag₂S Nanoclusters Inhibit Coronavirus Proliferation through Blockage of Viral RNA Synthesis and Budding. *ACS Appl. Mater. Interfaces* 2018; 10: 4369-4378.
- [51] Weng X., Neethirajan S. Immunosensor Based on Antibody-Functionalized MoS₂ for Rapid Detection of Avian Coronavirus on Cotton Thread. *IEEE Sensors J.* 2018; 18: 4358.
- [52] Seo G. *Et al.* Rapid Detection of COVID-19 Causative Virus (SARS-CoV-2) in Human Nasopharyngeal Swab Specimens Using Field-Effect Transistor-Based Biosensor. *ACS Nano* 2020; 14: 5135-5142.
- [53] Antimicrobial & antiviral nano. *Nanotech* 2020; 60: 4-10.
- [54] Weiss C. *et al.* Toward Nanotechnology-Enabled Approaches against the COVID-19 Pandemic. *ACS Nano* 2020; 14: 6383-6406.
- [55] Palestino G., García-Silva I., González-Ortega O., Rosales-Mendoza S.
Can nanotechnology help in the fight against COVID-19? *Expert Rev. Anti-infective Therapy* 2020. En prensa. DOI: 10.1080/14787210.2020.1776115.
- [56] Nasrollahzadeh M., Sajjadi M., Soufi G.J., Iravani S., Varma R.S. Nanomaterials and nanotechnology-associated innovations against viral infections with a focus on coronaviruses. *Nanomaterials* 2020; 10: 1072.
- [57] Raghav P.K., Mohanty S. Are graphene and graphene-derived products capable of preventing COVID-19 infection? *Medical Hypothesis* 2020; 144: 110031.
- [58] Palmieri V., Papi M. Can graphene take part in the fight against COVID-19? *Nano Today* 2020; 33: 100883.
- [59] Valentini L., Bon S.B., Giorgi G. Engineering Graphene Oxide/Water Interface from First Principles to Experiments for Electrostatic Protective Composites. *Polymers* 2020; 12: 1596.
- [60] Cordano A., Neri G., Sciotirno M. T., Scala A., Piperno A. Graphene-Based Strategies in Liquid Biopsy and in Viral Diseases Diagnosis. *Nanomaterials* 2020; 10: 1014.
- [61] Researchers use graphene to increase the sensitivity of diagnostic devices. <https://www.graphene-info.com/researchers-researchers-use-graphene-increase-sensitivity-diagnostic-devices>
- [62] How can graphene assist in the war on Coronavirus? <https://www.graphene-info.com/how-can-graphene-assist-war-coronavirus>
- [63] Zhong H., Zhu Z., Lin J., Cheung C.F., Lu V.L., Yan F., Chan C.-Y., Li G. Reusable and Recyclable Graphene Masks with Outstanding Superhydrophobic and Photothermal Performances. *ACS Nano* 2020; 14: 6213-6221.
- [64] Versarien launches graphene-enhanced protective face masks. <https://www.graphene-info.com/versarien-launches-graphene-enhanced-protective-face-masks>
- [65] Fuentes V. ¿Quién debería recibir primero la vacuna contra el coronavirus? Un equipo internacional de investigadores muestra un nuevo modelo para suministrar la potencial vacuna frente a la covid-19 que priorizaría la reducción de las muertes prematuras. Público, 4 de septiembre de 2020. <https://www.publico.es/sociedad/vacuna-covid-19-deberia-recibir-vacuna-coronavirus.html>
- [66] Novikov F.N., Stroylov V.S., Svitanko I.V., Nebolsin V.E. Molecular basis of COVID-19 pathogenesis. *Russ. Chem. Rev.* 2020; 89: 858-878.
- [67] Mani J.S., Johnson J.B., Steel J.C., Broszczak D.A., Neilsen P.M., Walsh K.B., Naiker M. Natural-product-derived phytochemicals as potential agent against coronavirus: A review. *Virus Res.* 2020; 284: 197989.