

Nanopartikula magnetikoak. Zenbait aplikazio medikuntzan

Ana García Prieto eta Estibaliz Apiñaniz

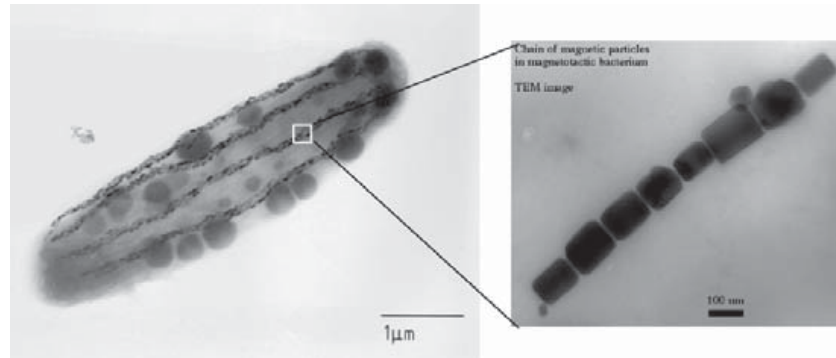
Laburpena: Azken urteotan, nanopartikula magnetikoak garrantzia hartzen ari dira medikuntza arloan. Nanometrikoak izateagatik, partikula magnetiko horiek galdu egiten dute oroimen magnetikoa, eta ondorioz ez dute aglomeraturik sortzen eta odol-zirkuituan ibiltzeko gai dira. Partikula horiek aplikazio asko dituzte, besteak beste eskualde finko bateko tenperatura igotzeko (hipertermia) edo kanpo eremu magnetikoak erabiliz, farmakoak xede-ehunetara garraiatzeko.

Abstract: Magnetic particles at the nanoscale have two interesting features that make them attractive for biomedical applications: firstly, they have a large magnetic susceptibility, which makes them be easily attracted by magnets, and secondly, they do not retain magnetic memory, which means that once the magnetic force is off they disperse and do not form aggregates, minimizing the risk of obstructing the blood stream. Currently magnetic nanoparticles are commonly used as contrast agents for magnetic resonance imaging of certain organs, especially the liver. In this article we will examine two of the applications that are being most widely studied in the last years. On the one hand is the *localized magnetic hyperthermia*, which consists on attaching magnetic nanoparticles to tumour cells and apply an alternating magnetic field. This field heats up the particles and the cells they are attached to. On the other hand, magnetic nanoparticles may be used as *drug carriers* that can be directed to the damaged tissue by external magnetic fields, avoiding the drug spreading to healthy tissues. We will overview the properties and current status of both techniques and the drawbacks to overcome before they can be of clinical use.

SARRERA

Nanopartikula magnetikoak ez dira bitxiak bizidunen baitan. Animalia batzuek, adibidez, bakterio magnetotaktikoen, uso arruntek eta dortoka mota batzuek, partikula magnetikoak dauzkate eta Lurraren eremu magnetikoaren bidez orientatzeko erabiltzen dituzte. Adibide ezagunena bakterio magnetotaktikoa da. 1. irudian ikusten den bezala, mikroskopio elektronikoaren bidez argi ikus daitezke bakterio magnetotaktikoen partikula mag-

netikoak, ilaretan ordenatuta. Ilara horiek Lurraren eremu magnetikoarekin lerrotzen dira eta bakterioei Iparra (edo Hegoa) non dagoen adierazten diete. Ikerketen arabera partikula horiek magnetitazkoak dira. Beste alde batetik, uso arruntek ere badauzkate horrelako magnetitazko partikulak buruan, zelula-mintzei itsatsita. Ikerketek diotenez [1], partikula horiek, Lurraren eremu magnetikoaren arabera, elkar aldatzen ala erakartzen dute, eta zelula-mintzetan dauden ioi-kanalak ireki ala ixten dute.



1. irudia. Bakterio magnetotaktikoa. Ezkerreko irudian ikusten diren lerroak magnetitazko nanopartikulez eginak dira, eskuineko irudian ikusten den bezala.

Gizakiok ez daukagu eremu magnetikoaren bidez orientatzeko gaitasuna, baina ikerketen arabera magnetitazko partikulak askotan aurki daitezke garunean [2], eta horien metaketa endekapenezko neuronen gaitotasunarekin lotuta bide dago, Alzheimer eta Parkinson gaixotasunekin besteak beste [3].

Azken urteotan, nanopartikula magnetikoek medikuntza arloko aplikazioetan daukaten potentziala ikertzen ari dira, bai diagnostikoan bai terapian. Jada 60ko hamarkadan *ferrofluidoak* (nanopartikula magnetikozko disoluzio egonkorak) erabili ziren garezurraren barneko aneurismetan kontrolpeko tronposiak egiteko. Hala ere, garai horietako baliabideak mugatuak ziren bai partikulak ekoizteko bai ezaugarritzeko. Horregatik, nanopartikula magnetikoen erabilera oso murrizta izan da ondorengo hamarkadetan [4].

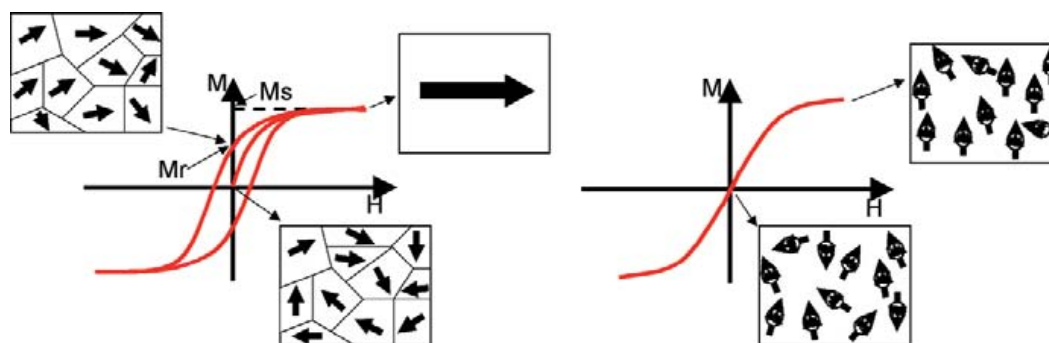
Gaur egungo teknologia berriek, hobetu egin dituzte nanopartikulen sintesi eta analisi prozesuak, eta era berean, estaldura sofistikuagoak eskaini dituzte. Hori dela-eta, abiada bizia hartu du nanopartikula magnetikoen ikerkuntzak medikuntzan.

Artikulu honetan azalduko dugu nanopartikula magnetikoak nolakoak diren eta zeintzuk diren bete behar dituzten ezaugarriak medikuntzan erabilgarriak izateko. Gaur egun medikuntzan ikertzen ari diren nanopartikula magnetikoen bi aplikazio aztertuko ditugu adibide modura: lekuan lekuko beroketa (hipertermia) eta farmako eta ama-zelulen garraio bideratua.

NANOPARTIKULA MAGNETIKOAK

Nanoteknologia nanometro tamainako egiturak ikertzen dituen zientzia da. Materialen propietateak aldatzen dira eskala makroskopikotik nanometrikora iraganean. Hala gertatzen da propietate magnetikoetan ere.

Material ferromagnetikoen atomoak iman bezalakoak dira. Iman horien propietate magnetikoak (magnitudo eta orientazioa) *momentu magnetikoa* (\mathbf{m}) deritzen bektorearen bidez adierazten dira, eta materialaren bolumeneko momentu magnetikoaren batura bektorialari *Magnetizazioa* (\mathbf{M}) deritzen. Material ferromagnetikoetan momentu magnetikoen arteko akoplamenduak daude (truke-elkarrekintza), eta horren ondorioz momentu magnetikoek norabide berean lerrotzeko joera dute. Hori dela-eta, materialaren energia txikitzeko materialetan *domeinuak*, hots, momentu magnetikoen orientazio bera dituzten eskualdeen pilaketak agertzen dira (ikus 2. irudia). Material ferromagnetiko bat norabide jakin bat duen kanpo eremu magnetiko batean (H) jartzen badugu, materialaren momentu magnetikoak eremuarekin lerrotatuko dira; horretarako domeinuen arteko hormak mugitu egingo dira. H -ren magnitudoa nahiko handia bada, momentu magnetiko guztiak eremuarekin lerrotatuko dira eta magnetizazioa maximoa izango da ezarritako eremu magnetikoaren norabidean (*asetasun-magnetizazioa* (M_s)). Hala ere, H berriro zero egiten bada, materialaren magnetizazioa ez da berriro zerora itzuliko, momentu magnetikoen orientazioa ez baita guztiz galduko. Orduan, esaten da materialak oroimen magnetikoa edo *histeresia* duela eta gordetzen duen magnetizazioari *erremanentzia* deritzen.



2. irudia: Ezk.: Material ferromagnetikoaren histeresi-zikloa eta domeinuak. Esk.: partikula superparamagnetikoen histeresi-zikloa.

Eremu magnetikoen bidezko lerrotatze prozesua *histeresi-zikloen* bidez adierazten da grafikoki. Bertan erakusten da materialaren magnetizazioa nola aldatzen den ezarritako eremu magnetikoak ziklo bat egiten duenean: $+H_{max} \rightarrow -H_{max} \rightarrow +H_{max}$. Material ferromagnetikoetan zikloa irekia

da histeresia dagoelako, eta zikloaren barruko azalerak materialak galdu-tako energia adierazten du (ikus 2. irudia).

Bestalde, atomoen momentu magnetikoen arteko akoplamenturik ez badago, materiala *paramagnetikoa* deitzen da. Material paramagnetikoe-tan atomoen momentu magnetikoak eremu magnetikoarekin lerrokatzera egingo dute, baina ez dira inoiz guztiz lerrokatuko. Hala ere, akoplatu gabe daudenez, lortutako orientazio eskas hori guztiz galduko dute, eremua ete-ten bada.

Beraz, material paramagnetikoez ez dute oroimen magnetikorik edo erremanentziarik. Material magnetikoen eremu magnetikoarekin lerroka-tzeko gaitasunari *suszeptibilitatea* deritzo. Material paramagnetikoez sus-zeptibilitate txikia dute, atomoaren momentu magnetikoarekin proportzio- nala; material ferromagnetikoez aldiz suszeptibilitate handia dute.

Ferromagnetikoa den material makroskopiko bat *superparamagne- tiko* bihurtzen da tamaina muga baten azpitik. Tamaina muga, materia- laren arabera da baina beti nanometroaren ordenakoa (burdinarako, adibidez, superparamagnetismoaren diametro muga 8 nm ingurukoa da). Jarraian ikusiko dugun bezala, superparamagnetismoak ferromagnetismo eta paramagnetismoaren ezaugarriak ditu. Material ferromagnetiko ma- kroskopiko bat partikula nanometriko bat izan arte txikitzen badugu, ez da domeinurik agertuko eta partikula domeinu bakarrekoa izango da. Hau da, nanopartikula horrek dituen atomoen momentu magnetiko guztiak el- karrekin lerrokatuta egongo dira eremu magnetikopean egon ez arren. Beste alde batetik, partikula superparamagnetikoen multzo batek material paramagnetiko bat bezala jokatzen du: partikula bakoitzaren momentu magnetikoak berez biratzen du eta ez dago partikulen arteko akoplamen- durik. Material paramagnetiko batek bezala, eremu magnetikoarekin le- rrokatuko dira, baina eremua etetean orientazioa galdu egingo dute, hau da, ez dute erremanentzia edo oroimen magnetikorik izango. Hala eta guztiz ere, material paramagnetiko eta superparamagnetikoen arteko des- berdintasun nabarmenena da material superparamagnetikoez duten as- koz ere suszeptibilitate handiagoa, nanopartikulen momentu magnetikoa atomo bakoitzeko momentu magnetikoa bider partikulan dauden atomo kopuruarena baita. Hau da, nanopartikulak 1.000 atomo baditu, nanopar- tikularen suszeptibilitatea atomo paramagnetikoarena baino 1.000 aldiz handiagoa izango da.

Partikula superparamagnetikoen histeresi-zikloa 2. irudian adierazten da laburbilduta. Ferromagnetikoetan ez bezala, superparamagnetikoetan asetazuna lortzeko eremu magnetiko handiak ezarri behar izaten dira. Beste alde batetik, histeresia ez dagoenez, zikloa itxia da, baina hala ere, eremua maiztasun handiarekin aldatzen denean histeresia ager daiteke, gero iku- siko dugun moduan.

Beraz, superparamagnetismoan, goian aipatutako histeresi edo oroimen magnetikoaren galera oztopo bat izan daiteke gailu magnetikoen etengabeko miniaturizatzerako, baina nanopartikula superparamagnetikoak erabilgarriak izan daitezke medikuntza arloan. Zergatik? Jo dezagun partikula magnetikoak odol-korrontean sartzen ditugula. Partikula ferromagnetikoak (ez superparamagnetikoak) izango balira, batak bestea erakarriko luke, eta aglomeratuak edo tronboak sor litezke. Ordea, partikulak superparamagnetikoak izango balira, tronboak sortzeko arriskua desagertu egingo litzateke, partikulek ez baitiote elkarri eragingo eremu magnetiko batean ez badaude. Beraz, partikulak arriskurik gabekoak-izango lirateke organismoan erabiltzeko unean, beti ere toxikoa ez den material magnetikoak badira (burdin oxidoak bereziki).

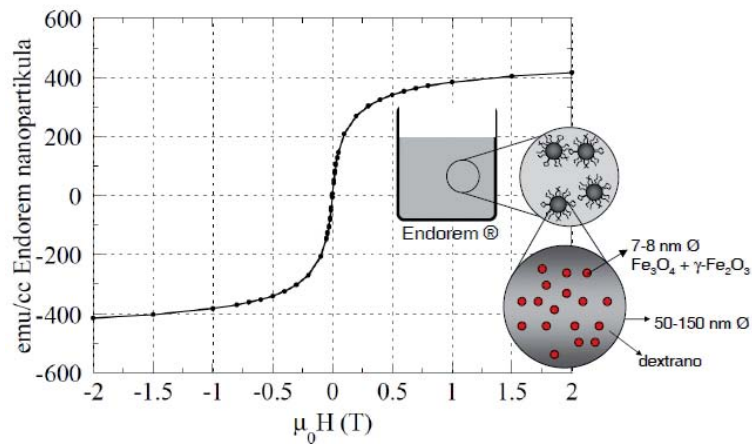
Haatik, partikula hauek biomedikuntzan erabili ahal izateko superparamagnetikoak izateaz gain biobateragarriak ere izan behar dute. Horregatik, gehienetan burdin oxidoak erabiltzen dira (magnetita – Fe_3O_4 , edo maghemita – Fe_2O_3), zelulek burdin oxidoak metabolizatzen baitituzte mekanismo biokimiko arruntak erabiliz. Dena den, aukeratutako material magnetikoa biobateragarria ez bada, nanopartikulak dextrano, polietineglicol edota polimeroekin estal daitezke. Estaldurak, babestu egiten ditu ehunak toxikoak izan daitezkeen partikuletatik eta horretaz gain, beste eginkizun batzuk ere baditu. Besteak beste, farmakoak itsastea ahalbideratzen du, erretikulu-endotelio sistemaren bidezko ezagutzea oztopatzen du eta partikulen ingurumenarekiko egonkortzea hobetzen du.

Gaur egun, ohikoa da nanopartikula magnetikoak kontraste moduan erabiltzea erresonantzia magnetiko nuklearretan eta zelulen bereizmenean.

Erabiltzen diren merkatuko nanopartikula horiek 5-8 nm-ko burdin oxidozkoak izaten dira eta agregatuak (aleak) osatzen dituzte. Estaldura ere badaukate, eta beraz, guztira, haien diametroa 20 nm eta mikra batzuen artekoa da. Aleen tamainak mugatzen ditu aplikazioak. Adibidez, aleak handiak badira (40 nm eta 3.5 mikra artekoak), erretikulu-endotelio sistemak erraz detektatuko ditu eta gibelera, barera, giltzurrunetara edota bizkarrezur-muinera eramango ditu, gorputzeko beste ehunetara joatea saihestuz. Beste alde batetik, aleak txikiagoak badira, denbora gehiago iraungo dute odol-zirkulazioan organismoak detektatu aurretik.

Adibide moduan, aipa ditzakegu *Endorem* izena duten merkatuko aleak, erresonantzia magnetiko nuklearrerako erabiltzen direnak. *Endorem* ferrofluido bat da, hots, aleak zintzilik daude ur-disoluzio batean. Aleak 50-150 nm diametrokoak dira, bakoitza 7-8 nm-ko burdin oxidozko nanopartikulez osatuta. 3. irudian ikusten da *Endorem* soluzioaren histeresi-zikloa. Irudian ikusten den bezala, asetasuna ez da guztiz lortzen ezta 2 T kanpo eremu magnetikoa aplikatuta ere, baina zikloa itxia da, alegia ez da erremamentziarik (edo oroimenik) agertzen, material superparamagnetikoetan gertatzen den bezala. Estaldura dextranokoa da, eta beraz denbora pasa ahala desegiten doa eta or-

ganismoak burdin oxidoa metabolizatzen du. *Endorem* aleen tamaina handiagatik, partikula gehienak odol-korrontean injektatu eta segidan gibelak eta bareak jasoko dituzte. Hain zuzen ere, organo horietako irudiak egiteko erabiltzen da *Endorem* erresonantzia magnetiko nuklearretan kontraste moduan.



3. irudia. *Endorem* merkatuko nanopartikulen histeresi-zikloa. *Endorem* nanopartikuluak kontraste-eragile modura erabiltzen dira jada erresonantzia magnetiko-nuklearrean

NANOPARTIKULA MAGNETIKOEN APLIKAZIOAK MEDIKUNTZAN: HIPERtermIA ETA FARMAKO GARRAIOA

Jarraian, gaur egun zientzialariek aztertzen diharduten partikula superparamagnetikoen bi adibide azalduko ditugu.

1. Hipertermia

1866. urtean, familiako mediku batek, C.J. Buschek, ikusi zuen minbizi zelulen haztea geldi zitekeela 42 °C-tik goragoko tenperaturetan, baina zelula arruntek berriz 42 °C baino tenperatura altuagoak jasan zitzaketela. *Hipertermia* deritzon tratamenduetan minbizi-zelulak hiltzeko beroa erabiltzen da, zelula osasuntsuak kaltetu gabe utzita. Gaur egun hipertermia tratamendu batzuk erabiltzen dira, baina horrelakoetan beti hartzen dute parte toxikoak diren osagai batzuek (irradiazioak edo kimioterapiak, besteak beste).

Gaur egun, hipertermia tratamenduetarako nanopartikula magnetikoek har dezaketen erabilera aztertzen dihardute. Jarraian ikusiko dugunez, nanopartikula magnetikoak berotu egiten dira eremu magnetiko aldakor batean. Beraz, nanopartikula magnetikoak minbizi-zelulei itsastea lortzen

bada, erdiets daiteke kanpo eremu aldakor batekin nanopartikulak berotzea eta beraz, baita horiei lotuta dauden minbizi-zelulak berotzea ere, inguruan dauden zelula osasuntsuak kaltetu gabe.

Lehen esan dugun bezala, nanopartikula magnetikoak, superparamagnetikoak direnez, ez dute histeresi edo oroimen magnetikorik. Hala ere, histeresia agertuko da partikula horiek maiztasun handiko eremu magnetiko aldakor batean jartzen baditugu (partikulen propietateen arabera 100 kHz ordenako maiztasunean).

Hots, partikularen momentu magnetikoak kanpo eremu magnetikoarekin lerrokatzea joko du, baina maiztasuna handiegia bada, momentu magnetikoak ezin izango dio eremu magnetikoari jarraitu, eta atzerapen hori histeresian adieraziko da. Hau da, material ferromagnetikoen antzekoa izango da maiztasun handiko eremu magnetikopeko partikulen histeresi-zikloa (ikus 2. irudia); beraz, ziklo bakoitzean energia galduko dute bero moduan, zikloaren barruko azalerarekin proportzionalki (histeresi-galerak). Histeresi-galerez gain, gerta liteke eremu aldakorrarekin partikularen momentu magnetikoa mugitu beharrean partikula osoa mugitzea. Mugimendu horrek (mugimendu browniarrak) partikula magnetikoen eta inguruko fluidoaren arteko marruskadura eragiten du eta marruskadura horrek beroa sortzen du. Askotan beroketa browniarra histeresi-beroketa baino garrantzitsuagoa da.

Lortutako beroketa faktore askoren menpekoa da. Besteak beste, nanopartikulen tamaina, tamainen banaketa, anisotropia magnetikoa, suszeptibilitatea, estaldura, ingurunea, eta abar. Gaur egun, ahalegin handiak egiten ari dira ahalik eta nanopartikula hoberenak sintetizatzeke. Beste alde batek, kontuan hartu behar da eremu magnetiko aldakorrek induzitutako korronteak (hots, beroketa) sor ditzaketela organismoen ehunetan.

Testei dagokienez, biologikoki seguruak izateko H - k eta f - k ekuazio hau bete behar dute: $H*f \leq 4.85 \cdot 10^8$ A/ms [5]. Orokorrean, erabiltzen diren eremu magnetikoak 10 kA/m-ko ordenakoak ($H \approx 12$ mT) izaten dira eta maiztasunak 100 kHz-eko ordenakoak.

Hala eta guztiz ere, nanopartikula magnetikoen bidezko hipertermia erabiliz etorkizunean erabilgarritasun handia izan dezaketen testak egin dituzte jada animalietan eta zelula-hazkuntzan. Adibidez, 1997an hipertermia magnetikoarekin tratatu zituzten sagu minbizidunak, eta haietako % 44-etan, tumoreen hazkuntza gelditu egin zen tratamendua bukatu eta 60 egun geroago [6]. Test horietan hipertermia magnetikoaren bi arazo larri aurkitu ziren. Lehenenik, beroketa nahikoa izan dadin tumorean partikulen kontzentrazioa oso altua izan behar da, eta bigarrenik, partikulak tumorearen ehunetan homogeneoki banatuta egon behar dira, bestela tumorearen eskualde batzuk besteak baino gehiago berotuko lirartekeelako. Arazo horiei aurre egiteko normalean nanopartikulak tumorean bertan in-

jektatzen dira, batzuetan astiro ematen den txerto baten bidez eta bestetan multiinjekzio laburrak emanez tumoreen eskualde desberdinetan. Dena den, ez da erraza izaten hedatze homoginoa lortzea. Gaur egun, aztertzen ari dira nanopartikulei tumorearen antigorputz espezifikoak itsatsi eta kanpo indar magnetikoen bidez tumoreetara nola gidatu.

Aipatutako eragozpenek lehenengo entsegu klinikoak 2007. urtera arte atzeratu zituzten [7]. Lehenengo entsegu kliniko horietan garuneko tumoreak tratatu ziren eta nanopartikulak tumorean bertan injektatu zituzten. Non eta zenbat injektatu jakiteko garuneko erresonantzia magnetiko-nuklearren bidez lortutako irudi segida eta software berezi bat erabili zituzten. Tumorea ordu bete jarri zen eremu magnetikoaren pean. Eremu magnetiko aldakor hau, 2.5-18 kA/m-koa izan zen, eta maiztasuna 100 kHz-koa. Lortutako emaitzek adierazi zuten teknika hori guztiz arriskurik gabekoa zela pazienteentzat, baina emaitzak ez ziren inondik inora animalietan bezain nabarmenak izan, hots, hipertermia magnetikoaren efektuak oso ahulak izan ziren. Egileek esan zuten hipertemia-dosi baxuak erabili zirelako gertatuko zela hori, baina azpimarratu zuten teknika etorkizun handikoa dela minbiziaren aurkako teknika hautakor moduan.

2. Farmako-garraioa

Farmakoen bideratzea erronka bat izan da betidanik Medikuntza arloan. Farmakoak organo edo xede-ehun batera gidatu ahal izateak farmakoen albo ondorioak saihestuko lituzke. Hori gertatzen da, adibidez, minbiziaren aurkako kimioterapia prozesuetan, kalte egiten zaielako pazienteen minbizi-zelulei baina baita zelula osasungarriei ere. Esparru honetan, nanopartikula magnetikoak farmako gidari gisa nola erabili ikertzen ari dira gaur egun.

Hau da, farmakoak partikula magnetikoetan edo partikula magnetikoen estalduretan itsatsiko bagenitu, iman baten bidez kokatu nahi ditugun lekura erakarri ahal izango genituzke, eta horrela ez lirateke hedatuko organo osasungarrietara. Ziur aski, hau da nanopartikula magnetikoen aplikazio garrantzitsuenetariko bat. Izan ere, azken urteotan ahalegin handiak egin dira erabilera horren inguruan [8]. Hala ere, oraindik bide luzea dago entsegu klinikoetan nanopartikula magnetikoak gidari gisa erabiltzera iritsi aurretik. Jarraian azalduko dugun bezala, partikula egokien sintesiaz gain, partikula horiek erakartzeko erarekin lotuta daude arazoak.

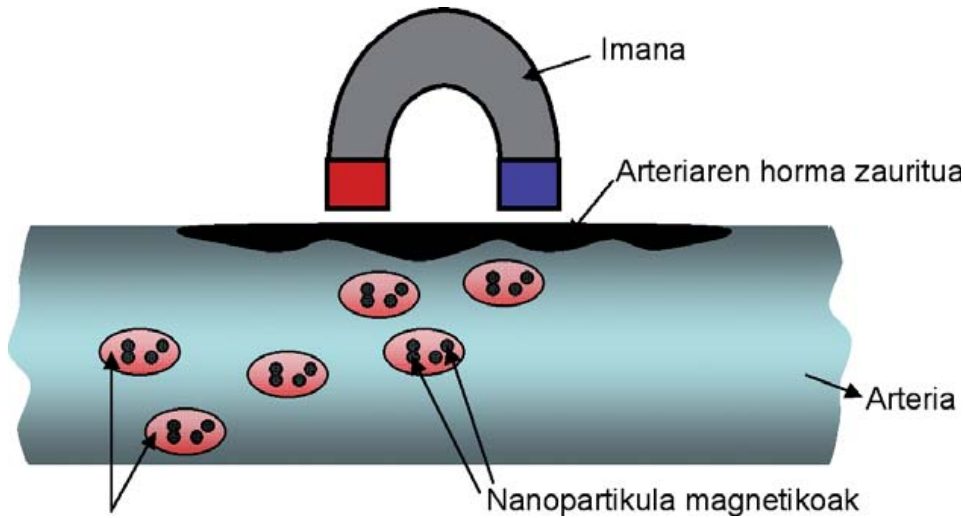
Demagun gure partikula superparamagnetikoak H eremu magnetiko batean daudela, eta, argiago ikusteko, demagun H hori partikulen magnetizazioa histeresi-zikloko asetason- eskualdera eramateko nahikoa dela —lehen aipatutako *Endorem* merkatuko partikulen kasuan, adibidez, $\mu_0 H \approx 0.5$ T (3. irudia)—. Kasu horretan nanopartikulek jasandako indarra jarraian azalzen den bezala deskriba daiteke:

$$\mathbf{F} = \mu_0 m_s \nabla H \quad (1)$$

Ekuazio horretan \mathbf{F} indarra da, μ_0 hutseango iragazkortasuna, $m_s = VM_s$, partikularen momentu magnetikoa, non M_s aresetun-magnetizazioa den, V nanopartikularen bolumena, H aplikatutako eremu magnetikoaren magnitudea eta ∇ gradiente eragilea. Ezinbestekoa da ekuazio horretako ezaugarri batzuk azpimarratzea: i) erresonantzia magnetiko-nuklearreko hodietan bezala eredu magnetiko uniforme bat sortzen den kasuetan-partikulek ez dute inolako indar magnetikorik jasango, eta bakarrik biratuko dute haien momentu magnetikoa eremuaren norabidean orientatzeko, baina ez dira desplazatuko. Beraz, eremu magnetikoaren gradientea izatea ezinbestekoa da nanopartikulak erakartzeko. Eremu magnetikoaren gradiente handia sortzeko punta itxurako iman bat erabil daiteke. ii) Hurbilketa on bezala, r distantzia baterako, eremu magnetikoa $1/r^3$ bezala txikitzen da distantziarekin, eta indarra $1/r^4$ bezala txikituko da; beraz indar magnetikoa oso irismen txikiko indarra da. iii) Eremu magnetikoa uniforme ez bada, indarraren norabidea eremu magnetikoa handituz doan norabidearena izango da. Horrek esan nahi du iman bakarra erabiliz gero, nanopartikulak imanarentz abiatuko direla. Beraz, xede-ehuna organismoaren barruan badago, ez da posible izango kanpo imana erabiltzea eta material magnetikozko inplanteak erabiltzea ezinbestekoa izango da. Iman bat baino gehiago erabiliz lor daiteke indarra imanen arteko leku batera zuzentzea, baina indar magnetikoaren irismen txikia dela-eta, imanak elkarrengandik oso hurbil egon beharko liriateke. iv) Azkenik, 1. ekuazioan ikusten den bezala, indarra eta partikularen bolumena elkarrekin proportzionalak dira. Hala ere, kontuan izan behar da partikulak superparamagnetikoak izan daitezen haien tamainak diametro kritikoaren azpian egon behar duela, nanometroaren ordenan.

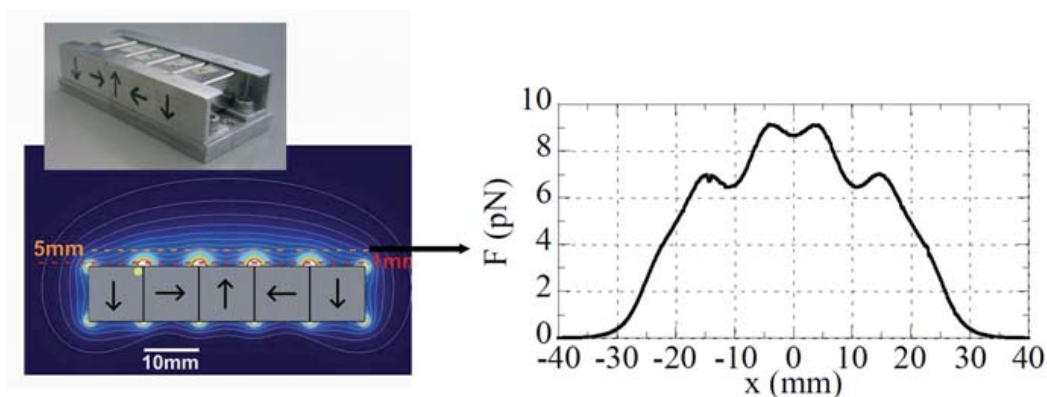
Aurrean aurkeztutako muga fisikoek moteldu egiten dituzte nanopartikula magnetikoak farmako-garraio gisa erabiltzeko lehenengo entsegu klinikoak, baina hala ere, arlo honetan egiten ari diren ikerketa lanak itxaropentsuak dira.

Adibide moduan, esan behar dugu arteriosklerosiari aurre egiteko ikerketa baten emaitzak plazaratu berri direla [9]: ama-zelulak, nanopartikula magnetikoz bete ondoren eremu magnetikoen bidez bideratzea lortu dute. Hots, arteria baten horma edo epiteli-ehuna zaurituta badago, arteriosklerosia ager daiteke. Epitelioko ama-zelulek, arterien ehuna berritzeko gaitasuna daukate. Zelula horiek odol-korrontean badaude ere, oso urriak dira, eta gainera zauria odol-korrontearen abiadura handia duen arteria batean badago, adibidez karotida arterian, oso zaila izaten da zelulak ehunean jalkitzea. Hori dela-eta, lan horretan nanopartikula magnetikoak jarri dira zelulen barruan, kanpo iman baten bidez zelulak zauria dagoen lekura erakari eta zelulek ehunaren birsorkuntza has dezaten. Prozesua 4. irudian ikus daiteke laburbilduta. Endozitosiaren bidez lortzen da nanopartikula magnetikoak ama-zeluletan barneratzea; beraz, barneratzeko inkubazioa organismotik kanpo egiten da, eta zelula magnetikoak geroago xiringatzen dira.



4. irudia. Aterosklerosi aurkako ikerketaren eskema: epitelioko ama-zelulak nanopartikula magnetikoz beteta eta kanpoko iman batekin (Halbach sarea, ikusi 5. irudia) arteriaren horma zaurituraino erakarrita.

Kasu honetan erabilitako nanopartikulak lehen aipatutako *Endorem* merkatuko partikulak izan dira. Zelulen erakarpena errazteko iman berezi bat diseinatu behar izan da. Iman horrek gai izan behar du kanpotik arteria karotidara dagoen distantziara (gutxi gorabehera 5 mm-ra) nanopartikulak erakarazeko (eremu magnetikoaren gradiente nahikoa sortzeko). Imanari Halbach sarea deritzo (ikus 5. irudia). Halbach sareak eremu-gradiente handia sortzen du, eta beraz, indar handia ere, kalkulu matematikoez erakusten duten bezala (ikus 5. irudia). Arratoietan egindako *in vivo* entseguek erakutsi dute metaketa 5 bider handiagoa dela nanopartikula magnetikoak erabiltzen direnean, erabiltzen ez direnean baino.



5. irudia: Ezk.: Halbach sarea, eremu magnetikoko gradiente handia sortzen duena. Esk.: kalkulaturako zelulen gaineko indar magnetikoak saretik 5 mm-ra.

Beste lan batzuek nanopartikula magnetikoz betetako aerosol tantak ikertzen dihardute [10]. Ikerketen helburua birika tumoreak eraztea da, eta horretarako punta itxurako elektroimana tumore ondoan jartzen da nanopartikula magnetikoak erakar ditzan. Saguetan egindako *in vivo* entseguek erakutsi dute posiblea dela aerosol tantak tumoreetara bideratzea, baina aurreko adibidean gertatzen den bezala, oraingoz ez da posible teknika hau entsegu klinikoetara eramatea, gizakietan azaletatik tumoreetara dagoen distantzia handia-dela eta indar magnetikoa oso ahula delako.

Ondorioz, magnetismoaren bidezko farmako-garraioa etorkizun handiko teknika bada ere, oraindik bide luzea dago teknika hau entsegu klinikoetan erabili ahal izan arte.

BIBLIOGRAFIA

- [1] A. F. DÁVILA, G. FLEISSNER, M. WINKLHOFER, N. PETERSEN, *Phys. Chem. of the Earth* **28** (2003) 647–652.
- [2] J. L. KIRSCHVINK, A. KOBAYASHI-KIRSCHVINK, B. J. WOODFORD, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **89** (1992) 7683.
- [3] J. F. COLLINGWOOD, A. MIKHAYLOVA, M. R. DAVIDSON, C. BATICH, W. J. STREIT, T. ESKIN, J. TERRY, R. BARREA, R. S. UNDERHILL, J. DOBSON, *J. of Phys.: Conf. Series* **17** (2005) 54.
- [4] T. NEUBERGER, B. SCHÖPF, H. HOFMANN, M. HOFMANN, B. VON RECHENBERG, *J. Magn. Magn. Mat.* **293** (2005) 483.
- [5] *Magnetism in Medicine*, Wiley-VCH, Edited by W. ANDRÁ eta H. NOWAK, p. 559.
- [6] A. JORDAN, R. SCHOLZ, P. WUST, H. FÄHLING, J. KRAUSE, W. WŁODARCZYK, B. SANDER, T. VOGL, R. FÉLIX, *Int. J. Hyperthermia* **13** (1997) 587.
- [7] K. MAIER-HAUFF, R. ROTHE, R. SCHOLZ, U. GNEVECKOW, P. WUST, B. THIESEN, A. FEUSSNER, A. VON DEIMLING, N. WALDOEFNER, R. FELIX, A. JORDAN, *J. Neurooncol.* **81** (2007) 53.
- [8] M. ARRUEBO, R. FERNÁNDEZ-PACHECO, M. R. IBARRA, J. SANTAMARÍA, *Nanotoday* **2** (2007) 22.
- [9] P. KYRTATOS, P. LEHTOLAINEN, M. JUNEMANN-RAMIREZ, A. GARCÍA PRIETO, A. N. PRICE, J. F. MARTIN, D. G. GADIAN, Q. A. PANKHURST, M. F. LYTHGOE, *J. Am. Coll. Card. Interv.* **2** (2009) 794.
- [10] P. DAMES, B. GLEICH, A. FLEMMER, K. HAJEK, N. SEIDL, F. WIEKHORST, D. EBERBECK, I. BITTMANN, C. BERGEMANN, T. WEYH, L. TRAHMS, J. ROSENECKER, C. RUDOLPH, *Nature Nanotechnology* **2** (2007) 495-499.

