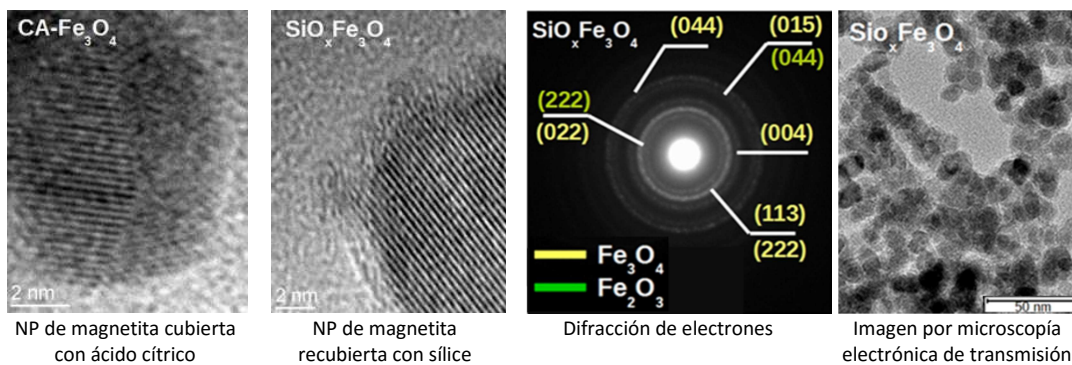


Nanomateriales Magnéticos. Aplicaciones a la Biomedicina.

Nuestro trabajo se centra en la física de nanomateriales magnéticos. Aborda aspectos básicos y relacionados con su aplicación en biomedicina.

Los nanomateriales magnéticos típicos de nuestros estudios son nanopartículas monodominio de Fe y de óxidos de Fe, en ocasiones con adiciones de otros metales de transición. Estos carozos magnéticos están generalmente revestidos con una capa funcionalizadora biocompatible, por ejemplo de ácido cítrico (CA), polietilén glicol (PEG), polietilén imina (PEI), sílice (SiO_2), ácido oleico (OA), etc. Usualmente las NPs carozo / capa se dispersan en suspensiones coloidales cuasi estables, pero también pueden estar dispersas en forma aleatoria o semi-ordenada en hidrogeles de PVA. Para aplicaciones específicas las suspensiones contienen NPs complejadas electrostáticamente con partículas adenovirales.

Sintetizamos las NPs mediante co-precipitación química, descomposición térmica controlada de precursores órgano-metálicos, y mecano-síntesis. Estas NPs son funcionalizadas y suspendidas coloidalmente en el laboratorio.

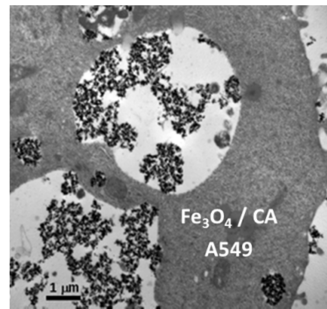


Física Básica. Entre las cuestiones estudiadas está la influencia de las interacciones entre los dipolos de NP sobre su respuesta magnética, que se manifiesta en una modificación de su comportamiento intrínseco. Tal modificación se evidencia en propiedades como la susceptibilidad de bajo campo y la coercitividad, y revelan que las interacciones dan lugar a un campo efectivo diferente del aplicado y alteran la barrera de energía para la reorientación del momento magnético de la NP. Ésta es un área con una fenomenología rica y compleja porque las configuraciones espaciales posibles para las NPs son variadas, aún en casos donde dichas configuraciones son el resultado de procesos altamente aleatorios. Además, cuando las NPs se encuentran dispersas en medios con viscosidad suficientemente baja, pueden adoptar espontáneamente configuraciones de baja energía dipolar las cuales son extremadamente sensibles a la magnitud y orientación del campo aplicado. En NPs monodominio la variación de la coercitividad está íntimamente ligada al mecanismo de relajación del momento magnético de la partícula. No existe aún un modelo físico validado de cómo se altera el tiempo de relajación de dicho momento, si a través de factores multiplicativos que describen la transición a un régimen colectivo, o de términos aditivos que afectan la barrera de energía para la relajación, habiendo dentro de estos enfoques propuestas diferentes, entre ellas la nuestra.

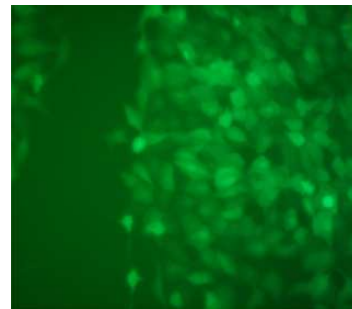
Orientación hacia aplicaciones en Biomedicina.

Hipertermia magnética. En lo relativo a la física de este proceso terapéutico estudiamos como la agregación y la inmovilización de las NPs, parcial o total, en coloides y en células internalizadas, afecta su respuesta magnética. Nos interesa en particular el comportamiento de la principal figura de mérito para esta aplicación, que es la potencia específica que las NPs absorben de un campo de radiofrecuencia con amplitud moderada, y disipan en el medio produciendo un incremento controlado de temperatura. Esta terapia oncológica se basa en que las células cancerígenas son más sensibles a la temperatura, y a $42^\circ\text{C} - 45^\circ\text{C}$ inician un proceso de muerte programada denominado apoptosis. Los estudios se realizan

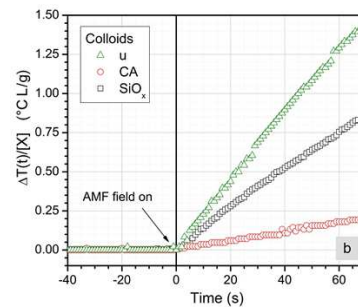
sobre hidrogeles magnéticos hidratados, sobre coloides titulados y previamente caracterizados, sobre cultivos internalizados con aquellos (estudios in vitro), y sobre ratones que han desarrollado un tumor el cual es internalizado con NPs y tratado por hipertermia magnética. Para este fin estamos desarrollando sucesivas evoluciones de un aplicador de radiofrecuencia fácilmente portable.



Célula cancerígena A549 con NPs Fe_3O_4 en endosomas

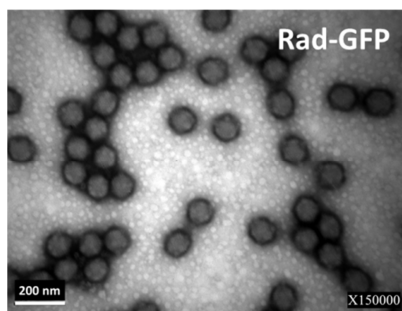


Imágenes de células A549 que fluorescen al alcanzar la temperatura terapéutica

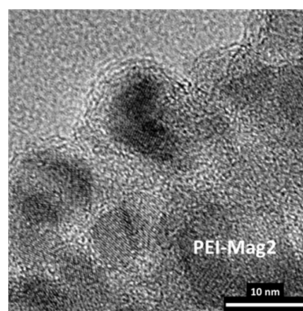


Medición del efecto hipertérmico bajo campo RF en un coloide

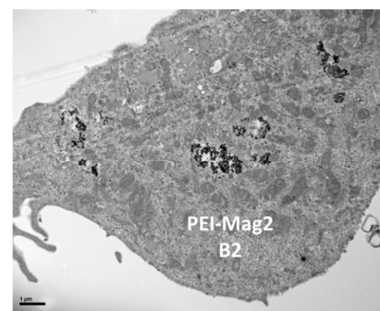
Magnetofección. Este enfoque consiste en la transferencia génica asistida magnéticamente. Las terapias génicas se basan en la transferencia de un gen a células de un tejido para que produzcan una proteína terapéutica. En el caso presente la magnetofección se realiza mediante un adenovirus complejado con NPs magnéticas y usando un campo aplicado para dirigir y localizar las partículas adenovirales sobre un tejido dado.



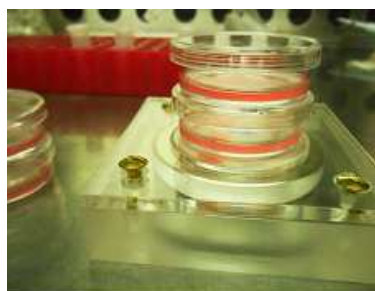
Adenovirus RAd-GFP



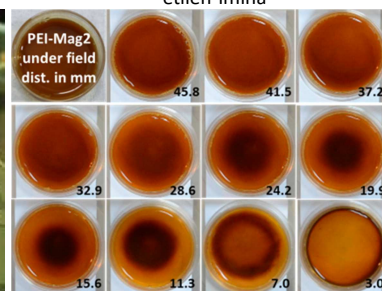
NPs de Fe_3O_4 cubiertas por poli-etilén-imina



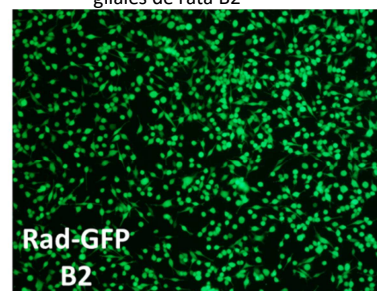
NPs de Fe_3O_4 en endosomas de células gliales de rata B2



Magnetofección en cultivos B2



Redistribución de NPs PEI-Mag2 bajo diferentes configuraciones de campos



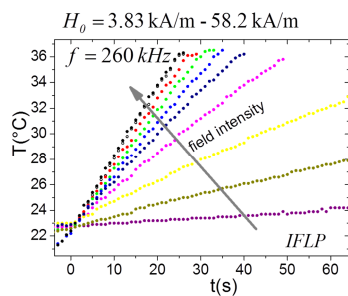
Fluorescencia de células B2 que recibieron genes de los virus RAd-GFP

Los aspectos físicos estudiados se centran en la interacción entre partículas virales físicas (PVPs) y NPs y el consecuente grado de estabilidad del complejo a que da lugar, y en el transporte y localización bajo campo aplicado de NPs, PVPs y complejos en medios fluidos, fantasmas y tejidos animales. Estos últimos se realizan en un modelo muscular murino.

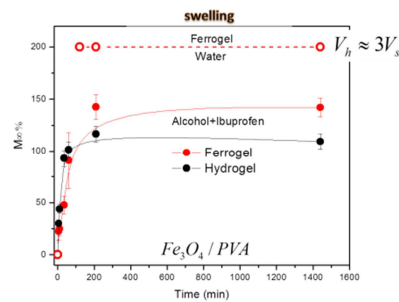
Distribución inteligente de fármacos. Estamos iniciando el estudio de la liberación de fármacos a demanda, mediante la aplicación de campos magnéticos alternos y pulsos de campos estáticos sobre hidrogeles magnéticos cargados con una sustancia dada. Los hidrogeles son de polivinil alcohol (PVA). El nano-composito magnético se denomina ferrogel y puede obtenerse por rutas de síntesis diferentes lo que ofrece suficiente flexibilidad para obtener materiales con propiedades a demanda. Los ferrogeles presentan una importante respuesta magnética, multiplican su masa y volumen entre dos y cuatro veces por absorción de agua, pueden ser cargados con fármacos y se puede inducir la liberación de éstos por aplicación de campos estáticos pulsados o campos alternos.



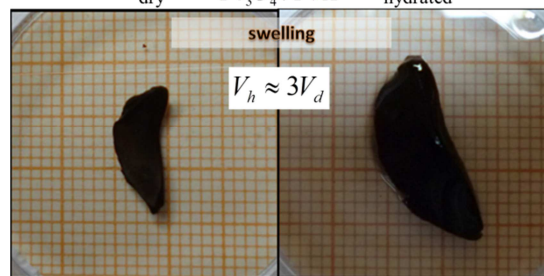
Lámina de ferrogel de PVA y NPs de Fe_3O_4



Efecto hipertérmico en un ferrogel PVA/ Fe_3O_4 por aplicación de un campo de radiofrecuencia (RF)



“inchado” de hidrogel de PVA y ferrogel PVA/ Fe_3O_4 por impregnación con diferentes soluciones



“inchado” de hidrogel de PVA y ferrogel PVA/ Fe_3O_4 por impregnación con agua