



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**TÍTULO: Aplicaciones biomédicas de las  
nanopartículas de óxido de hierro**

Autor: Alonso Campana, Noelia

Fecha: Junio 2020

Tutor: Izquierdo Barba, Isabel

## Índice

1	Resumen .....	3
2	Abstract .....	3
3	Introducción .....	4
4	Objetivos .....	5
5	Materiales y métodos .....	5
6	Resultados y discusión.....	6
6.1	Características generales de las nanopartículas de óxido de hierro.....	6
6.2	Propiedades magnéticas de las nanopartículas de óxido de hierro .....	7
6.3	Funcionalización.....	9
6.4	Síntesis .....	7
6.5	Aplicaciones.....	10
6.5.1	Tratamiento del cáncer mediante la conjugación a anticuerpos.....	10
6.5.2	Agente de contraste para imagen por resonancia magnética .....	11
6.5.3	Hipertermia magnética .....	13
6.5.4	Transporte de fármacos .....	14
6.5.5	Magnetofección.....	15
6.6	Limitaciones y efectos secundarios.....	17
7	Conclusiones .....	18
8	Bibliografía.....	19

## 1 Resumen

En las últimas décadas se ha producido una gran expansión y desarrollo en el campo de la Nanomedicina. En general, dicha disciplina consiste en la utilización de materiales en el rango nanométrico. Uno de estos materiales son las denominadas nanopartículas de óxido de hierro. En este Trabajo de Fin de Grado se muestran las características fisicoquímicas de estas nanopartículas y sus principales aplicaciones biomédicas. Para ello se procedió a la revisión bibliográfica de artículos científicos y libros, obtenidos de varias bases de datos.

Primero, se describieron las características generales de las nanopartículas de óxido de hierro, entre las cuales, su tamaño y la existencia de rutas de degradación en el organismo fueron muy relevantes. A continuación, se expusieron las propiedades magnéticas de estas nanopartículas, llamadas SPIONs por ser superparamagnéticas (*Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles*); sus métodos de síntesis y su capacidad de ser funcionalizadas con distintas moléculas. Se encontró que el superparamagnetismo y la funcionalización permiten el transporte selectivo de las SPIONs y su administración de forma segura.

Posteriormente, se expusieron las principales aplicaciones biomédicas de las SPIONs, siendo estas la terapia contra el cáncer mediante la conjugación a anticuerpos, la imagen por resonancia magnética, la hipertermia magnética, el transporte de fármacos y la magnetofección. También se resumieron los efectos secundarios y las limitaciones encontradas en los ensayos *in vitro* e *in vivo* realizados con estas nanopartículas.

Por último, se concluyó que las propiedades de las SPIONs son idóneas para la biomedicina, presentando ventajas significativas en cada una de sus aplicaciones, traducéndose en la disminución de la toxicidad y en el aumento de la eficacia de estas, especialmente cuando se requiere una acción selectiva.

**Palabras clave:** nanopartículas de óxido de hierro, superparamagnetismo, cáncer, transporte selectivo, hipertermia magnética, magnetofección, imagen por resonancia magnética.

## 2 Abstract

It has been a great expansion and development in Nanomedicine in the las decades. In general, this discipline consists in the use of nanometric materials. Iron oxide nanoparticles are one of the materials used in this field. They are known as SPIONs due to their super paramagnetism. Physicochemical properties and principal applications of this nanoparticles are shown in this Final Degree Project. For this, we proceeded to the bibliographic review of science articles and books from several data bases.

First of all, it was described iron oxide nanoparticles's general characteristics. Their size and the existance of degradation rutes in the organism were especially important. Then, there were shown iron oxide nanoparticle's superparamagnetism, sinthesis metods and the posibilidad of coating them with different molecules. Superparamagnetism and coating were found to allow selective and safety delivery of SPIONs to their target place.

After, principal biomedical aplicaciones of SPIONs were described. They are cancer treatment by antibody conjugation, magnetic resonance imaging, magnetic hyperthermia, drug delivery

and magnetofection. The side effects and limitations of *in vitro* and *in vivo* studys with SPIONs were also summarized.

Finally, conclutions were that SPIONs properties are excellent for biomedicine, with significant advantages in their applications. So, SPIONs were found to be less toxic and more efficient than conventional tratments, especially when a selective action is required.

**Key words:** iron oxide nanoparticles, superparamagnetism, cancer, selective delivery, magnetic hyperthermia, magnetic resonance imaging.

### 3 Introducción

En los últimos años, el gran desarrollo tecnológico de las nanopartículas ha permitido su utilización en diversos campos - como la medicina. (1) Los materiales nanométricos son aquellos que tienen un tamaño de entre 1 y 100 nanómetros (nm) en al menos una de sus dimensiones. Estos materiales presentan propiedades distintas a las de sus equivalentes en la escala macroscópica. (2) Su aplicación en medicina ha dado lugar a la nanomedicina, que se define como la ciencia y la tecnología empleadas en el diseño y la evaluación de sistemas nanométricos que permiten mejorar algún aspecto del diagnóstico, el tratamiento o la prevención de una enfermedad. (1) Entre las ventajas que ofrecen las nanopartículas, cabe destacar la capacidad de atravesar barreras biológicas y alcanzar el órgano o tejido diana, la posibilidad de encapsular fármacos o moléculas para protegerlos frente a la degradación siendo posible controlar su liberación en el lugar de acción, y la capacidad de interactuar con las células del organismo. Todas estas ventajas aumentan la seguridad y la eficacia de los tratamientos médicos. (3)

Existen una gran cantidad de nanopartículas en el mercado, como los liposomas, las nanopartículas de oro o las nanopartículas magnéticas. Cada una de ellas presenta particularidades que las hacen ideales para ciertas aplicaciones. (3) Dentro del grupo de las nanopartículas magnéticas, formadas por un núcleo metálico, se encuentran las nanopartículas de óxido de hierro, las cuales se tratan en este Trabajo de Fin de Grado por presentar unas características únicas que ofrecen grandes ventajas en el campo de la biomedicina. En 1996, las primeras nanopartículas de óxido de hierro fueron aprobadas por la FDA como agente de contraste para la imagen por resonancia magnética (MRI), y a partir de ellas salieron nuevos productos al mercado. (4) Algunos de los productos comercializados actualmente (datos de 2013) aparecen en la *Tabla 1*.

Nombre del producto	Empresa	Tamaño	Cubierta	Aplicación
CombiMag, Polymag, Lipomag	OZ Bioscience		Variable	Transfección génica
Adenomag	OZ Bioscience		Variable	Transporte de fármacos
fluidMAG	Chemicell	50 - 200 nm	Variable	MRI
Endorem (Feridex, ferumóxidos)	Guerbet	80 – 150 nm	Dextrano	MRI
Nanopartículas encapsuladas en microesferas poliméricas	Bangs Laboratories, Inc	0,5 – 12 µm	Variable	MRI

Tabla 1. Formulaciones comerciales de nanopartículas de óxido de hierro con aplicaciones biomédicas. Ref (5)

Todas las nanopartículas desarrolladas para su aplicación en medicina deben cumplir una serie de requisitos, como ser fácilmente dispersables en agua o no presentar toxicidad para el ser humano. Las nanopartículas de óxido de hierro, en concreto, tienen un tamaño de entre 5 y 100 nm, presentan un tipo de magnetismo llamado superparamagnetismo, por el que se denomina a estas nanopartículas como SPIONs por sus siglas en inglés (*Super Paramagnetic Iron Oxide Nanoparticles*); y pueden ser funcionalizadas. Estas características son fundamentales para su aplicación médica, ya que permiten la interacción de las nanopartículas con las células y su funcionalización con diversos materiales, lo que permite que las nanopartículas sean solubles y no tóxicas.

Las nanopartículas de óxido de hierro pueden emplearse en la terapia o el diagnóstico de distintas enfermedades, siendo sus aplicaciones más comunes y desarrolladas la terapia contra el cáncer, la imagen por resonancia magnética, el transporte de fármacos, la hipertermia magnética y la magnetofección. Estas aplicaciones, junto con las características mencionadas anteriormente, se explican con detalle en este trabajo. El desarrollo de nanopartículas de óxido de hierro todavía no se ha completado y existen características y limitaciones que deben resolverse; sin embargo, este material ofrece un futuro prometedor en el campo de la nanomedicina, además de que su uso ya se encuentra consolidado en algunos ámbitos.

#### 4 Objetivos

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son mostrar las características fisicoquímicas de las nanopartículas de óxido de hierro, así como sus particularidades para en la nanomedicina. Además, se exponen las aplicaciones más relevantes de las nanopartículas de óxido de hierro en este campo.

#### 5 Materiales y métodos

Se procede a la revisión bibliográfica de 27 artículos de revistas científicas, capítulos de libros y otras fuentes, obtenidos de distintas bases de datos, como son Pubmed, SciFinder, NCBI (*National Center for Biotechnology Information*), ScienceDirect y Google Scholar.

Los datos obtenidos se sintetizan y agrupan en los distintos epígrafes que componen el trabajo, siguiendo la siguiente estructura: características generales de las nanopartículas de

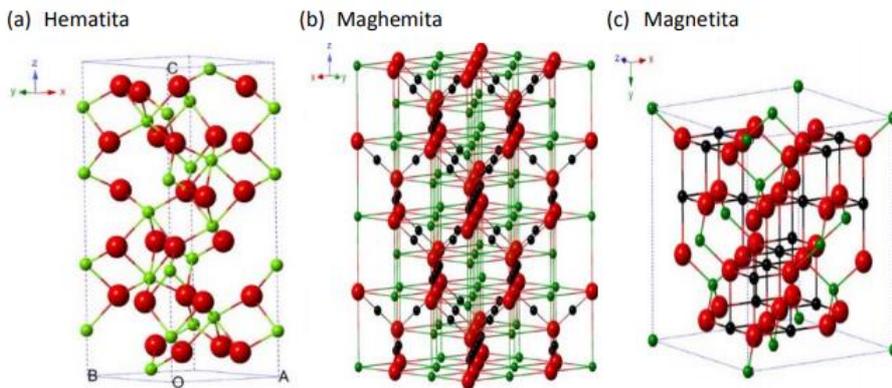
óxido de hierro, propiedades magnéticas, funcionalización, síntesis, principales aplicaciones biomédicas, limitaciones y efectos secundarios.

Como herramienta de edición de texto se ha utilizado Microsoft Word para Office 365.

## 6 Resultados y discusión

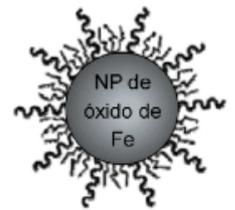
### 6.1 Características generales de las nanopartículas de óxido de hierro

Las nanopartículas de óxido de hierro están formadas por núcleos de magnetita ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), maghemita ( $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) o hematita ( $\alpha\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ), siendo la magnetita la más común. Estas moléculas tienen una estructura cristalina cúbica conocida como espinela inversa, la cual puede observarse en la *Figura 1.* (6)



*Figura 1. Representación de la estructura cristalina de (a) la hematita, (b) maghemita y (c) magnetita. (Las esferas negras representan los iones  $\text{Fe(II)}$ , las verdes los iones  $\text{Fe(III)}$  y las rojas los iones  $\text{O}$ ). Ref (6)*

Las nanopartículas de óxido de hierro presentan una baja toxicidad debido a la existencia de rutas de biodegradación en el organismo y porque son fácilmente funcionalizables con moléculas biológicas, que pueden disminuir su toxicidad. (7) Las nanopartículas de óxido de hierro son fagocitadas por macrófagos, habitualmente en hígado, bazo, linfocitos y médula ósea. La vida media de las nanopartículas varía entre 1 y 36 horas, dependiendo de su funcionalización y de su tamaño, siendo las más pequeñas las más duraderas. Una vez fagocitadas por los macrófagos, las nanopartículas son degradadas en sus lisosomas. El hierro será incorporado al organismo, mientras que el resto de sus componentes serán excretados; por ejemplo, en el caso de que las nanopartículas estén funcionalizadas con grupos dextrano, estos son degradados por dextranasas y eliminados fácilmente por la orina. (4)



*Figura 2. Representación de una nanopartícula de óxido de hierro funcionalizada. Ref (2)*

Un tamaño de entre 5 y 100 nm permite la interacción de las nanopartículas de óxido de hierro con las células, así como su correcta dispersión en el organismo. Las nanopartículas empleadas en biomedicina suelen tener forma esférica. La forma y el tamaño de las nanopartículas influye sobre el resto de sus propiedades, por lo tanto, el cambio a la escala nanométrica tiene repercusión sobre las propiedades estructurales, térmicas, químicas, mecánicas, magnéticas, ópticas y electrónicas de los nanomateriales. Sin la unión a otras moléculas, la superficie de estas nanopartículas es hidrófoba y no se dispersan en agua fácilmente. Sin embargo, cuando las nanopartículas de óxido de hierro se funcionalizan, forman suspensiones homogéneas en soluciones fisiológicas denominadas ferrofluidos. (7,8)

Para su posterior uso en el campo de la biomedicina, las nanopartículas de óxido de hierro deben ser dispersables en agua, estables, no tóxicas y con forma y tamaño homogéneos. Para

conseguir estas propiedades son especialmente importantes sus propiedades magnéticas y la posibilidad de recubrirlas o funcionalizarlas. Estos aspectos se describen a continuación.

## 6.2 Propiedades magnéticas de las nanopartículas de óxido de hierro

Las nanopartículas de óxido de hierro que se emplean en biomedicina son superparamagnéticas. Este tipo de magnetismo deriva del ferromagnetismo, el cual está presente en materiales de mayor tamaño compuestos por hierro. (9)

Los materiales ferromagnéticos presentan una gran interacción entre los momentos dipolares de átomos vecinos, lo que permite mantener alineados sus dipolos eléctricos. Cuando se aplica un campo magnético externo, estos dipolos se alinean paralelamente a él. Esta alineación se mantiene de forma permanente, aunque el campo magnético se suprima posteriormente. Este fenómeno en el que los dipolos no vuelven a su orientación inicial se conoce como magnetización remanente. Esta magnetización solo puede ser modificada si se aplica un nuevo campo magnético.

Cuando las partículas ferromagnéticas son suficientemente pequeñas ( $\leq 20$  nm), mediante la aplicación de una energía térmica crítica, conocida como temperatura de Curie, se obtiene el fenómeno de superparamagnetismo. Este fenómeno consiste, de forma muy sencilla, en que los momentos dipolares de las nanopartículas cambian de dirección aleatoriamente en función de la temperatura, obteniéndose en la superficie de las nanopartículas una carga neta nula. (10) Sin embargo, cuando se aplica un campo magnético externo sobre ellas, los dipolos del conjunto de las nanopartículas se alinean con el campo magnético aplicado. No obstante, en este caso, no presentan magnetismo residual y, al retirar el campo magnético, sus dipolos vuelven a girar de forma aleatoria. Este tipo de magnetismo es muy poco común y permite, junto al pequeño tamaño y su posterior recubrimiento, la interacción de las nanopartículas de óxido de hierro con estructuras celulares, subcelulares o moleculares. Además, este magnetismo permite dirigir las nanopartículas hacia un determinado órgano, tejido o grupo celular diana mediante la aplicación de un imán. (8,9)

## 6.3 Síntesis

El método de síntesis de las nanopartículas es fundamental, ya que determina sus características posteriores, es decir, dependiendo del método de síntesis de las nanopartículas de óxido de hierro, estas presentarán una determinada forma y tamaño, repercutiendo en el resto de sus propiedades. (7) A continuación, se procede a una breve explicación de los métodos de síntesis más utilizados para los núcleos de estas nanopartículas.

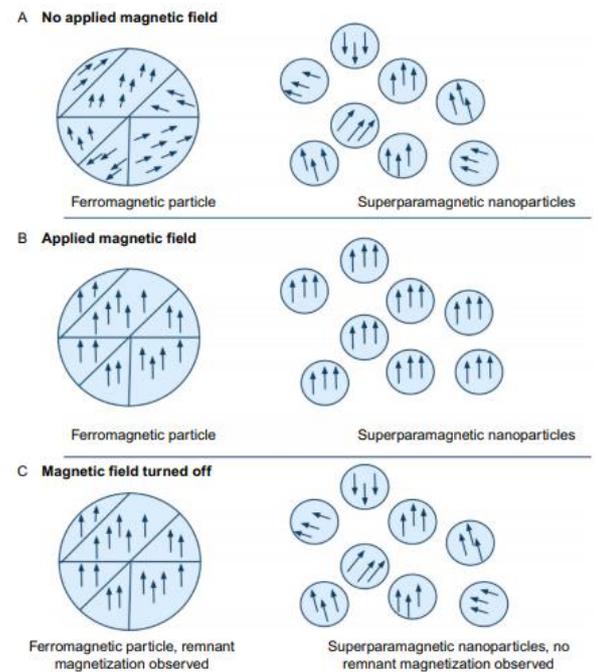


Figura 3. Representación de los momentos dipolares de partículas ferromagnéticas (izquierda) y de nanopartículas superparamagnéticas (derecha) cuando: a) no se aplica campo magnético externo, b) se aplica campo magnético externo, y c) se retira el campo magnético aplicado. Ref (10)

Los principales métodos para la síntesis de nanopartículas de óxido de hierro pueden agruparse en tres categorías: métodos físicos, métodos químicos y métodos microbianos. Mediante los métodos físicos es muy difícil mantener el tamaño de las partículas en la escala nanométrica, mientras que los métodos microbianos son en general eficientes y simples. No obstante, los métodos químicos son los más empleados.(11) Por ello, son estos los que se resumen en la *Tabla 2*.

Método de síntesis	Fundamento	Ventajas	Limitaciones
<b>Coprecipitación</b>	Mezcla de soluciones ferrosas y férricas (Fe <sup>2+</sup> /Fe <sup>3+</sup> ) con una base. Magnetita: $Fe^{2+} + 2Fe^{3+} + 8OH^{-} \rightarrow Fe_3O_4 + 4H_2O$ Maghemita: $Fe_3O_4 + 2H^{+} \rightarrow \gamma Fe_2O_3 + Fe^{2+} + H_2O$	Sencillo y barato. Gran número de nanopartículas.	Control de la distribución de tamaño. Solución: adición de quelatos o polímeros. Con los polímeros además se obtiene estabilidad coloidal. Posible toxicidad del polímero empleado.
<b>Descomposición térmica a alta temperatura</b>	Citrato de hierro amoniacal (C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> FeNO <sub>7</sub> <sup>·3</sup> ) como precursor, en presencia de hidrato de hidrazina (N <sub>2</sub> H <sub>4</sub> ·H <sub>2</sub> O). Después, se añade ácido cítrico para reducir el Fe <sup>3+</sup> a Fe <sup>2+</sup> , formando magnetita.	Nanopartículas hidrófilas de forma y tamaño determinado. Tamaño de 4nm	Requiere elevadas temperaturas.
<b>Micro emulsión o micelas inversas</b>	Adición de microgotas de una solución salina del metal al agua, estabilizándolo con un surfactante y; posteriormente, suspender la mezcla en un solvente apolar.	Estabilidad termodinámica Propiedades ópticas Facilidad de preparación	Posible toxicidad de los surfactantes empleados
<b>Polioles</b>	Reducción de un metal precursor mediante un polialcohol, los más empleados son etilenglicol, dietilenglicol, trietilenglicol y tetraetilenglicol.	Amplio rango de temperaturas. Alta estabilidad Forma y tamaños homogéneos. Permite la funcionalización directa	Lento. Dificultad para su aplicación a gran escala
<b>Sol-Gel</b>	Primero se lleva a cabo la hidroxilación y condensación de las moléculas del precursor en solución, formando un "sol" (suspensión de partículas sólidas coloidales en un líquido). Mediante la adición de un solvente, que suele ser agua; el sol se desestabiliza y se transforma en un gel (sólido amorfo atrapado en un esqueleto tridimensional), que será secado para conseguir un sistema tridimensional	Puede realizarse en ácido o en base. Obtención de formas variadas Buenas características de los óxidos obtenidos.	Coste de los materiales. Larga duración del proceso. Compuestos residuales.
<b>Descomposición en medio orgánico</b>	Precursor, estabilizadores, agente reductor. Elevadas temperaturas. El precursor más empleado es el pentacarbonilo de hierro [Fe(CO) <sub>5</sub> ] en presencia de ácidos grasos, fosfano, óxidos de fosfano y agentes oxidantes como óxido de trimetilamina	Tiene la distribución de tamaño más homogénea. Alto grado de cristalinidad	Falta de homogeneidad en las propiedades químicas. Posible alteración de las propiedades magnéticas. Control de parámetros experimentales. Síntesis en atmósfera inerte de nitrógeno o argón.
<b>Pirólisis</b>	Generación de un aerosol mediante la pulverización de una solución o mediante ultrasonido. Las microgotas que forman el aerosol son transportadas por un gas (nitrógeno, etileno o amonio) hasta la zona de reacción, donde ocurre la pirólisis.	No necesita surfactantes u otros productos. Nanopartículas muy puras. Bajo coste Tamaño fácilmente modificable Distribución de tamaño homogénea. Prácticamente sin agregación de partículas.	Equipo. Poca cristalinidad

Tabla 2. Métodos de síntesis química de las nanopartículas de óxido de hierro. Ref (7,10-14)

Debido al aumento de la contaminación en las últimas décadas, el futuro de la síntesis de nanopartículas pasa por la incorporación de la llamada "química verde" para el desarrollo de procesos de síntesis más sostenibles y respetuosos con el medio ambiente. Para ello, se propone la utilización de disolventes no tóxicos como el agua, reactores cerrados y técnicas en las que el medio de reacción no esté en contacto con el aire como, por ejemplo, la utilización de ultrasonidos. Siguiendo esta línea, la utilización de reactivos naturales extraídos de plantas parecen ser el futuro de la síntesis de nanopartículas a gran escala.(11,15)

## 6.4 Funcionalización

A la superficie de las SPIONs se pueden unir moléculas de interés para conseguir diversas mejoras. Esta operación se conoce como funcionalización o recubrimiento y puede realizarse durante la síntesis de las nanopartículas o una vez finalizada esta.

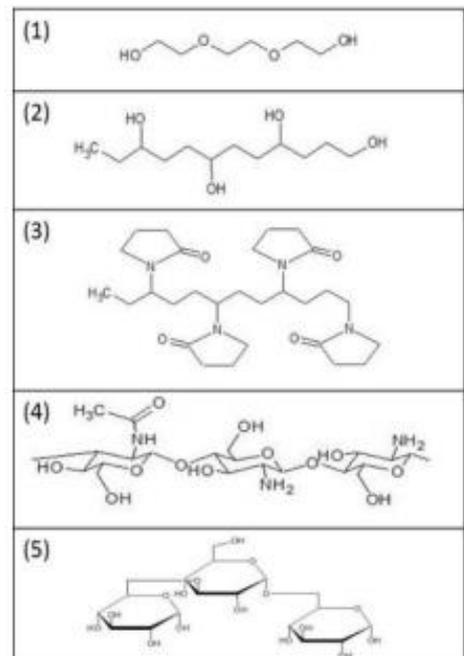
El primer aspecto que se debe tener en cuenta es la naturaleza hidrofóbica de las nanopartículas de óxido de hierro sin funcionalizar. La falta de hidrofilia hace que tiendan a formar agregados, especialmente en fluidos biológicos por la presencia de sales y proteínas plasmáticas. Estos agregados pueden obstruir pequeños capilares imposibilitando el uso de las SPIONs, por lo tanto, las nanopartículas deben ser funcionalizadas obligatoriamente para su posterior uso, ya que la funcionalización proporciona una barrera física que impide la aglomeración. Además, el recubrimiento de las nanopartículas mejora su dispersión y aumenta su funcionalidad y su estabilidad frente a la oxidación. No obstante, puede afectar a sus propiedades magnéticas, al diámetro, al potencial zeta, a la interacción con las células y a la toxicidad, por lo que deben elegirse cuidadosamente las moléculas con las que se realizará la funcionalización. (4,8) Además, la funcionalización con moléculas de interés biológico permite convertir las SPIONs en “materiales inteligentes” que pueden interactuar con un tejido u órgano en concreto. (10)

Los agentes más utilizados para recubrir las SPIONs son: polietilenglicol (PEG), polivinilalcohol (PVA), quitosano, polivinilpirrolidina (PVP) y dextrano. La estructura de estos compuestos puede verse en la *Figura 4*. Se pueden recubrir las SPIONs con otros agentes, pero su potencial todavía no está claro. (4)

El PEG no contiene grupos tóxicos, por lo que presenta una buena biocompatibilidad. Sin embargo, puede interactuar con la enzima alcohol deshidrogenasa y producir acetaldehído, lo que llevaría al daño por estrés oxidativo. No obstante, esto solo ocurre en moléculas de PEG con un peso molecular menor a 1000 Da. Grupos hidroxilo al final de la cadena permiten la unión de anticuerpos y otros agentes a las nanopartículas. Además, el PEG aumenta el tiempo de vida media de las SPIONs.

El PVA tiene una estructura similar al PEG y también es altamente biocompatible. Además, previene especialmente la entrada de las nanopartículas en pequeños capilares.

El quitosano es un polímero catiónico biocompatible y altamente hidrofílico. Este polímero se une fácilmente a grupos tiol (-SH), lo que permite la interacción con glicoproteínas (gracias a que estas poseen un dominio rico en cisteína), resultando en una actividad antiproteasa. Este mecanismo se produce mediante la quelación de iones de zinc, necesarios para la actividad de las proteasas. Además, también pueden regenerar el glutatión. Por lo tanto, el quitosano proporciona una gran estabilidad a las nanopartículas.



*Figura 4. Moléculas más empleadas para recubrir las SPIONs. 1) Polietilenglicol, 2) Polivinilalcohol, 3) Quitosano, 4) Polivinilpirrolidina, 5) Dextrano. Ref (4)*

La unión a PVP o a dextrano prolonga la circulación de las nanopartículas, ya que se mejora su estabilidad coloidal; sin embargo, la toxicidad de estos polímeros no es similar. Mientras que el PVP no afecta significativamente a la viabilidad celular hasta una concentración de 250  $\mu\text{g/mL}$ , el dextrano es citotóxico en una concentración de 50  $\mu\text{g/mL}$ . Se piensa que la toxicidad de las nanopartículas recubiertas con dextrano se debe a la baja estabilidad de unión entre las nanopartículas y el dextrano, de forma que la funcionalización con dextrano se pierde durante la interacción con la membrana celular. Así, quedaría el óxido de hierro libre en la célula, causando efectos tóxicos.

El tipo de funcionalización dependerá del destino final de las nanopartículas, modificándola para conseguir un tiempo de circulación adecuado, manipular el grado de captación celular de las nanopartículas y el grado de toxicidad para un tejido en concreto, y para conseguir la funcionalización con otros agentes como, por ejemplo, los fármacos. (4)

## 6.5 Aplicaciones

Gracias a las características de las nanopartículas de óxido de hierro, estas tienen un rango de aplicaciones muy amplio. Se han utilizado en diversos ámbitos industriales, en remediación ambiental y, gracias a su capacidad para interactuar con las células, en medicina. (11,16) En este Trabajo de Fin de Grado nos centraremos en las aplicaciones biomédicas de las SPIONs. Las aplicaciones médicas más frecuentes son la terapia contra el cáncer, su uso como agente de contraste en imagen por resonancia magnética, la hipertermia magnética, el transporte de fármacos y la magnetofección.

### 6.5.1 Tratamiento del cáncer mediante la conjugación a anticuerpos

Las SPIONs permiten la teratognosis, es decir, la combinación del diagnóstico y el tratamiento de tumores; ya que una misma formulación puede combinar el diagnóstico mediante técnicas de imagen y la terapia mediante la hipertermia magnética o el transporte de fármacos antitumorales. (17) Estas técnicas se explican en otros apartados, ya que son de utilidad en otras enfermedades además del cáncer. Por lo tanto, este apartado se centra en el tratamiento específico de tumores mediante la combinación de las nanopartículas con la inmunoterapia, que se basa en el aumento de la respuesta inmune contra las células tumorales. Para ello, son de gran utilidad los anticuerpos contra antígenos tumorales, o los anticuerpos que inhiben la proliferación tumoral. Estos anticuerpos contra tumores con antígenos específicos pueden unirse a las SPIONs, lo que permite su interacción selectiva, aumentando enormemente su valor terapéutico. La unión covalente entre anticuerpos y nanopartículas no afecta significativamente a las propiedades de los anticuerpos. Las mejoras que ofrecen las SPIONs conjugadas con anticuerpos a la

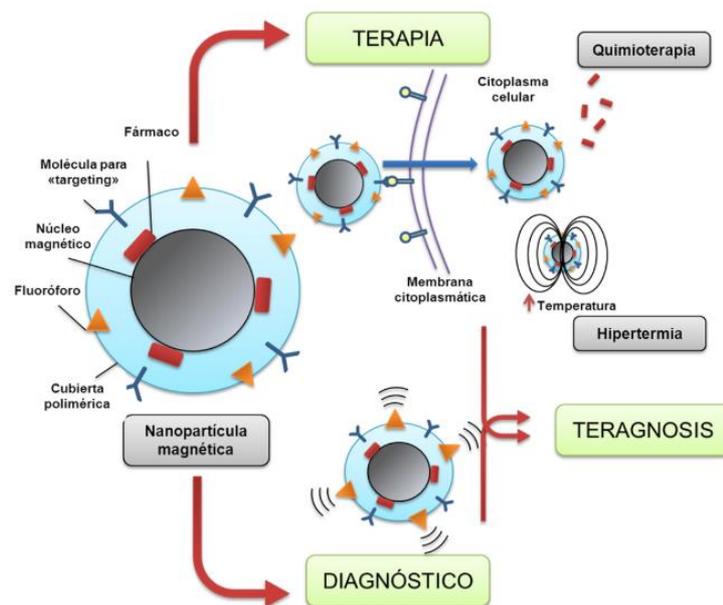


Figura 5. Esquema de la aplicación de las nanopartículas magnéticas al tratamiento y diagnóstico del cáncer. Ref (17)

inmunoterapia son la disminución de reacciones autoinmunes, el aumento del potencial terapéutico y la posibilidad de aplicarlas a pacientes inmunodeprimidos. (18)

Esta técnica ha sido utilizada con éxito en estudios *in vivo* sobre ratones con cáncer de páncreas, en los que se consiguió el transporte selectivo de las nanopartículas unidas a anticuerpos, con una alta especificidad y sin citotoxicidad relevante para el resto de los tejidos. El hígado fue el único órgano en el que se encontró un aumento de hierro, ya que sus macrófagos presentan una gran tendencia a fagocitar las nanopartículas de óxido de hierro. Sin embargo, este problema fue menor mediante el recubrimiento con quitosano.

Otro ejemplo de esta aplicación es el tratamiento no invasivo de tumores cerebrales, gracias a que la funcionalización con PVA muestra un incremento en el paso a través de la barrera hematoencefálica y una baja neurotoxicidad. Uno de los tumores cerebrales más estudiados es el glioma. En la superficie de las células de este tumor se expresa mHSP70 (proteína de membrana de choque térmico 70), la cual no está presente en las células sanas. Se consiguió la interacción selectiva de las SPIONs unidas a anti-mHSP70 y las células tumorales.

El último ejemplo de esta aplicación es el tratamiento del cáncer de próstata. En ensayos *in vitro* sobre las células de este tumor, las cuales presentan un antígeno específico, el PSMA (*Prostate-specific membrane antigen*); se unió el anticuerpo anti-PSMA a las SPIONs. En estos ensayos, las células tumorales disminuyeron un 95%. Tras este resultado, se combinaron las SPIONs unidas al anticuerpo con otros compuestos como el oro y el folato. En el caso del oro, se redujo la citotoxicidad hacia las células sanas; mientras que el folato aumentó la eficacia contra células tumorales con una gran expresión de receptores de folato en sus membranas celulares. De esta forma, además de ofrecer un tratamiento específico para un determinado grupo celular, las SPIONs también se pueden combinar con otros compuestos que aumentan su efectividad y seguridad.

Una nueva propuesta ha sido conjugar las SPIONs con aptámeros. Los aptámeros son polinucleótidos que pueden interaccionar con otras moléculas mediante enlaces de hidrógeno e interacciones de Van der Waals. Estos aptámeros podrían sustituir a los anticuerpos en ensayos futuros, ya que presentan ciertas ventajas como su elevada termoestabilidad, pueden ser sintetizados *in vitro* y presentan menor citotoxicidad en las células sanas. (4)

### **6.5.2 Agente de contraste para imagen por resonancia magnética**

Las imágenes por resonancia magnética (MRI) se obtienen gracias a una propiedad de ciertos núcleos atómicos conocida como spin, que puede ser representada como un electrón girando sobre su propio eje. Cuando se aplica un campo magnético  $B_0$ , los giros se alinean de forma paralela (menor estado energético) o antiparalela (mayor estado energético) al campo. A temperatura ambiente, predomina el estado de menor energía. Como resultado, macroscópicamente se observa una magnetización paralela al campo aplicado. Cuando un nuevo campo magnético  $B_1$  con una frecuencia capaz de excitar a los electrones se introduce perpendicularmente a  $B_0$ , se produce una transición entre los estados de alta y baja energía. Como resultado, la magnetización observada deja de ser paralela al campo aplicado inicialmente. Cuando se retira el campo  $B_1$ , el sistema vuelve al estado inicial, generando una señal conocida como FID (*Free Induction Decay*), y se mide mediante los parámetros T1 y T2. El registro de esta señal permite obtener imágenes en 2D o 3D, que se utilizan en la resonancia magnética. (4,19)

Los agentes de contraste pueden ser detectados gracias a su capacidad de cambiar los parámetros T1 y T2. En concreto, las nanopartículas de óxido de hierro, gracias a sus propiedades superparamagnéticas, afectan fuertemente a la constante T2, permitiendo la generación de imágenes. (19)

Existen varios tipos de nanopartículas de óxido de hierro que se utilizan como marcadores magnéticos: nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas (SPION), entre 50 y 200 nm de diámetro; nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas ultra pequeñas (USPIO), de unos 35 nm de diámetro; y nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas micromizadas (MPIO), con un diámetro de 1  $\mu\text{m}$  aproximadamente. (19)

La eficacia del marcado de las células depende de cómo se introduzcan en estas las nanopartículas de óxido de hierro. Esto a su vez depende de las características de la membrana celular y del tamaño de las células de interés. Algunos tipos celulares permiten la transfección simplemente incubando las células en un medio que contenga una suspensión de las nanopartículas, ya que son capaces de introducirlas en su interior por fagocitosis. Para aquellas células que no pueden fagocitar las nanopartículas, se recubren las nanopartículas con agentes policatiónicos, generalmente PEG, PVA, dextrano y quitosano modificado. Para hacer a las nanopartículas específicas de un tejido pueden unirse a anticuerpos o aptámeros. (4,19)

Las nanopartículas de óxido de hierro se han utilizado como agente de contraste marcando células trasplantadas para determinar el éxito de su trasplante y la viabilidad y supervivencia de las células. Se han desarrollado múltiples técnicas de imagen para el rastreo de células, sin embargo, el uso de nanopartículas magnéticas tiene grandes ventajas frente al resto. Se trata de una técnica no invasiva de gran resolución y que no expone al paciente a radiaciones ionizantes. Además, proporciona información anatómica y patológica adicional de los tejidos vecinos al trasplante, como la presencia de edema o inflamación. El marcado magnético también permite evaluar la mejor ruta de inoculación de las células, ya que permite observar su distribución y migración a través de los tejidos. Las nanopartículas de óxido de hierro se han utilizado con éxito en los tejidos cardíaco y nervioso para este fin.

La MRI con SPIONs como agente de contraste también puede combinarse con otros procesos, como el tratamiento del cáncer, ya citado anteriormente. De esta forma, estas nanopartículas pueden utilizarse en el diagnóstico y como vehículo del tratamiento.

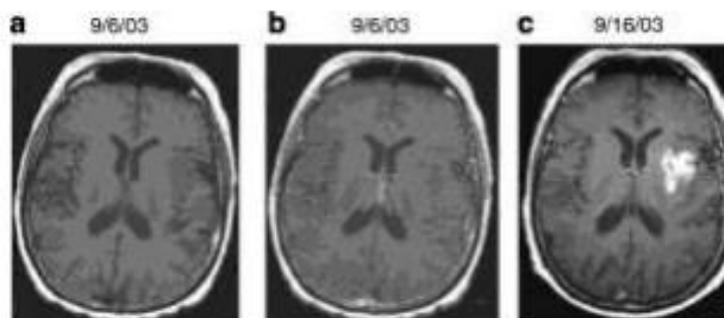


Figura 6. Comparación de 3 imágenes de resonancia magnética de un tumor cerebral, a) sin agente de contraste, b) con gadolinio como agente de contraste, sin mejoras significativas, y c) con SPIONs como agente de contraste, siendo la única imagen en la que se aprecia el daño. Ref (20)

En éxito en estos ensayos, así como la efectividad en la introducción a las células y no presentar efectos negativos para estas, hacen que las SPIONs sean elegidas frente a otro tipo

de nanopartículas. (19) Además, las SPIONs presentan una gran resolución de imagen, muy baja toxicidad y son capaces de pasar la barrera hematoencefálica, por lo que se han convertido en la nueva generación de agentes de contraste para MRI, así como en la base para futuras investigaciones.(4)

### 6.5.3 Hipertermia magnética

La hipertermia magnética es una técnica utilizada para el tratamiento de tumores sólidos mediante la generación de calor. Para ello se aplica un campo magnético alterno sobre las SPIONs. Este campo cambia la magnetización del hierro, lo que causa la liberación de energía térmica al ambiente.(4,21) Dicho de otro modo, las nanopartículas tienen la capacidad de absorber energía del campo magnético y transmitirla al ambiente en forma de calor. La hipertermia magnética puede emplearse como tratamiento directo contra el cáncer o bien como tratamiento adyuvante de la quimioterapia o la radioterapia. (16) La temperatura alcanzada en este proceso está entre 42 y 45°C. A estas temperaturas se activan rutas que conducen a la destrucción celular, especialmente en las células tumorales, ya que son más susceptibles al aumento de la temperatura que las células sanas. (4)

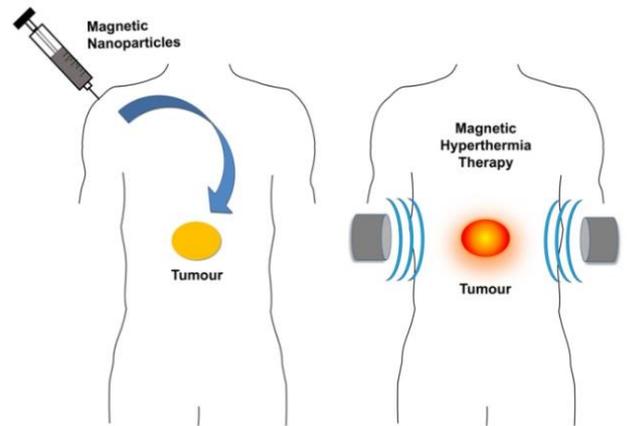


Figura 7. Representación general del proceso de hipertermia magnética. A la izquierda: administración del ferrofluido. A la derecha: aplicación de un campo magnético externo Ref (21)

El parámetro que mide cuánta energía se transforma en calor es el SAR (*Specific Absorption Rate*) y se determina midiendo el aumento de temperatura de una suspensión de nanopartículas magnéticas en un campo de radiofrecuencia. El valor teórico del SAR y los valores experimentales obtenidos son discordantes. Esto es debido a que las nanopartículas en el medio fisiológico tienden a formar agregados en los que la interacción magnética dipolar se amplía, cambiando la energía interna de las partículas y afectando al SAR. Aunque el modelo teórico intenta predecir este comportamiento, todavía no se ha conseguido predecir el valor del SAR *in vivo* con exactitud. No obstante, aunque no se logre establecer correctamente el SAR, la aplicación de las nanopartículas en la hipertermia magnética no conlleva grandes efectos secundarios, ya que las células sanas son más resistentes al cambio de temperatura que las células cancerígenas; por lo tanto, se considera una terapia selectiva y segura. (16)

Para la aplicación de la hipertermia, las SPIONs se pueden administrar inyectándolas directamente en el área del tumor o infundirlas a través de las venas, lo que proporcionará una distribución más homogénea por el sistema circulatorio. Las SPIONs se marcan específicamente para las células tumorales, por lo que se acumulan alrededor de estas células y dentro de ellas. De esta forma, al aplicar el campo magnético las nanopartículas liberarán calor únicamente dentro del tumor y en su entorno más cercano. Así, los posibles efectos secundarios afectan a muy pocas células sanas. (4)

La hipertemia, además, puede estimular la respuesta inmune contra el cáncer. En ensayos realizados sobre el melanoma en ratones se encontró que el aumento de la temperatura aumentaba significativamente la respuesta de los linfocitos T. Este hallazgo hizo que esta terapia fuese empleada después de las resecciones quirúrgicas para evitar recurrencias del tumor después de eliminarlo y como ayuda para eliminar la metástasis.

En concreto para el tratamiento del glioblastoma, la hipertermia magnética se combina con otros métodos convencionales, ya que aumenta la respuesta de las células tumorales a la quimio y radioterapia, así como su vulnerabilidad hacia el sistema inmunitario. Para el tratamiento del glioblastoma multiforme recurrente se inyecta un ferrofluido (suspensión estable de SPIONs) en el área tumoral y se aplica el campo magnético alterno. Con este método, la supervivencia en modelos animales aumentó 4,5 veces.

También se ha utilizado la hipertermia magnética, sola y en combinación con braquiterapia, en ensayos clínicos como tratamiento para el cáncer de próstata. Se obtuvieron buenos resultados para tumores sólidos, pero en tumores poco definidos no fue una terapia efectiva.

La hipertermia no solo puede emplearse contra el cáncer, también tiene otras aplicaciones, como la terapia contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los linfocitos T citotóxicos son un agente importante contra el VIH, sin embargo, con el paso del tiempo pierden su capacidad para eliminar las células infectadas. Los linfocitos T presentan una mayor actividad a altas temperaturas; por lo tanto, la hipertermia magnética aumenta su citotoxicidad contra las células infectadas. No obstante, en los ensayos realizados no se encontró citotoxicidad sobre los propios linfocitos T infectados. Aun así, se trata de una investigación de gran importancia, ya que permite el tratamiento del virus con bajo coste y accesible para todas las regiones del mundo. (4)

#### 6.5.4 Transporte de fármacos

El transporte de fármacos mediante nanopartículas de óxido de hierro permite disminuir la toxicidad del tratamiento y aumentar su eficacia, ya que los fármacos se concentrarán únicamente en su lugar de acción permitiendo un tratamiento local. Para el transporte de fármacos a una determinada localización debe aplicarse un campo magnético externo que permita a las SPIONs concentrarse en la localización elegida. Las propiedades de estas nanopartículas y su éxito en el transporte de fármacos dependen en gran medida de la funcionalización de su superficie. El uso de polímeros biocompatibles para este fin, ya sean sintéticos o naturales, protege a las nanopartículas frente al sistema inmune, además de permitir la encapsulación de fármacos y su liberación en el ambiente adecuado. Para que el transporte de fármacos a través de SPIONs sea efectivo, el sistema debe ser hidrofílico y debe incluir grupos funcionales que puedan ser modificados posteriormente para controlar la liberación del fármaco o para unirse a las células diana.(4)

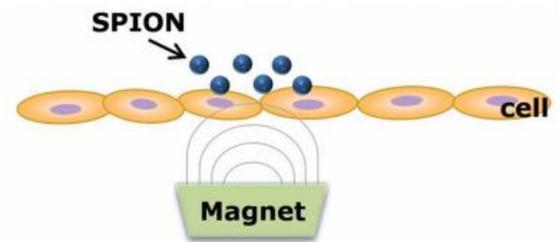


Figura 8. Representación del transporte específico de fármacos a través de SPIONs aplicando un campo magnético externo. Ref (5)

Una de las soluciones que reúnen estos requisitos son las SPIONs reticuladas térmicamente (TCL-SPIONs por sus siglas en inglés). En este sistema, un copolímero con grupos Si-OH [poli(3-(trimetoxisilil)propil metacrilato-r-PEG metileter metacrilato-r-N-acriloxisuccinimida)] en su

estructura fue utilizado como cubierta estable de las SPIONs. Este material demostró una buena dispersión en agua y como grupo funcional introducía grupos carboxilo.

Otra propuesta son las SPIONs con una cubierta polimérica compuesta por PEG y PEI (poli(etilamina)), modificada con ácido fólico. Este sistema tuvo un gran éxito en el tratamiento de tumores que sobre expresan receptores de ácido fólico. El ácido fólico, tras unirse a sus receptores en la membrana celular, facilita la endocitosis de las SPIONs, lo que permite la entrega de fármacos directamente a las células tumorales. Aunque *in vitro* los resultados de este método fueron muy positivos, *in vivo* presentó varias complicaciones, ya que es necesario situar un campo magnético en el foco del tumor, lo cual puede ser difícil dependiendo de su ubicación.(4)

Otras enfermedades para las que el uso de SPIONs como vehículo del tratamiento puede suponer un gran avance en su tratamiento son la artritis y la osteoartritis. Las SPIONs permiten un mejor control de la concentración de fármacos en la cavidad articular y prolongan su vida media. Para este propósito, se ha desarrollado un sistema de microesferas de PLGA (ácido poli(láctico-co-glicólico)) que contienen en su interior acetato de dexametasona y SPIONs. El primero es el fármaco antiinflamatorio, mientras que las segundas permiten prolongar la vida media del fármaco en la cavidad articular, así como su liberación, mediante la aplicación de un campo magnético externo. (4)

El último ejemplo que vemos de esta aplicación es el transporte del cisplatino, un fármaco utilizado en quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos. Este fármaco daña gravemente tanto las células tumorales como las células sanas. Además, es una molécula lipófila, por lo que su solubilidad en agua es baja. Para liberar el cisplatino dentro de las células tumorales, se creó una nueva versión de las SPIONs, las nanopartículas porosas huecas (PHNP, *Porous Hollow Nanoparticles*). Estas nanopartículas son estables en condiciones fisiológicas y contienen el fármaco en su interior. Sin embargo, a pH ácido los poros se abren y el contenido de las nanopartículas se libera rápidamente. De esta forma, la funcionalización de las nanopartículas permite que estas se unan selectivamente a las células diana, siendo fagocitadas posteriormente. Después, en el lisosoma de las células, cuyo pH es ácido, el cisplatino será liberado rápidamente. Por lo tanto, mediante el uso de estas nanopartículas modificadas, se consigue el aumento de la citotoxicidad hacia las células tumorales, así como la protección del fármaco. (4)

### 6.5.5 Magnetofección

La magnetofección es un método empleado para conseguir la transfección génica, proceso por el que una célula eucariota adquiere material genético foráneo. Esta técnica permite el estudio de la biología celular, la biología molecular y la genética. La transfección génica puede ser estable, si el material genético introducido se incorpora al genoma y se transmite a la progenie; o transitoria, si el material foráneo no se añade al genoma y no se transmite a la progenie. (22) Para que el proceso de transfección se considere exitoso, debe cumplir las siguientes características: alta eficiencia, baja toxicidad celular, baja interferencia con el ciclo celular normal, uso sencillo y reproducibilidad. (23)

Puesto que las células no adquieren espontáneamente el material genético foráneo debido a la polaridad de la doble bicapa lipídica, se han desarrollado múltiples métodos para conseguir la transfección génica, dividiéndose en métodos virales o métodos no virales. A su vez, este

grupo incluye los métodos físicos y los métodos químicos. Los métodos virales fueron los primeros en ser desarrollados; sin embargo, presentan una gran toxicidad, por lo que fue necesario el estudio de otras técnicas de transfección.(23)

La magnetofección se incluye dentro de los métodos físicos no virales. En general, estos métodos son altamente eficientes y sencillos. (24) Los métodos físicos más empleados, excluyendo la magnetofección, se recogen en la *Tabla 3*.

MÉTODO	FUNDAMENTO	VENTAJAS	INCONVENIENTES
<b>Microinyección</b>	Inyección directa del material genético mediante capilares	Sencillo Eficaz	Lento Laborioso Manipulación individual de las células
<b>Biolística</b>	Bombardeo a gran velocidad de células con micropartículas de oro con material genético adherido	Manipulación de poblaciones celulares	Equipamiento Posible daño celular
<b>Nanotubos de carbono de pared simple</b>	Funcionalización del carbono con grupos amino o carboxilo para unir el ADN	Alta eficacia	Muy susceptibles a cambios de temperatura
<b>Electroporación</b>	Aplicación de un campo eléctrico para crear poros en la membrana celular	Sencillo y rápido Gran cantidad de células	Eficacia variable
<b>Rayos láser</b>	Aplicación de radiación láser de alta energía para permeabilizar la membrana celular temporalmente	Muy eficiente Sin daño celular	Laborioso Manipulación individual de las células

*Tabla 3. Métodos físicos para la transfección génica. Ref (23,24)*

Por otra parte, en los métodos químicos es muy importante el control de la proporción del ácido nucleico, del pH y de las condiciones de la membrana celular. La eficiencia de los métodos químicos es más baja y varía dependiendo del tipo celular que se utiliza. Por el contrario, presentan la ventaja de ser muy poco citotóxicos y no tener límite de tamaño para el ácido nucleico a introducir. (23) Estos métodos se resumen en la *Tabla 4*.

MÉTODO	FUNDAMENTO	CARACTERÍSTICAS
<b>Formaciones lipídicas:</b>		
<b>Liposomas catiónicos</b>	Unión covalente entre grupos catiónicos unidos a ácidos nucleicos y una fracción lipófila	Muy baja eficacia in vivo Heterogeneidad Inestabilidad
<b>Lípidos aniónicos</b>	Unión covalente entre grupos aniónicos unidos a ácidos nucleicos y una fracción lipófila	Necesitan cationes K <sup>+</sup> , Na <sup>+</sup> o Ca <sup>2+</sup> para la unión del ADN
<b>Plataformas especializadas basadas en lípidos (incluyen liposomas funcionalizados)</b>	Liposomas sensibles al pH: estables a pH neutro, liberan los ácidos nucleicos en el citoplasma celular.  Inmunoliposomas: incorporan anticuerpos en su membrana.  Liposomas sigilosos o pegilados: evitan el sistema fagocítico, elevado tiempo de circulación	Uso in vivo Específicos Requiere gran control de parámetros experimentales
<b>Polímeros Poli-L-lisina Dietilaminoetil-dextrano (DEAE-dextrano) Poli-etileniminas (PEIs)</b>	Forman un complejo con el ADN que se introduce en la célula por endocitosis o fagocitosis	
<b>Dendrimeros de poliamidoaminas (PANAM)</b>	Polímeros policatiónicos no lineales que unen ADN	

*Tabla 4. Métodos químicos para la transfección génica. Ref (23,24)*

Por su parte, la magnetofección mediante nanopartículas de óxido de hierro es un método novedoso, simple y muy eficiente. Como ya hemos visto, las SPIONs pueden ser dirigidas específicamente hacia las células diana al aplicar sobre ellas un campo magnético externo. De esta forma, las nanopartículas unidas al material genético que se desea insertar llegan a las células diana en pocos minutos. (25)

Este método mejora enormemente el porcentaje de células transfectadas y la expresión de los genes transgénicos respecto a otros métodos. Además, esto se consigue con dosis muy bajas de SPIONs y en un tiempo muy corto. Este método se ha empleado con éxito en numerosas líneas celulares; algunos ejemplos son HeLa, en cáncer de cérvix, o He99, en cáncer de pulmón.

No obstante, la magnetofección todavía no es un método plenamente desarrollado y puede ser mejorado. Sin embargo, en el futuro sería una forma de transfección aún más eficiente y con menos citotoxicidad. (26,27)

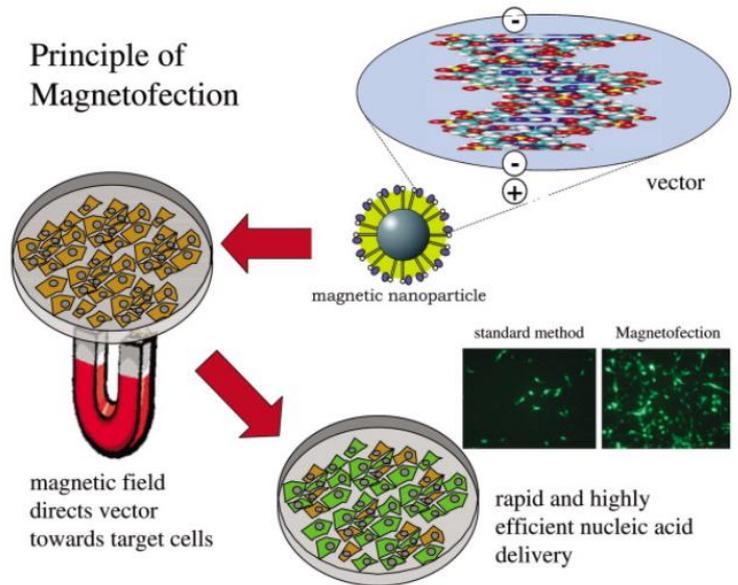


Figura 9. Esquema de la magnetofección *in vitro*. Ref (25)

## 6.6 Limitaciones y efectos secundarios

La principal limitación del uso de las nanopartículas de óxido de hierro es la baja correlatividad entre la toxicidad *in vitro* e *in vivo*. Durante los ensayos *in vivo*, se reducen los efectos negativos observables de las SPIONs, debido a que el organismo trata de mantener la homeostasis (por ejemplo, almacenando el hierro en exceso). La baja correlatividad también está influenciada por la capacidad de las nanopartículas de cambiar la composición del medio durante los ensayos *in vitro*. Esto sucede por la unión de proteínas serológicas a la superficie de las SPIONs, desnaturalizándose por esta unión. Sin embargo, en los ensayos *in vivo* estos efectos sobre el medio pasan desapercibidos. Para tratar de cuantificar la toxicidad de forma exacta, se realizó un ensayo *in vitro* en el que las nanopartículas de óxido de hierro fueron introducidas en suero y dejadas en reposo 24 horas para crear una capa estable de proteínas en la superficie de las nanopartículas. Tras este tiempo, el medio fue reemplazado por uno nuevo, y sobre este se obtuvieron los datos relativos a la toxicidad. De esta forma, se disminuyeron los cambios en el medio producidos por la desnaturalización de proteínas que causan las SPIONs, y la toxicidad medida fue significativamente menor, acercándose al valor percibido *in vivo*.

Por otra parte, estudios *in vitro* con SPIONs de diferentes tamaños, cargas y funcionalización, mostraron que a concentraciones por debajo de 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , ninguna de las SPIONs estudiadas presentó citotoxicidad significativa. Además, estos estudios determinaron que el factor más relevante para la toxicidad de las SPIONs es su concentración. (4)

Además, en el uso de las nanopartículas de óxido de hierro como agente de contraste para MRI, su principal limitación es la dificultad para conseguir un rastreo duradero a largo plazo.

Esto es debido a que cuando las células marcadas se dividen, la distribución de las nanopartículas en las células hijas es asimétrica, de forma que paulatinamente se pierde la capacidad para rastrearlas; además del rápido metabolismo del óxido de hierro. Además, la cuantificación del número de células marcadas es difícil, ya que se ve afectado por numerosos factores, como la intensidad del campo magnético aplicado, la relación entre señal y ruido o el tipo de partícula utilizado. Por último, las nanopartículas magnéticas no permiten distinguir las células vivas de las muertas, ya que siguen produciendo una señal detectable, aunque las células mueran. (19)

En cuanto a los efectos secundarios, el efecto tóxico más grave que las nanopartículas de óxido de hierro pueden causar es el estrés oxidativo. Los iones de  $Fe^{2+}$  pueden reaccionar con peróxido de hidrógeno y con oxígeno producidos en la mitocondria, creando iones  $Fe^{3+}$  y radicales hidroxilo. Los radicales hidroxilo dañan el ADN, las proteínas, los lípidos y los polisacáridos de la membrana celular. No obstante, en la mayoría de los estudios *in vitro* no se reportó daño por estrés oxidativo tras el uso de las SPIONs.

El número de estudios *in vivo* sobre la toxicidad de las SPIONs en humanos es limitado. En estos pocos estudios se han advertido los siguientes efectos adversos sobre los pacientes: dolor de cabeza, dolor de espalda, vasodilatación, urticaria, diarrea y náuseas. Todos ellos fueron de corta o media duración, y relativamente poco frecuentes (fueron experimentados por un 6% de los pacientes). Además, los valores de hierro sérico aumentaron tras la administración de las SPIONs. La elevada concentración de hierro, especialmente en forma de iones libres, puede provocar daños celulares, estrés oxidativo, alteraciones genéticas y reacciones de inflamación; sin embargo, estos efectos no han sido encontrados en los ensayos. (4)

## 7 Conclusiones

Las nanopartículas de óxido de hierro poseen ciertas características únicas que las hacen idóneas para su uso en biomedicina. Por una parte, sus propiedades magnéticas permiten que estas nanopartículas sean dirigidas a un determinado sitio de acción mediante la aplicación de un campo magnético externo. Por otra parte, su funcionalización con distintas moléculas biocompatibles disminuye su posible toxicidad hacia el organismo, mejora su dispersión y su estabilidad frente a la oxidación y posibilita la unión a moléculas de interés para una acción selectiva sobre un determinado grupo celular.

En cuanto a sus aplicaciones biomédicas, las nanopartículas de óxido de hierro ofrecen ciertas ventajas. En la terapia contra el cáncer mediante la unión a anticuerpos, con el empleo de estas nanopartículas se consigue la disminución de reacciones autoinmunes, el aumento del potencial terapéutico y la posibilidad de aplicarlas a pacientes inmunodeprimidos.

En la imagen por resonancia magnética, ofrecen una gran resolución de imagen y muy baja toxicidad. Además, combinando la MRI con otras de sus aplicaciones, permiten el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad del cáncer en una sola formulación.

La hipertermia magnética incrementa la eficacia de los tratamientos convencionales sobre las células tumorales, además de provocar citotoxicidad por sí misma únicamente en el foco del tumor. Además, está en estudio su aplicación para el tratamiento del VIH, lo que supondría un tratamiento más accesible para los países menos desarrollados.

Las nanopartículas de óxido de hierro también logran el transporte de fármacos de forma selectiva, protegiéndolos durante su recorrido y permitiendo su liberación controlada en el lugar de acción; por lo que disminuyen la toxicidad del tratamiento y aumentan su eficacia. Por último, la magnetofección permite la transfección génica de una manera segura, eficiente y muy rápida; aunque esta técnica no se encuentra plenamente desarrollada.

En todas estas aplicaciones, las nanopartículas de óxido de hierro superparamagnéticas suponen una ventaja especialmente cuando se requiere una acción selectiva sobre un determinado tejido u órgano diana.

En cuanto a sus efectos secundarios, cabe destacar que no se ha conseguido la correlatividad entre la toxicidad *in vitro* e *in vivo*. No obstante, no se reportan efectos adversos graves en los ensayos realizados *in vivo*, aunque estos son escasos en humanos.

Finalmente, aunque algunos aspectos de las nanopartículas de óxido de hierro todavía no han sido completamente desarrollados, estas nanopartículas suponen un gran avance para el campo de la biomedicina y ofrecen un futuro prometedor en este campo.

## 8 Bibliografía

(1) Tabero A, Weng-Jiang X, Martínez de pinillos A, Acedo P. Nanoterapias en el campo de la Biomedicina. *Nanomedicina*. 2017(192):24-29.

(2) Requejo-Roque KI. ¿Al fin nanopartículas de óxido de hierro estables en el cuerpo humano? *Revista de Química PUCP*. 2011;25(1-2):24-26.

(3) Irache JM. Nanomedicina: nanopartículas con aplicaciones médicas. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2008;31(1):7-10.

(4) Dulińska-Litewka J, Łazarczyk A, Hałubiec P, Szafranski O, Karnas K, Karewicz A. Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles-Current and Prospective Medical Applications. *Materials (Basel, Switzerland)*. 2019;12(4):617.

(5) Mok H, Zhang M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle-based delivery systems for biotherapeutics. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 2013;10(1):73-87.

(6) Cortés Barrena J. Síntesis y caracterización de nanopartículas de óxidos de hierro. Universidad Pública de Navarra; 2018.

(7) Puca Pacheco M, Guerrero Aquino M, Tacuri Calanchi E, López Campos RG. Síntesis y caracterización de nanopartículas superparamagnéticas obtenidas por precipitación en microemulsión inversa para aplicaciones biomédicas. *Revista de la Sociedad Química del Perú*. 2013;79(2):99-106.

(8) Buendía Aceves S. Síntesis de Nanopartículas de Hierro con Propiedades Magnéticas Obtenidas vía Precursores Organometálicos. Instituto Politécnico Nacional de México; 2009.

- (9) Teja AS, Koh P. Synthesis, properties, and applications of magnetic iron oxide nanoparticles. *Progress in Crystal Growth and Characterization of Materials*. 2009;55(1):22-45.
- (10) de la Fuente JM, Grazu V. *Nanobiotechnology*. Londres: Elsevier; 2012.
- (11) López Brito, KA. Síntesis de compuestos híbridos nanoestructurados y evaluación de su comportamiento supramolecular y actividad biológica. Universitat de les Illes Balears; 2013.
- (12) del Río Clar M. Aplicación de nanopartículas magnéticas de hierro a la eliminación de mercurio del agua. Universitat de les Illes Balears; 2014.
- (13) Rojas Cervantes ML. Diseño y síntesis de materiales “a medida” mediante el método SOL-GEL. Madrid: UNED - Universidad Nacional de Educación a Distancia; 2012.
- (14) PubChem. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- (15) Cicconi Vidal M, Bregni C, Carlucci AM. Las microemulsiones como vehículos para administración de drogas. *Acta farmacéutica bonaerense*. 2004;23(4):550-557.
- (16) Coral DF, Mera JA. Una guía para el estudio de nanopartículas magnéticas de óxidos de hierro con aplicaciones biomédicas. Parte I. *Ing. cienc*. 2017;13(25):229-249.
- (17) Doello K, Cabeza Montilla L, Ortiz R, Arias JL, Melguizo C, Prados J. Nanopartículas Magnéticas en el Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer. *Actualidad Médica* 2015;100(796):139-144.
- (18) Janko C, Ratschker T, Nguyen K, Zschiesche L, Tietze R, Lyer S, et al. Functionalized Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs) as Platform for the Targeted Multimodal Tumor Therapy. *Frontiers in oncology*. 2019;9:59.
- (19) Cromer Berman SM, Walczak P, Bulte JWM. Tracking stem cells using magnetic nanoparticles. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2011;3(4):343-355.
- (20) Neuwelt EA, Hamilton BE, Varallyay CG, Rooney WR, Edelman RD, Jacobs PM, et al. Ultrasmall superparamagnetic iron oxides (USPIOs): a future alternative magnetic resonance (MR) contrast agent for patients at risk for nephrogenic systemic fibrosis (NSF)? *Kidney International*. 2009;75(5):465-474.
- (21) Fazel-Rezai R. *Biomedical Engineering: Frontiers and Challenges*. IntechOpen; 2011.
- (22) Kim TK, Eberwine JH. Mammalian cell transfection: the present and the future. *Analytical and bioanalytical chemistry*. 2010;397(8):3173-3178.
- (23) Iglesias Artola JM, Villamonte G, Gonzales Molfino HM. TRANSFECCIÓN DE ADN A CÉLULAS DE ANIMALES COMO HERRAMIENTAS UTILIZADAS EN BIOTECNOLOGÍA ANIMAL. *The Biologist*. 2015;13(1):125-142.

(24) Bielke W, Erbacher C. Nucleic Acid Transfection. Berlin: Springer; 2010.

(25) Gould P. Nanoparticles probe biosystems. Materials Today. 2004;7(2):36-43.

(26) Scherer F, Anton M, Schillinger U, Henke J, Bergemann C, Krüger A, et al. Magnetofection: enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo. Gene therapy. 2002;9(2):102-109.

(27) Kami D, Takeda S, Itakura Y, Gojo S, Watanabe M, Toyoda M. Application of Magnetic Nanoparticles to Gene Delivery. International journal of molecular sciences. 2011;12(6):3705-3722.