

# **Nanopartículas para Aplicaciones Biomédicas**

**Armando García Pérez**

**Facultad de Ciencias Físicas**

**Universidad Nacional Mayor  
de San Marcos**

**Nanotron 2004, Lima-Perú**

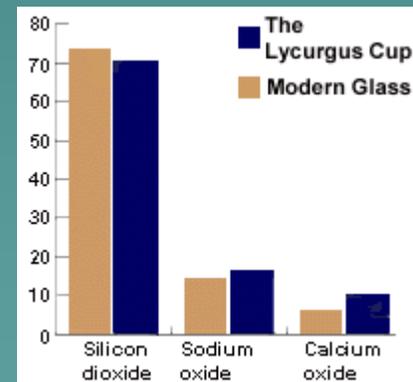


# Copa de Lycurgus



Roma ~ 400 DC

El cristal aparece **verde** bajo la luz del día (luz reflejada), pero **rojo** cuando la luz es transmitida desde dentro de la copa.



La misma composición de los cristales modernos.

# Copa de Lycurgus

**brief communications**

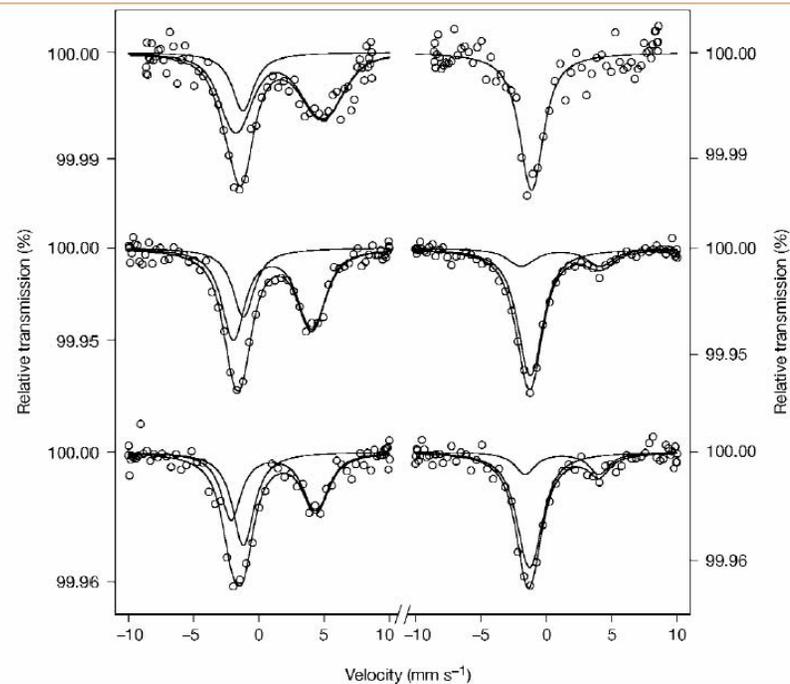
## Before striking gold in gold-ruby glass

The chemistry of the magic ingredient in this ancient glass is no longer a mystery.

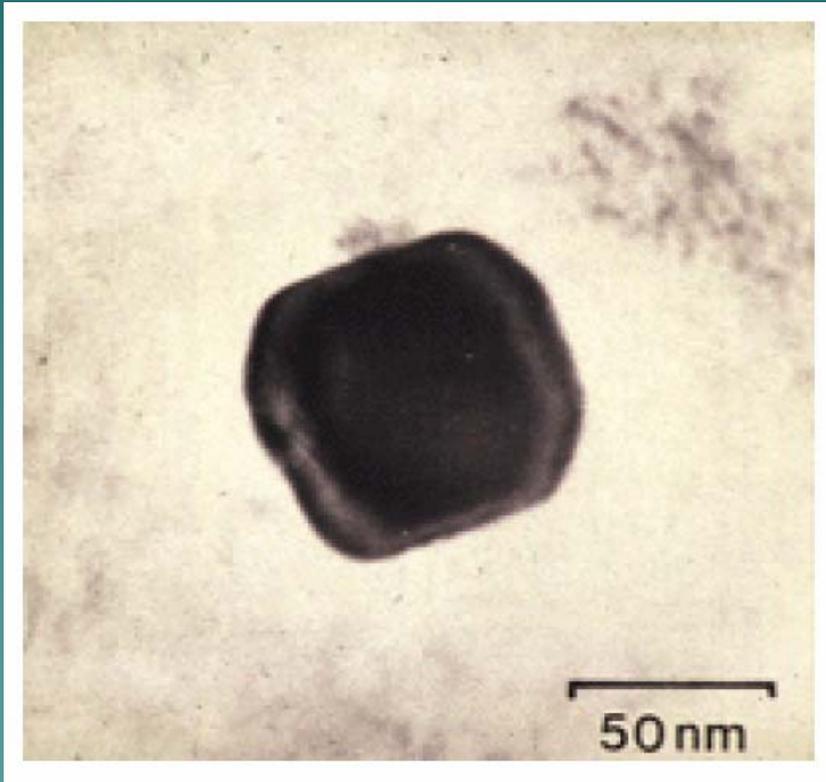


**Figure 1** The Lycurgus Cup dates from Roman times. The glass appears green in daylight (reflected light), but red when light is transmitted from the inside of the vessel.

**T**he red colour of gold-ruby glass is caused by small particles of metallic gold that form when the gold-contain-



# Copa de Lycurgus



**Análisis de rayos X:  
70% Ag + 30% Au**

Las nanopartículas de Ag-Au (~300 ppm) dispersan la luz de la misma manera que pequeñas partículas en la atmósfera originan el efecto de “cielo rojizo al anochecer”.

**Así, las nanopartículas originan los efectos de color mostrados por la Copa de Lycurgus !**

# Agenda

- ◆ Nanopartículas
  - ◆ Magnetismo
  - ◆ Aplicaciones biomédicas
  - ◆ Caracterización : Magnetización, Microscopia
  - ◆ Magnetización en células
  - ◆ Conclusiones
- 

# Agenda

- ◆ Nanopartículas
  - ◆ Magnetismo
  - ◆ Aplicaciones biomédicas
  - ◆ Caracterización : Magnética, Microscopia
  - ◆ Magnetización en células
  - ◆ Conclusiones
- 

# Nanopartículas

Partículas muy pequeñas ~ 3-100 nm

Cabello humano ~ 100,000 nm

1 nanómetro (nm) =  $10^{-9}$  m

separación celular (50 - 100 nm)

célula (10 - 100  $\mu$ m),

virus (20 - 450 nm),

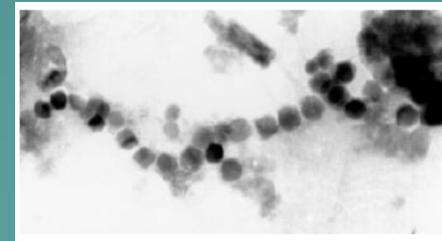
proteína (5 - 50 nm)

gen (2 nm y 10 - 100 nm).



Carozo  
(óxido de hierro:  
magnetita)

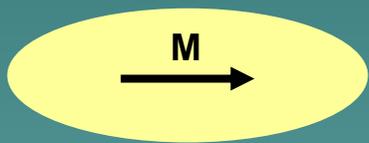
Surfactante  
(reduce toxicidad  
y agregación)



# Qué es lo importante

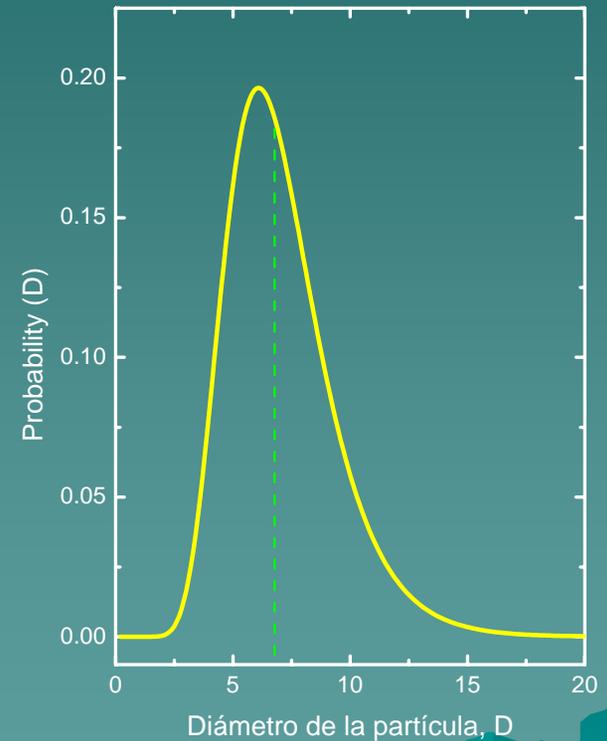
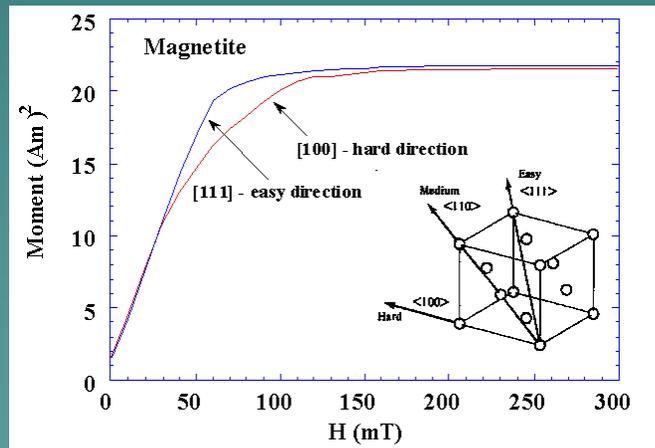
Tamaño y forma cristalina  
Naturaleza de la superficie (química)  
Propiedades magnéticas

## Anisotropía Magnética



Forma

Magnetocristalina



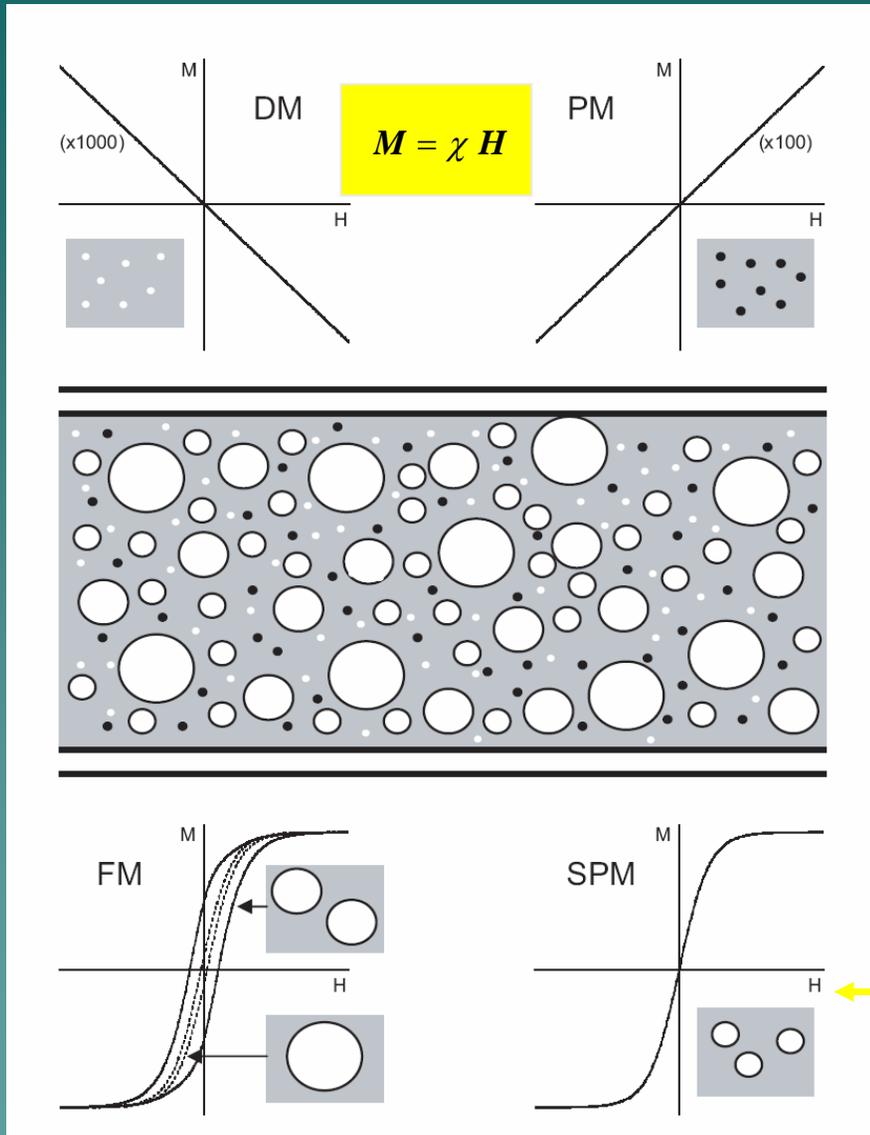
Para magnetita  $< 20$  microns la anisotropía de forma es la dominante. En partículas grandes, la anisotropía de forma es menos importante que la magnetocristalina.

El control del tamaño de las nanopartículas es muy importante en algunas aplicaciones.

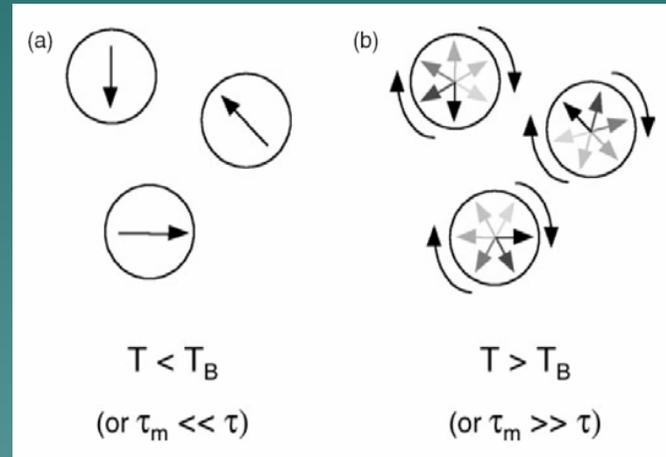
# Agenda

- ◆ Nanopartículas
  - ◆ Magnetismo
  - ◆ Aplicaciones biomédicas
  - ◆ Caracterización : Magnética, Microscopia
  - ◆ Magnetización en células
  - ◆ Conclusiones
- 

# Magnetismo



$$\tau = \tau_0 \exp\left(\frac{KV}{k_B T}\right)$$

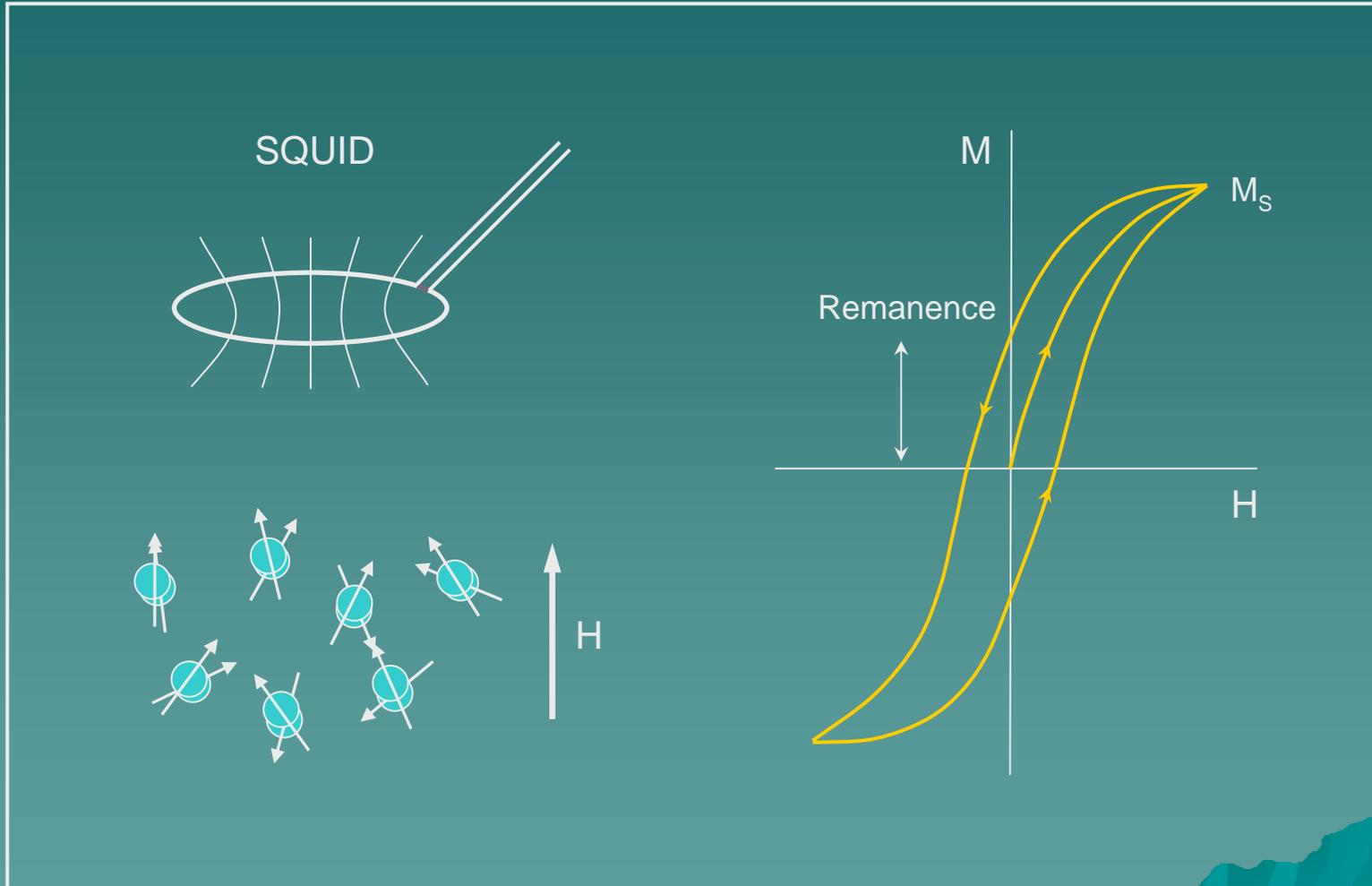


$$\tau = \tau_m$$

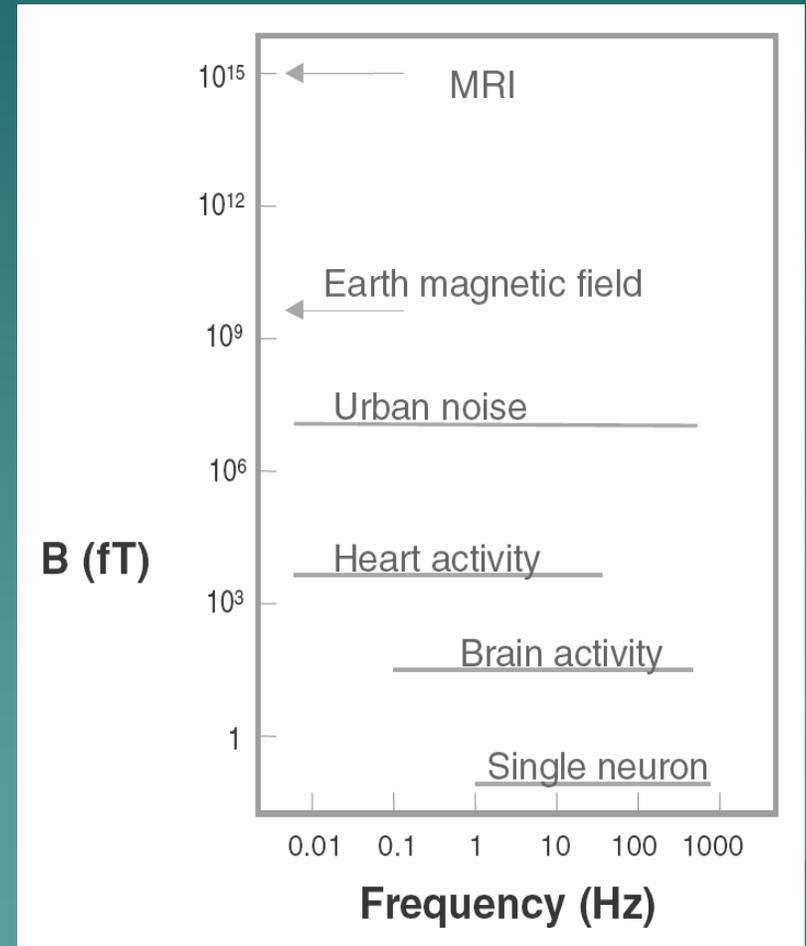
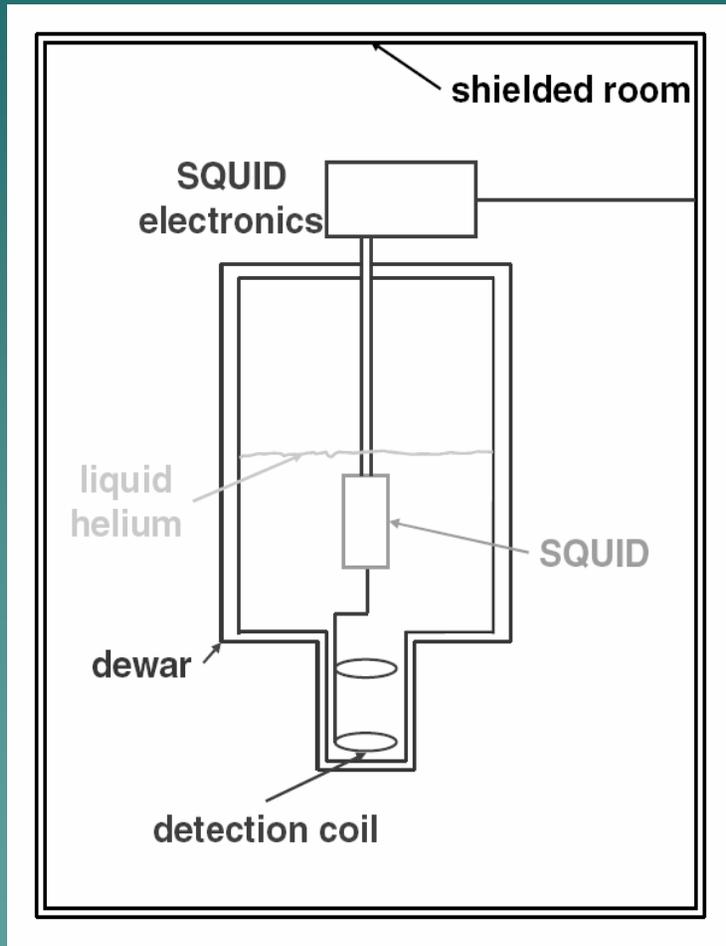
Temperatura de bloqueo  $T_B$

Superparamagnetismo

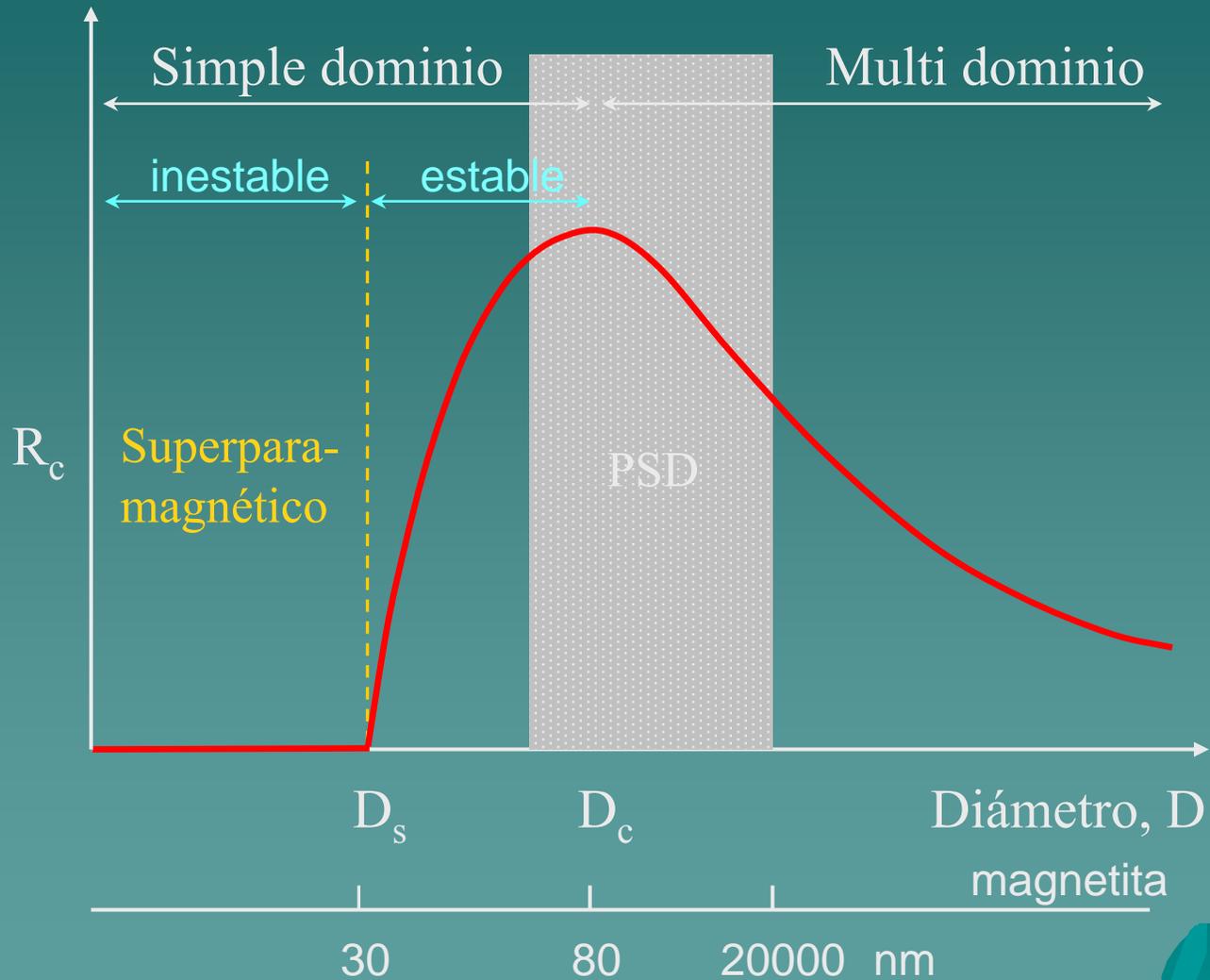
# Medidas Magnéticas



# SQUID



# Remanencia vs. tamaño de partícula



# Agenda

- ◆ Nanopartículas
  - ◆ Magnetismo
  - ◆ Aplicaciones Biomédicas
  - ◆ Caracterización : Magnética, Microscopia
  - ◆ Magnetización en Células
  - ◆ Conclusiones
- 

# Aplicaciones Biomédicas

Separación Magnética

Transporte de Drogas

Hipertermia

Imágenes de Resonancia Magnética

Medio Ambiente

Enfermedades Cardíacas

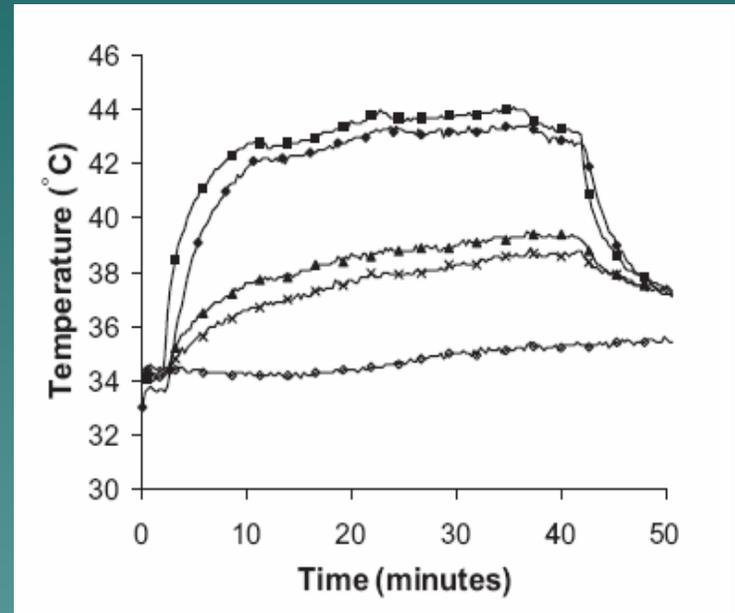
# Hipertermia

Dispersar partículas magnéticas a través del tejido a tratar, generalmente canceroso, y entonces aplicar un campo magnético alterno (AC) de suficiente intensidad y frecuencia para causar el calentamiento de las partículas

$$P_{FM} = \mu_0 f \oint H dM$$

$$f = 0.05 - 1.2 \text{ MHz}, H = 0 - 15 \text{ kAm}^{-1}.$$

Seguro y tolerable si  $H \cdot f$  no excede de  $4.85 \times 10^8 \text{ Am}^{-1} \text{ s}^{-1}$

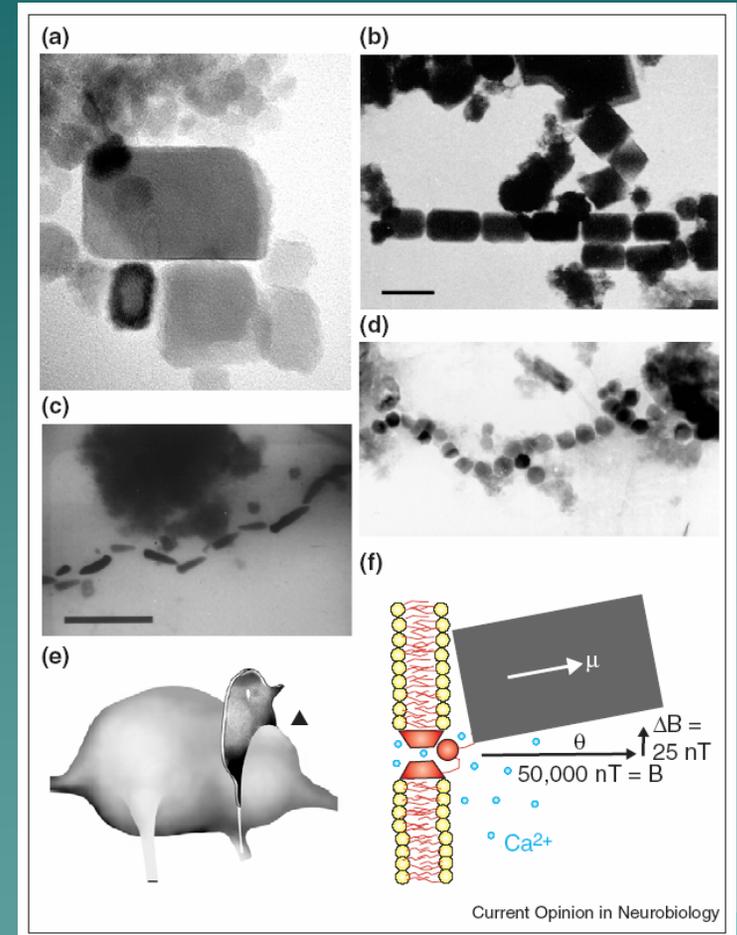


Tumor canceroso en conejos

# Magnetorecepción por Magnetita

## Avances críticos en su evolución y entendimiento

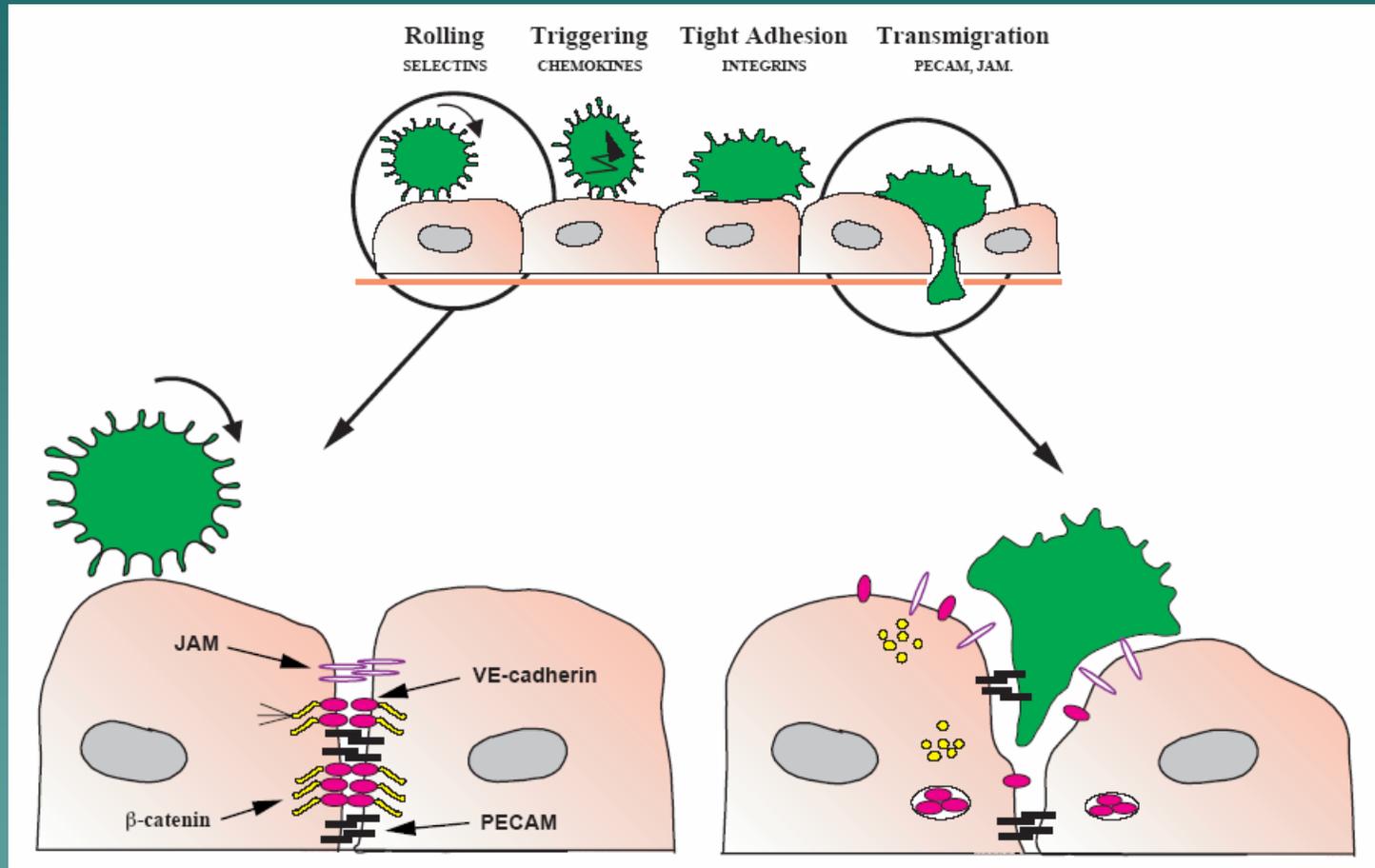
- a) El magneto fósil más antiguo (4,000 millones de años) reportado en un meteorito Marciano; los magneto fosiles terrestre más antiguos tienen 2,100 millones de años.
- b) Cadena típica de magnetita en una bacteria magnetotáctica.
- c) Magnetosomas con forma de bala en algas.
- d) Cadena de magnetosomas en el tejido frontal del salmón.
- e) Reconstrucción tridimensional de una célula sensorial en la trucha. Un corte óptico que contiene la cadena de magnetosomas es resaltado para mostrar su lugar dentro de la célula.
- f) Modelo del mecanismo que controla las corrientes iónicas en la membrana celular. El torque del magnetosoma podría abrir el canal y originar la depolarización de la membrana.



# Medio Ambiente y Salud

- ◆ Cuáles son los efectos de las nanopartículas en el cuerpo humano ?
- ◆ Estudios en ratas demuestran que nanopartículas producen respuestas inflamatorias pulmonares más adversas. Sin embargo, también pueden triplicar o aún cuadruplicar la vida de células de su cerebro.
- ◆ Pueden causar daños intensos en el cerebro de peces, principalmente en las células lípidas, la mas común forma de tejido cerebral.

# Migración Transendothelial



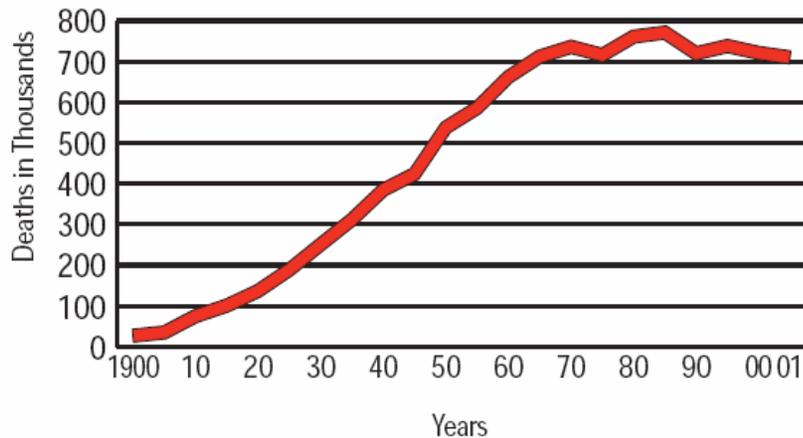
# Enfermedades Cardíacas

- ◆ Según la OMS, 16.7 millones de personas mueren anualmente en todo el planeta de enfermedades cardiovasculares (ECV).
- ◆ En el 2001 las ECV fueron causantes de un tercio del total de muertes en el mundo. Países de ingresos medio y bajo tuvieron 85% de las muertes.
- ◆ En el 2010 las ECV son estimadas a ser la principal causa de muerte en los países en desarrollo. En el 2020 la OMS estima cerca de 25 millones de muertes por ECV en el mundo. La enfermedades cardiacas no tiene fronteras socioeconómicas, geográficas o de genero.

# Enfermedades Cardíacas en los Estados Unidos

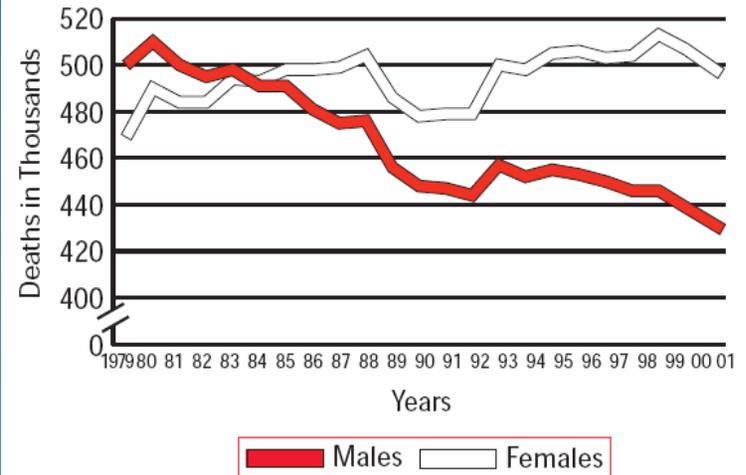


**Deaths From Diseases of the Heart**  
United States: 1900-2001

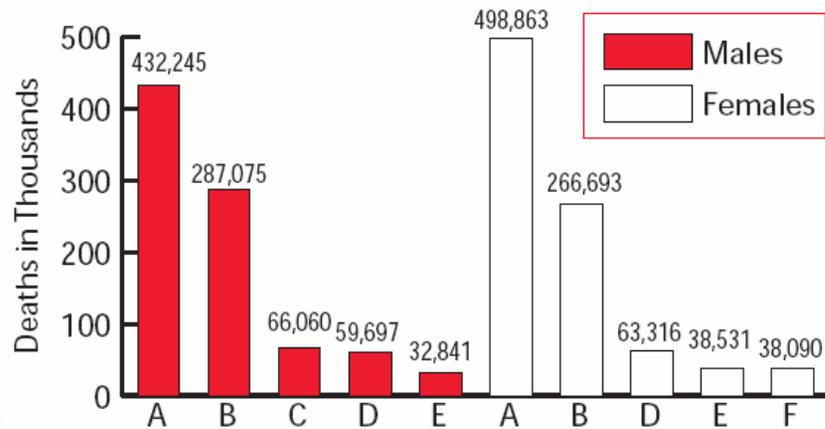


**Cardiovascular Disease Mortality Trends for Males and Females**

United States: 1979-2001

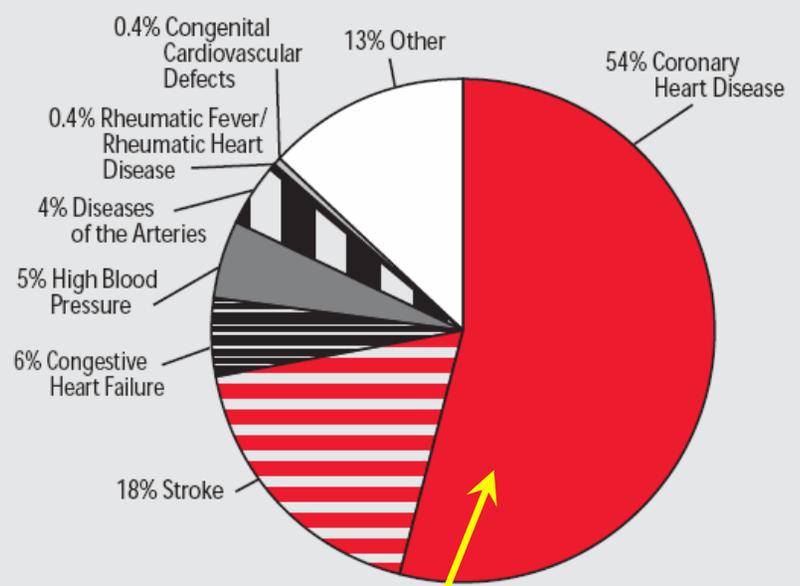


**Leading Causes of Death for All Males and Females**  
United States: 2001



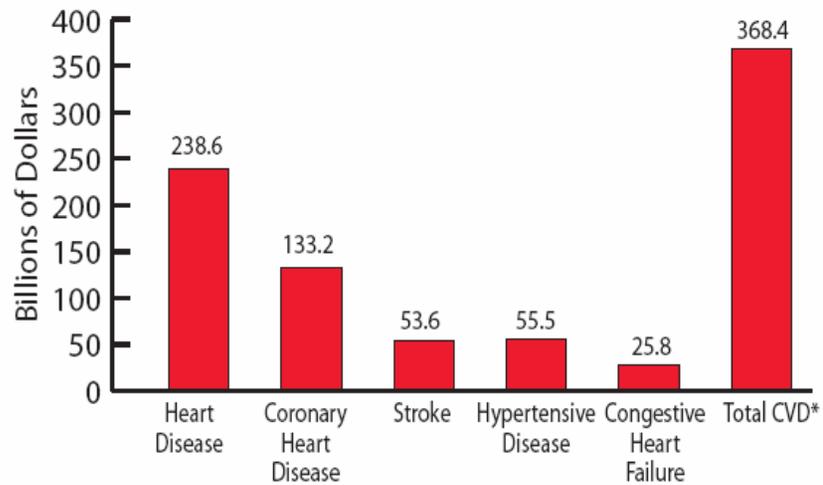
A Total CVD  
B Cancer  
C Accidents  
D Chronic Lower Respiratory Diseases  
E Diabetes Mellitus  
F Alzheimer's Disease

**Percentage Breakdown of Deaths From Cardiovascular Diseases**  
United States: 2001



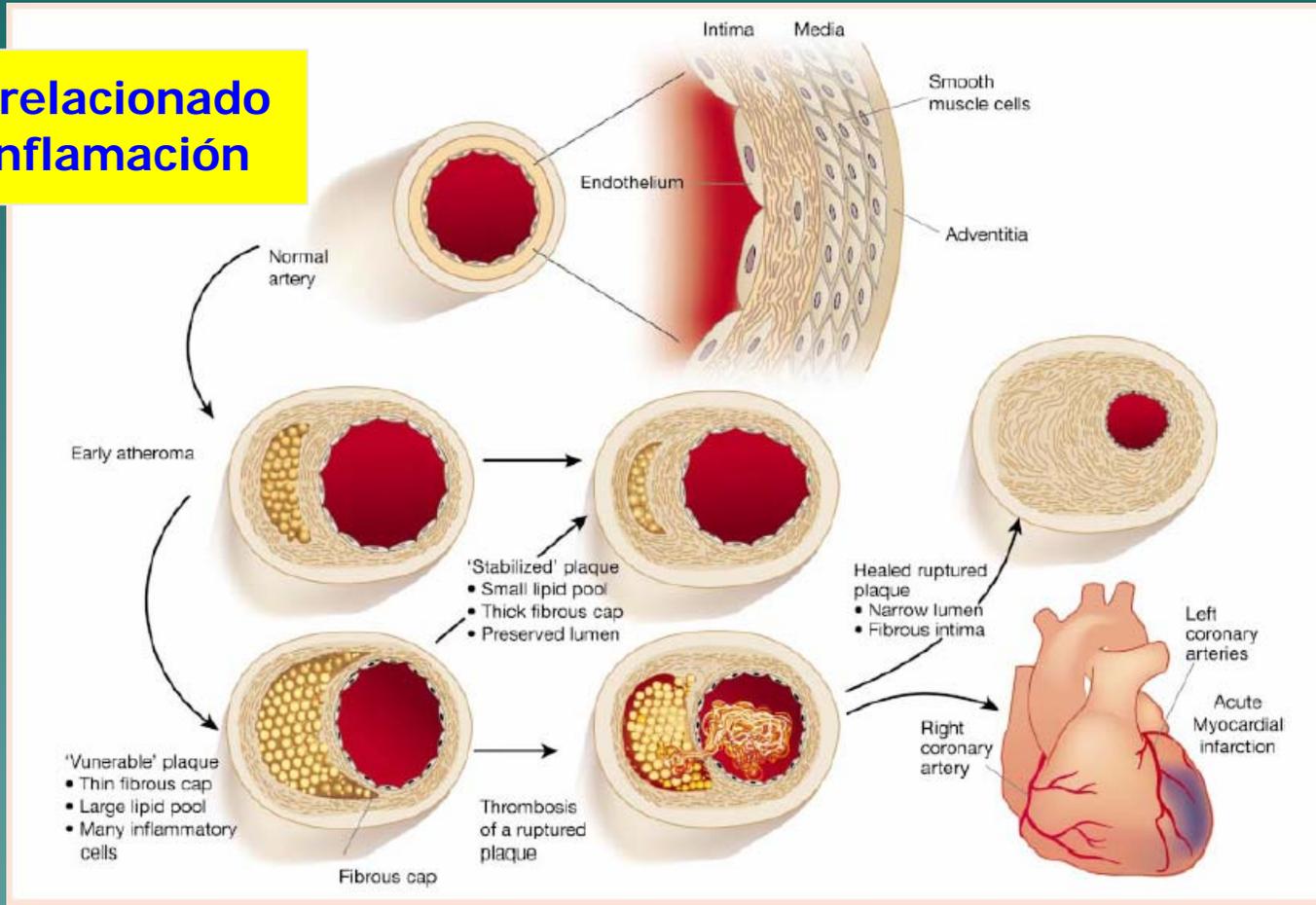
**Ruptura de la placa aterosclerótica**

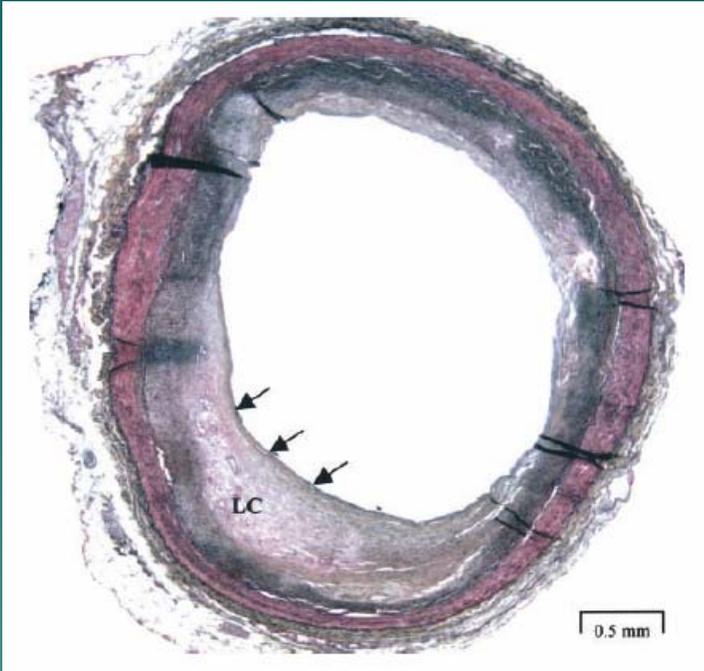
**Estimated Direct and Indirect Costs (in Billions of Dollars) of Cardiovascular Diseases and Stroke  
United States: 2004**



# Ruptura de la placa aterosclerótica

está correlacionado con la inflamación





- ◆ Estable: capa fibrosa gruesa, con un número grande de células *smooth muscle* y pequeño de T linfocitos y macrófagos.
- ◆ Inestable: capa fibrosa delgada, con un número grande de células inflamatorias y pequeño de *smooth muscle*.

*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; **23**:1333

**El objetivo de nuestra investigación es colocar nanopartículas en la placa aterosclerótica para estudiar su evolución e intentar predecir su ruptura.**

# Qué origina la ruptura de la placa aterosclerótica?

Las razones para el adelgazamiento y ruptura de la capa fibrosa son desconocidas.

## Hipótesis

- ◆ Pérdida de células *smooth muscle*, pensadas a ser las principales productoras del colágeno que estabiliza la capa.
- ◆ Desbalance entre la producción colágeno estabilizador de la placa de un lado y la acción corrosiva de las enzimas en el otro.

# Partículas en el Cuerpo Humano

- ◆ Distribución de partículas : hígado, bazo y corazón.
- ◆ Vida media : depende del tamaño de la partícula
- ◆ Efectos colaterales : enfermedades relacionadas con el exceso de hierro.

**Riesgo / beneficio**



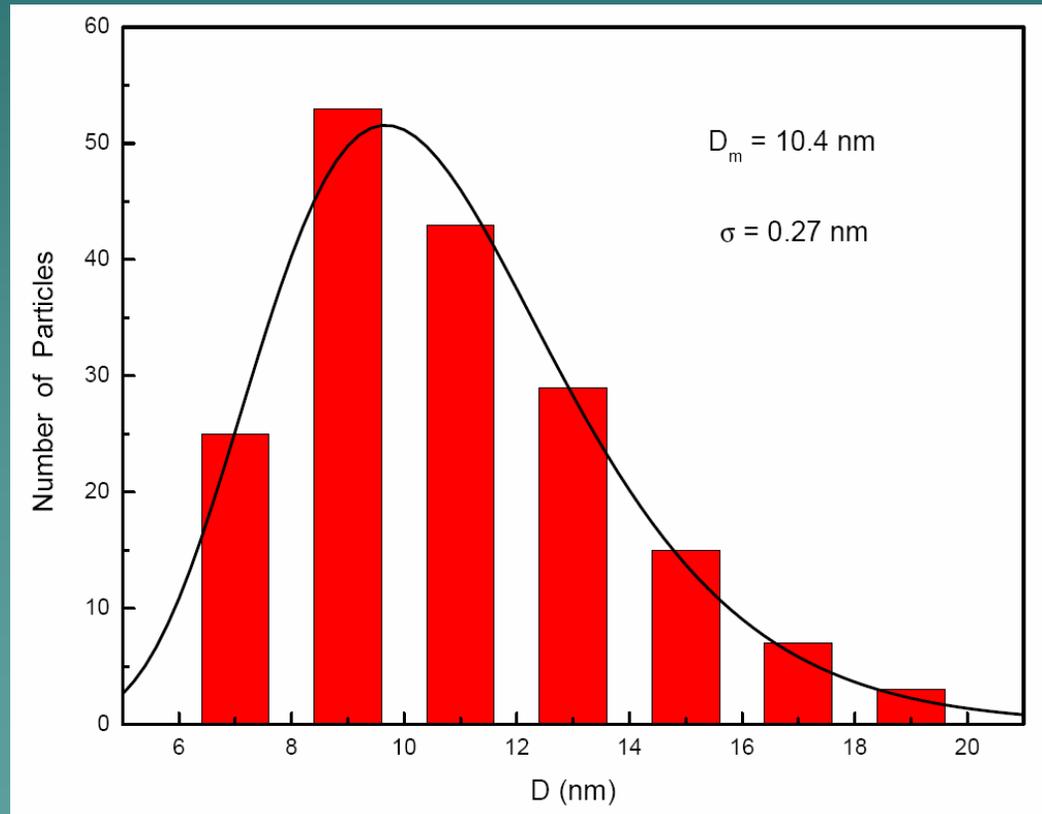
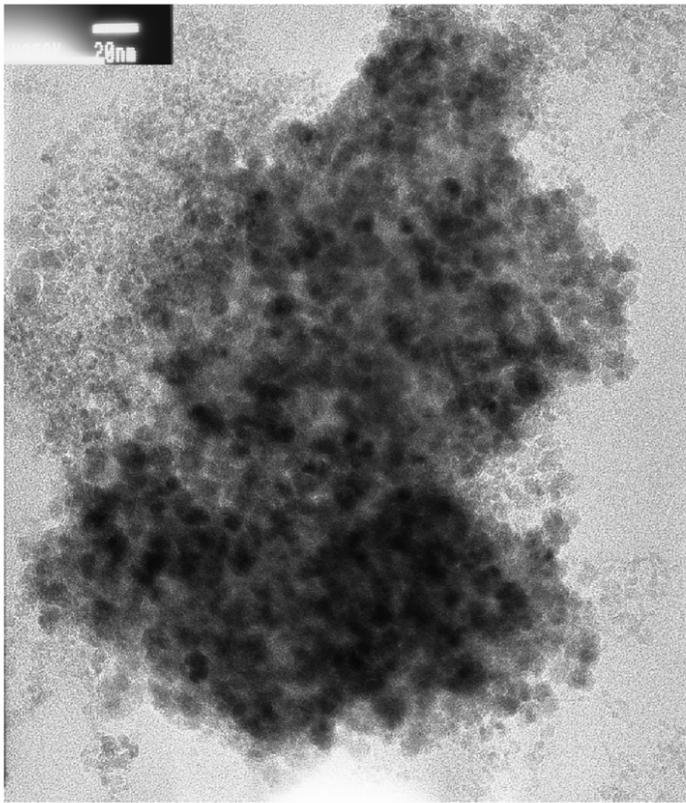
# Agenda

- ◆ Nanopartículas
  - ◆ Magnetismo
  - ◆ Aplicaciones biomédicas
  - ◆ Caracterización : Magnética, Microscopia
  - ◆ Magnetización en células
  - ◆ Conclusiones
- 

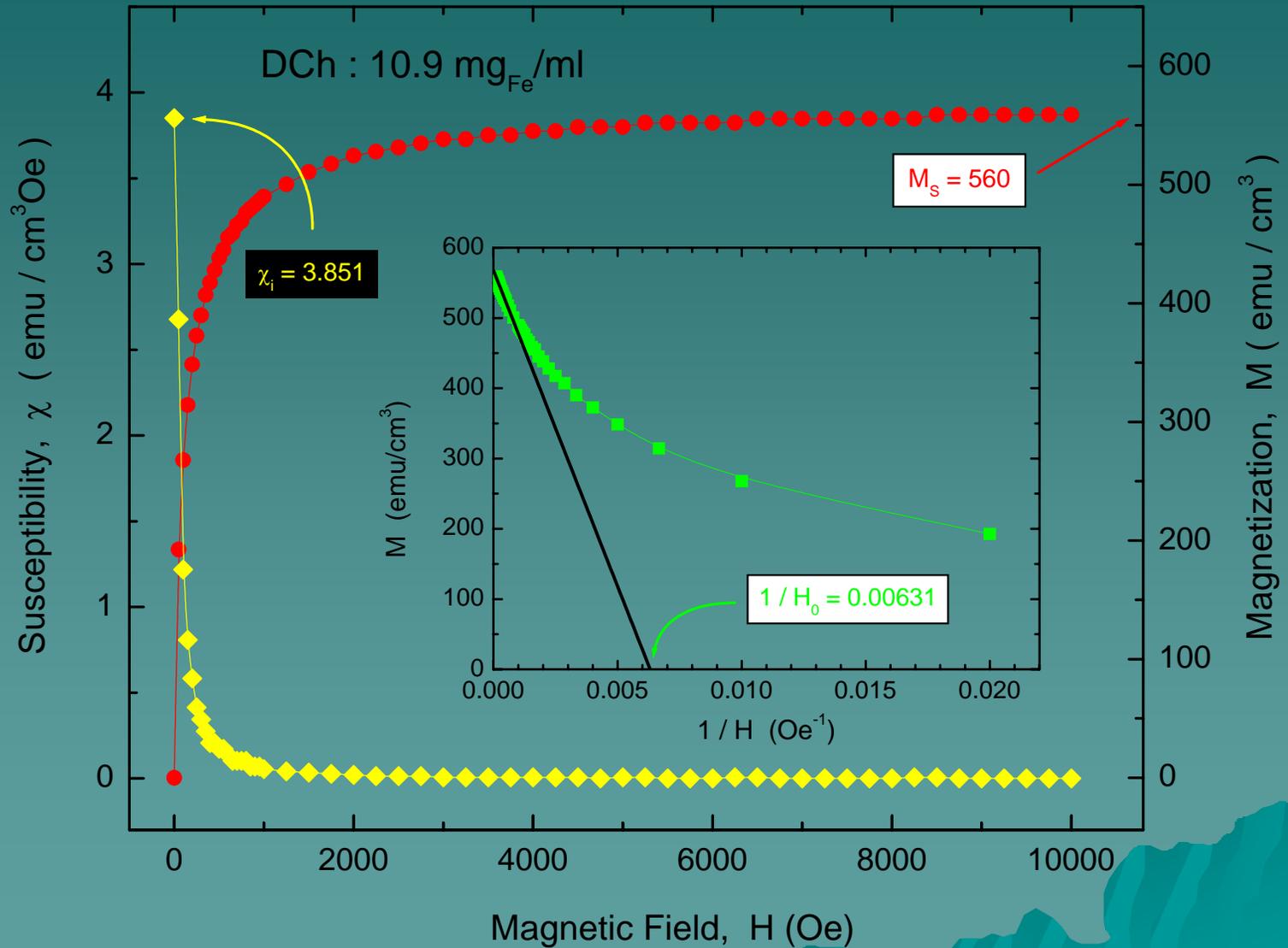
# Caracterización de Nanopartículas

## Microscopia Electrónica

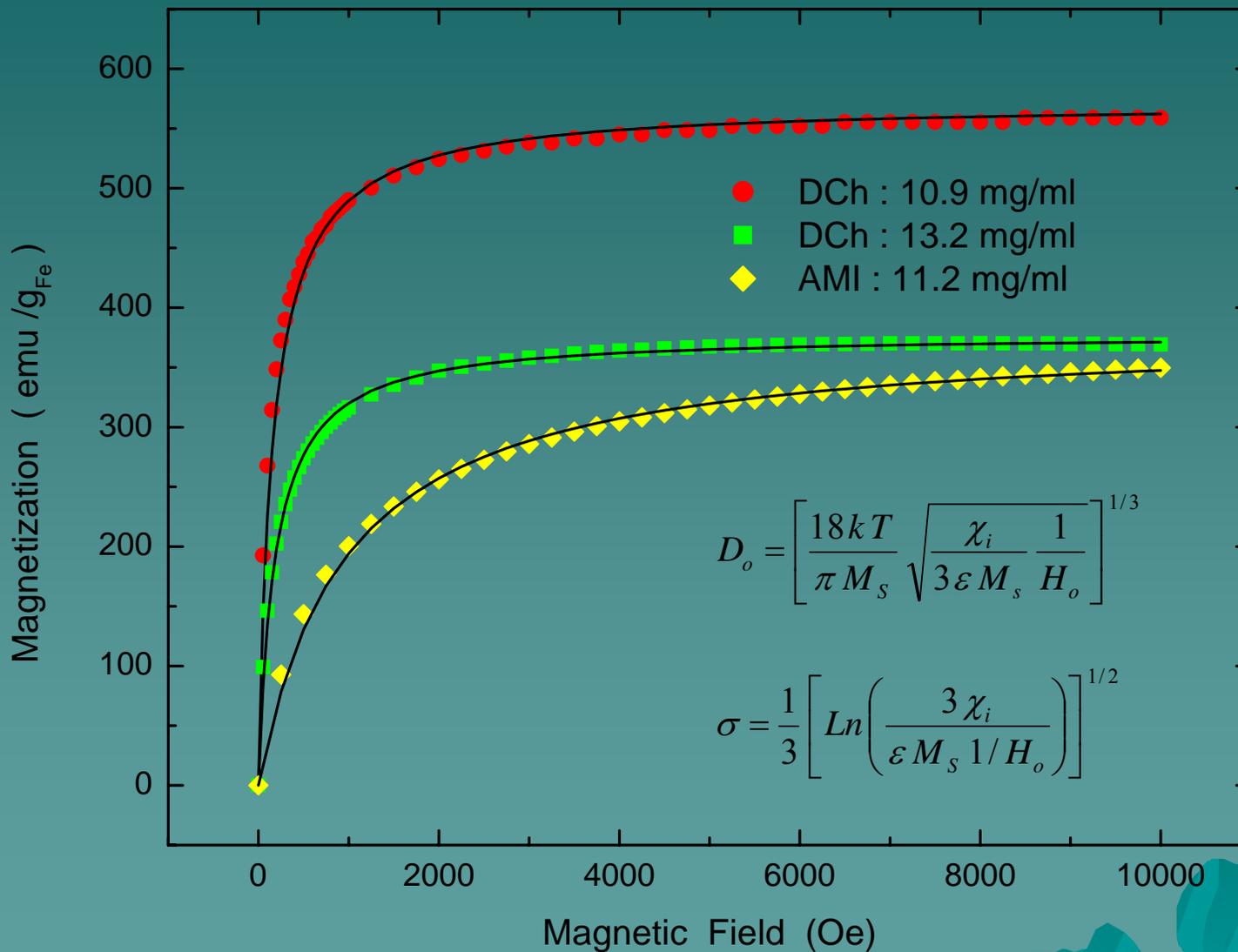
AMI - 25



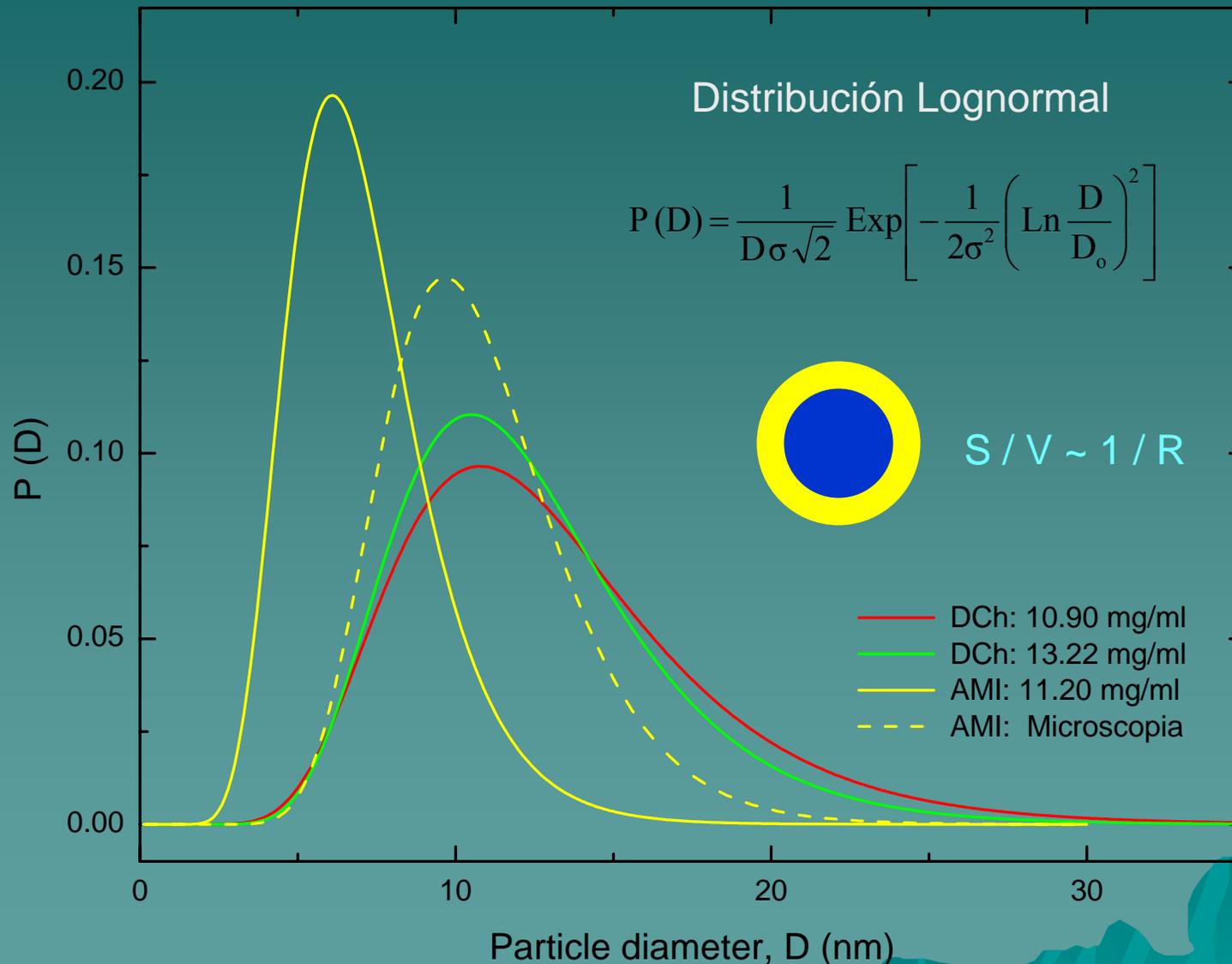
# Magnetización



# Magnetización Fit



# Distribución de tamaños de partículas

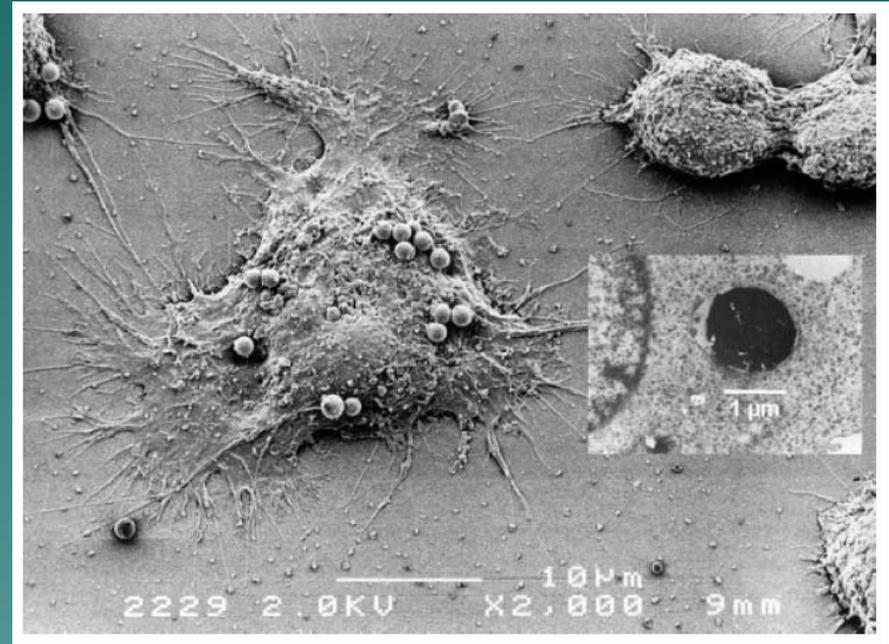


# Agenda

- ◆ Nanopartículas
  - ◆ Magnetismo
  - ◆ Aplicaciones biomédicas
  - ◆ Caracterización : Magnética, Microscopia
  - ◆ Magnetización en Células
  - ◆ Conclusiones
- 

# Proceso Inflamatorio

- ◆ Estudiar la fagocitosis de partículas de óxido de hierro por macrófagos (glóbulos blancos), células del sistema inmunológico íntimamente ligadas al desarrollo y progresión de enfermedades inflamatorias.
- ◆ El conocimiento del curso temporal, distribución espacial y magnitud de la respuesta inflamatoria es crítico para entender el proceso.



# Conclusiones

- ◆ La caracterización magnética es un método adecuado para determinar la distribución de tamaños, importante en muchas aplicaciones.
- ◆ Las nanopartículas ofrecen una amplia gama de aplicaciones en biomedicina.
- ◆ Específicamente, las nanopartículas pueden proporcionar importantes indicaciones acerca de la actividad inflamatoria de la placa.
- ◆ La fagocitosis de nanopartículas por células del sistema inmunológico tiene un comportamiento no lineal.

Todos los imperios del futuro van a ser **imperios del conocimiento**, y solamente serán exitosos los pueblos que entiendan cómo **generar conocimientos** y cómo **protegerlos**; cómo buscar a los jóvenes que tengan la capacidad para hacerlo y asegurarse que se queden en el país. Los otros países se quedarán con litorales hermosos, con iglesias, minas, con una historia fantástica; pero probablemente no se queden ni con las mismas banderas, ni con las mismas fronteras, ni mucho menos con un **éxito económico**.

*Albert Einstein*