



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

IV. IKERGAZTE NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2021eko ekainaren 9, 10 eta 11a
Gasteiz, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

Fe₃O₄-zko Nanopartikulak: Kantzerraren Aurkako Hipertermia Magnetikoa

*Ander Barón, Daniela Iglesias,
Irati Rodrigo, Idoia Castellanos
eta Maite Insausti*

67-72 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.iv.05.08>



Fe₃O₄-zko Nanopartikulak: Kantzerraren Aurkako Hipertermia Magnetikoa

Ander Barón¹, Daniela Iglesias¹, Irati Rodrigo², Idoia Castellanos², Maite Insausti¹

¹*Kimika ez-organiko saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, UPV/EHU, Sarriena auzoa, s/n, 48940, Leioa, Espainia,* ²*Elektrizitate eta Elektronika saila, Zientzia eta Teknologia Fakultatea, UPV/EHU, Sarriena auzoa, s/n, 48940, Leioa, Espainia.*
ander.baron@ehu.eus

Laburpena

Lan honetan, magnetitazko nanopartikula magnetikoak eskuratzeko metodoa optimizatu da, eta eskuratutako nanopartikulak hipertermia magnetiko bidezko kantzerraren terapia aurrera eramateko ikertu dira. Horretarako, hauen funtzionalizazioa burutu da, aldez aurretik sintetizatutako polimero bat erabiliz, eta bere beroketa ahalmena aztertu da, eremu alternoko magnetometria baliatuz.

Hitz gakoak: kantzerra, terapia, hipertermia, magnetiko, nanopartikula, magnetita.

Abstract

In this work, we have carried out the optimization of a method for obtaining magnetic nanoparticles of magnetite, which have been studied as inductors of magnetic hyperthermia against cancer. For this, a functionalization has been carried out, using a previously synthesized polymer and the heating capacity has been studied by means of alternating field magnetometry.

Keywords: cancer, therapy, hyperthermia, magnetic, nanoparticle, magnetite.

1. Sarrera eta Motibazioa

Egun, zientzia eta teknologiaren inguruan bogan dagoen alderdietako bat nanoteknologia da, zeina tamaina nanometrikoko osagaiak dituzten material eta gailuen ikerkuntzan eta manufakturan datzan, eskala hauetan agertzen diren propietate eta fenomenoak ustiatzeko asmoz (Sanjay eta Pandey, 2017). Honi esker, nanomedikuntza agertu da. Medikuntzaren arlo honetan, gizakion osasuna bermatzeko erreminta bezala nanoteknologia erabiltzea proposatzen da, bai diagnosian, baita terapian ere. Honela, gaixotasunen detekzio azkarragoa, aldez aurreko eta pertsonalizatutako tratamendu eta jarraipena egiteko metodoak garatzen ari dira (Gatteschi et al., 2012). Medikuntzan erabiltzen diren material nanometrikoko garrantzitsuen artean, nanopartikula magnetikoak (MNP) aurkitzen dira (Dixit et al., 2012). Bere tamainaren ondorioz, propietate kimiko zein fisiko bereziak erakusten dituzte eta erabilgarritasun zabala dutela frogatu da (Maity et al., 2012). Nanomedikuntzaren arloan, eta terapia onkologikoetan hain zuzen, hipertermia magnetikoa garatu da. Minbiziaren testuinguruan *hipertermia magnetiko* terminoak zelula tumoralak beroaren bidez akabatzeari egiten dio erreferentzia. Beroaren ondorioz, 41-46°C tartean, zelulen proteinen desnaturalizazioa eta ADN-aren aglutinazioa ematen dira, apoptosia gertarazten duena (Keywan et al., 2021). Beraz, minbizia sendatzeko izugarriko abantaila suposatuko luke metodo honek, beste batzuekiko. Hipertermia magnetikoa lortzeko, MNPa erabiltzen dira, eremu magnetiko alterno (AC) bat baliatuz. Izan ere, frekuentzia nahikoa duen kanpo AC eremu baten barruan murgiltzen den edozein material magnetikok beroa sortzeko ahalmena du. MNPen kasuan, prozesu hau baimentzen duten mekanismo fisikoak partikularen momentu magnetikoaren barne errotazioa (*Neel erlaxazioa*) eta partikula beraren errotazioa eremuaren ardatzarekiko (*erlaxazio Browniarra*) dira. Bi mekanismoen beroa sortzeko ahalmena neurtzeko modurik erabiliena absortzio-indize espezifikoa (SAR) da. SARA neurketa kalorifikoa zein magnetikoen bidez lortu daiteke. Neurketa magnetikoen kasuan, laginaren *imanazioa vs AC eremuarekiko* irudikatuz, histeresiziklo bat lortuko da, zeinaren azalera nanopartikula magnetikoen SAR-arekin zuzenki proportzionala den eta hurrengo formula (1) erabiliz kalkulatu daiteke (Lahiri et al., 2017).

$$SAR = \frac{-f}{c} \mu_o \oint M(t) dH(1)$$

non f eremu-magnetiko alternoaren maiztasuna (Hz), c NP koloidearen kontzentrazioa (masa/bolumena) eta μ_o hutsaren iragazkortasun magnetikoa ($4\pi \cdot 10^{-7}$ T mA⁻¹) diren (Harabech et al., 2017).

2. Arloko Egoera

Egun, hipertermia magnetikoa beste ohiko terapiekin batera erabiltzen da, berez ez baita gai tumoreak akabatzeke, erabiltzen diren materialak ez baitute bero nahikorik sortzen (Maldonado-Camargo et al., 2016). Hipertermiaren eginkizuna bete dezaketen materialetako bat burdina oxidozko nanopartikulak (IONP) dira, hauen artean magnetitazko nanopartikulak gailentzen direlarik (Paliwadana-Arachchige et al., 2017). Magnetita (Fe_3O_4) naturan agertzen den mineral magnetikoa da. Burdina bi oxidazio egoera desberdinetan aurkezten ditu eta bere egitura alderantzizko espina da. Bere formula $\text{Y}\{\text{XY}\}\text{O}_4$ moduan adierazten da, non $\text{X}=\text{Fe}^{2+}$ eta $\text{Y}=\text{Fe}^{3+}$ dira eta kortxeteek hutsune oktaedrikoak adierazten dituzten. Egitura-kristalinoan geruza oktaedriko eta tetraedriko/oktaedrikoak txandakatzen dira, materialaren izaera ferrimagnetikoaren erantzule izanik (Cornell and Schwertmann, 2003).

Magnetismoa ez ezik, IONPak oso aproposak dira medikuntzan erabiltzeko, bere biobateragarritasun altua dela medio; behin gorputzean, NPen burdin ioiak organismora erraz gehitu daitezke, endozitosi prozesuen bidez, eta beraz, ez dira bat ere toxikoak. Abantaila handia dirudien arren, IONPak giza gorputzean egon daitezkeen denbora asko murrizten du honek, hipertermia burutzeko zailtasun nagusia izanik. Irtenbide bezala, NPen gainazalari biobateragarriak diren molekulak lotzen dira (funtzionalizazioa) (Rai and Kon, 2015; Stark, 2011). Molekula hauek polietilenglikola (PEG) bezalako polimero hidrofiliako eta ez-ionikoak izan ohi dira. Horrela, IONPak gorputzean dirauten denbora, egonkortasun-koloidala eta EPR (*enhanced permeability and retention*) efektu bidezko pilaketa ehun tumoralean hobetzen dituzte (Sangnier et al., 2019). Hala ere, oraindik ez dago argi MNPen eraginkortasunaren murrizketa fagozitosiaren ondorio den bakarrik. Zenbait ikerketaren arabera, ingurune fisiologikoan NPei beren arteko elkarrekintza magnetikoengatik eta ingurunearekin ematen diren elkarrekintza ionikoengatik jasaten duten agregazioaren ondorioz murrizten dute bere erabilgarritasuna (Mejias et al., 2019). Honi begira, zenbait autorek MNPak euskarri mikroskopikoetan (mikrosferak, mikrodiskak, etab.) ezarri, arazo hauek saihesteko ahaleginak egiten ari dira. Hala ere, polimeroekin burututako NPen banakako funtzionalizazioa lortuz, nahikoa izan beharko litzateke edonolako elkarrekintza ekiditeko (Castellanos-Rubio et al., 2019). Bestalde, funtzionalizazioa burutzeko polimeroak eraldatuz, posible da NPei antigorputzak edota proteinak lotzea, hauek ehun edo sistema biologiko konkretuetara (zelula mota zehatz baten mintza, adibidez) bideratuz, antigorputz-antigeno elkarrekintza dela medio. Hau oso baliagarria izango litzateke kantzerraren aurkako terapietan, izan ere, tumore-zelulek bere gainazalean hainbat proteina mota gainadierazteko joera dute (Sánchez, 2013). Azkenik, polimeroen eraldaketari dagokionez, posible da hauei fluoreszentsia aurkezten duten molekulak (fluoroforoak) lotzea. Honela, MNPei hipertermia magnetikoan duten errendimendua kalkulatu ahalko zen, fluoreszentsiaren prozesu erradiatzaileek tenperaturarekiko menpekotasun handia baitute. Horrez gain, posible izango litzateke NP hauek zeregin konplexuagotan erabiltzea, hala nola, fluoreszentsia bidezko irudi medikoak sortzeko edo tenperatura lokalaren adierazle moduan. Horrela, MNPak gauza izango lirateke bai kantzerraren diagnostikoa, bai bere tratamendua gauzatzeko, agente teragnostiko bihurtuz. Gainera, NPen azalera-espeziko handia dela eta, fluoroforo kontzentrazio lokal handiak lortuko liratezke eta, MNPen momentu-magnetiko iraunkorraren ondorioz, fluoreszentsia kontrolatzeko prozesuak (*quenching*) burutu ahal izango ziren, seinale optikoaren kontrola bermatuz (Chen et al., 2019).

3. Ikerketaren Helburuak

Lan honetan hipertermia magnetikoan erabiltzeko magnetitazko MNPak sintetizatu dira. Horretarako, konposatu metal-organikoen deskonposizio termikoa erabili da. Sintesi mota honek NPen morfologiaren eta tamaina banaketaren gaineko kontrol handia ematen baitu. Prozesuaren muina nahiko sinplea da: irakite-tenperatura altuko disolbatzaileetan NPen aurrekaria termikoki deskonposatzen da, surfaktanteen presentzian, zeinek NPen hazkundera kontrolatu ahal duten. Zehazki, magnetitazko NPak eskuratzeko, burdina oleatoaren ($\text{Fe}(\text{oleato})_3$) deskonposaketa burutu da. Bestetik, hipertermia magnetikoan erabili ahal izateko, NPen funtzionalizazioa burutu da anhidrido polimaleiko-alt-1-oktadezeno-polietilenglikol (PMAO-PEG) kopolimeroa erabiliz. Prozesu osoan zehar, erabilitako metodologia ahalik eta gehien optimizatu da, errepikortasuna helburu nagusia izanik. Lortutako MNPak X-izpien difrakzioa (XRD) erabiliz identifikatu dira Fe_3O_4 moduan (*Fd-3m*, $a=8,39\text{\AA}$) eta *Scherrer* ekuazioa erabiliz, tamaina kristalinoa kalkulatu

da. Transmisio elektronikozko espektroskopiaren (TEM) bidez, laginen tamaina banaketa eta itxura aztertu dira. Lagin dardakariko magnetometriarekin (VSM), NPen saturazio-imanazioa (Ms) lortu da. Termograbitmetría (TG) erabiliz, NPen sintesitik eratorritako eta bere gainazalari lotutako materia organikoa kalkulatu da, nanopartikulen propietate magnetikoak materia ez-organikora doitzearren.

4. Ikerketaren muina

4.1. Fe₃O₄ NPen sintesia

Lehenik, Fe(oleato)₃ aurrekari metal-organikoa sintetizatu da. 40 mmol FeCl₃·6H₂O eta 120 mmol sodio oleato (C₁₈H₃₃O₂Na), 140 mL hexano, 80 mL EtOH eta 60 mL ur destilatutan disolbatzen dira. Nahastea mekanikoki irabiatzen da, erreakzio-ingurunea N₂ atmosferan mantentzen den bitartean. Sistema birfluxura eramaten da, 5°C/min-ko berotuz, 60°C arte, non birfluxua ordu batez mantentzen den. Bukatzean, hozten utzi eta faseak banatzen dira. Fase organikoa ur destilatuarekin garbitzen da hiru aldiz (3x100 mL) eta disolbatzailea berotan lurruntzen da. Lortutako likido likatsua 110°C-tan 21 orduz mantentzen da, ur guztia lurruntzeko.

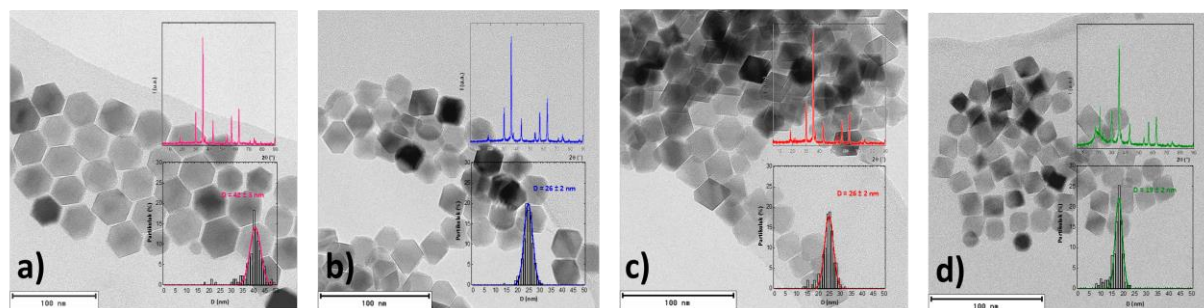
Nanopartikulen sintesia burutzeko, 5 mmol Fe(oleato)₃, oktadezeno, bentzil eter eta 10 mmol azido oleikotan disolbatzen da. Erreakzio nahastea N₂ atmosferan mantentzen da eta mekanikoki irabiatzen den bitartean, 10°C/min-ko berotzen da, 110°C lortu arte, non tenperatura 30 minutuz mantentzen den. Ondoren, 10°C/min-ko berotuz, tenperatura 190°C-ra eramaten da, non beroketa 3°C/min-ra jaitsi eta birfluxura eramaten da, 315-320 °C-an. Birfluxua ordu betez mantentzen da. Amaitzeko, nahastea hozten utzi eta 5 mL THF eta 10 mL EtOH-rekin biltzen da. Lortutako nahastea 50 minutuz zentrifugatzen da, 6°C-tan eta 22000 RPM erabiliz hiru aldiz (Hufschimid et al., 2015)). Azken garbiketaren ostean, nanopartikulak 15 mL CHCl₃-tan sakabanatzen dira.

Guztira, lau saiakuntza eraman dira aurrera, eta bakoitzean birfluxu denbora eta disolbatzaile kantitateak aldatu dira, honen efektua aztertzearen. Lortutako emaitzak 1. taulan eta 1. irudian ikusi daitezke. Emaitzetan ikusten denez, gero eta erreakzio nahaste bolumena txikiagoa izan, birfluxu tenperatura altuagoa da eta NP tamaina handiagoa lortzen da. Sintesi baldintzak aldatuz frogatu egin da NP desberdinak lortzen direla. Antzeko baldintzetan egindako sintesiek (M2 eta M3), antzeko NPak sortzen dituzte, beraz metodoa errepikakorra da. TEM irudietan ikusten denez, lortutako NPak morfologia kuboktaedrikoa (M1) edo oktaedrikoa (M2, M3 eta M4) aurkezten dute. TEM irudietatik, NPen difraktogramekin batera, laginak monokristalak direla ondorioztatu daiteke. Bestetik, lortutako Ms balioak (1. Taula) magnetita makroskopikoarena, 92 emu/g (Smit and Wijn, 1959) baino baxuagoak dira, M2 laginean izan ezik. Hau baieztatzeko *Mössbauer* espektroskopia bezalako teknika aurreratua erabili beharko lirateke.

1. Taula. Fe₃O₄ NP sintesien oktadezeno eta bentzil eter bolumena, birfluxu tenperatura, XRD eta Scherrer ekuazioa erabiliz kalkulaturako NP tamaina, TEM irudietatik lortutako tamaina, NPen gainazalari lotutako materia organikoa eta saturazio imanazioa (Ms).

Lagina	Oktadezeno (mL)	Bentzil eter (mL)	T birfluxu (°C)	D _{XRD} (nm)	D _{TEM} (nm)	M.O. (%)	Ms (emu/g _{Fe₃O₄})
M1	8	4	327	41 ± 2	41 ± 2	62	88 ± 2
M2	10	5	317	24 ± 2	25 ± 2	35	97 ± 1
M3	11	5.5	314	22 ± 2	24 ± 2	34	87 ± 2
M4	12	6	310	17 ± 1	18 ± 2	33	80 ± 4

1. Irudia. Fe₃O₄ laginen TEM irudia, tamaina banaketa (histograma) eta difraktograma. a) M1. b) M2. C) M3. d) M4.



4.2. MNPen funtzionalizazioa

Aipatu den moduan, MNPen erabilgarritasuna hipertermia magnetikoan frogatzeko, M2 eta M4 laginak funtzionalizatu dira PMAO-PEG kopolimeroa erabiliz. Hasteko, kopolimeroaren sintesia burutu da. $2.84 \cdot 10^{-2}$ mmol anhidrido polimaleiko-alt-1-oktadezeno (PMAO) 100 μL CHCl_3 -tan disolbatzen dira. Bestalde, $2.13 \cdot 10^{-2}$ mmol PEG-NH₂ 250 μL CHCl_3 -tan disolbatzen dira. PMAO disoluzioa PEG disoluzioaren gainean gehitzen da pixkanaka. Nahastea 24 orduz irabiatzen da magnetikoki eta 2 mL-tara eramaten da. Funtzionalizazioa burutzeko, mikrozentrifugaziorako hodi batean MNPen azaleraren nm² bakoitzeko 50 PMAO monomero egoteko kopolimero disoluzio nahikoa jartzen da. Disoluzioari MNP koloidearen 2.5 μL -tantak gehitzen zaizkio, 1 mg MNP gehitu arte (50 μL), adizio bakoitzaren hostean nahastea sakabanatzen delarik. Nahastea 30 minutu uzten da ultrasoinutan eta disolbatzailea hutsean lurruntzen da, 40°C-ko tenperaturan. Hauspeakina 4 mL CHCl_3 -tan sakabanatu eta berriro ere disolbatzailea hutsean lurruntzen da. Ondoren, hauspeakina 1 mL SBBS (*sodium borate buffer*, pH=9.45) eta 1 mL H₂O-tan sakabanatu eta nahastea zentrifugatu egiten da (30 minutu, 14000 RPM). Azkenik, MNPa 2 mL H₂O-tan sakabanatzen dira, 0.5 mg/mL-ko MNP kontzentrazioa eskuratuz (Castellanos-Rubio et al., 2020).

Bi laginek tamaina desberdina dutenez, M2 lagina funtzionalizatzeko, 10 kDa-eko PEGa erabili da, M4 laginaren kasuan 5 kDa-eko PEGa erabili den bitartean. Izan ere, NPak handiagoak direnean, luzera handiagoko polimeroak behar dituzte suspentsioan egonkorak izateko (Saville et al., 2013). Funtzionalizatutako laginen tamaina hidrodinamikoa (D_H) *dynamic light scattering* (DLS) teknikaren bidez lortu da (2. Taula). Lehenik eta behin, *M2-PEG-L1* eta *M4-PEG-L1* laginak prestatu ziren. Aurreko lanetan ikusitakoaren arabera, bi lagin hauen D_H -a handiegia dela ondorioztatu da (Barón, 2020). Honen arrazoia NPei lotutako gehiegizko materia organikoan dago. Izan ere, polimeroa materia organiko honi atxikitzen zaio, eta gehigizkoa bada, NP multzoak sortu daitzeke. Beraz, laginak optimizatzearen, CHCl_3 -tan zeuden MNPa berriro ere 3 aldiz garbitu ziren, jadanik aipatutako prozedura erabiliz, eta funtzionalizazioa errepikatu zen, *M2-PEG-L3* eta *M4-PEG-L3* laginak ekoiztuz. Hobekuntza nabaria da, behatu 2. taula. Ikusten denez, nahiz eta NPen tamaina desberdina izan, bi NP laginen prestaketan D_H -a oso antzekoa da. Baliteke M4, bere tamaina txikiagoa izanda, funtzionalizazioa burutzean estalpen kolektiboak ematea, NP klusterrak sortuz. Ondorioz, lagin horrek elkarrekintza dipolar gehiago izango ditu M2-ren prestaketak baino. Beraz, azken honen hipertermiarako errendimendua baxuagoa izan beharko litzateke.

2. Taula. M2 eta M4 laginen materia organiko kantitatea, TEM tamaina eta D_H .

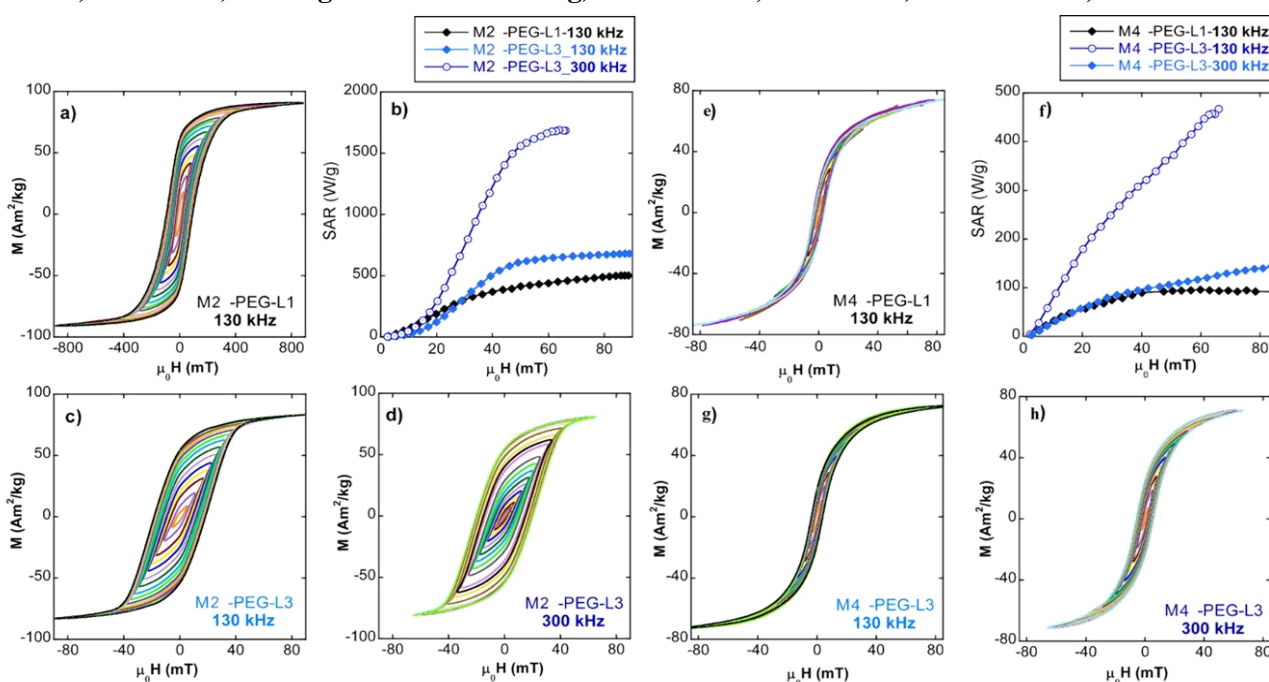
Lagina	M.O. (% masa)	D_{TEM} (nm)	D_H (nm)
M2-PEG -L1	35	25 ± 2	110 ± 20
M2-PEG -L3	12	25 ± 2	74 ± 1
M4-PEG-L1	33	18 ± 2	120 ± 19
M4-PEG -L3	8	18 ± 2	73 ± 3

4.3. Hipertermia Magnetikoa

AC magnetometria erabiliz, funtzionalizatutako laginen histeresi-zikloa eta SARa neurtu da. Horretarako, 100 mg/mL-ra kontzentratutako NP ur koloide 50 μ L eta 50 μ L PBS (*phosphate buffered saline*, pH=7.45) nahastu dira. Neurketak 90 mT-ko eremua erabiliz burutu dira eta maiztasun bi frogatu dira, bata baxua, 130 kHz eta bestea altua, 300 kHz, biak erabilpen medikoetarako aproposak (Rodrigo et al., 2020). Emaitzak 2. irudian ikusi daitezke.

M2 eta M4 laginen datuak erkatzerakoan, ikusten da M2 laginen histeresi-zikloak askoz zabalagoak direla, aurretik azaldu den moduan, M4 laginek elkarrekintza dipolar gehiago jasango dituztelako eta Ms baxuagoa aurkezten dutelako. M2 laginei erreparaturaz, ikusten da nola funtzionalizazioa egiterakoan materia organiko gutxiago zuten laginek histeresi-ziklo zabalagoak ematen dituztela, SAR kurbetan islatzen dena. Izan ere, optimizatutako M2 laginek SAR balio altuagoak erakusten dituzte. Saturazioa 50 mT inguruan lortzen da eta 300 kHz-eko maiztasunarekin SAR balio oso ona lortzen da, 1700 W/g.

2. Irudia. M2 eta M4 laginen histeresi zikloak AC eremuan eta SAR kurbak. a) M2-PEG-L1, 130 kHz. b) M2 laginen SAR kurbak. c) M2-PEG-L3, 130 kHz. d) M2-PEG-L3, 300 kHz. e) M4-PEG-L1, 130 kHz. f) M4 laginen SAR kurbak. g) M4-PEG-L3, 130 kHz. h) M4-PEG-L3, 300 kHz.



5. Ondorioak

Fe(oleato)₃ aurrekari metal-organikoa ekoiztu eta honen deskonposaketa termikoaren bidez, nahierako Fe₃O₄ NPak sintetizatu daitezkeela frogatu da. Bestetik, funtzionalizazioa optimizatu da. PMAO-PEG kopolimeroa erabiliz, ingurune fisiologikoan egonkorak diren MNPak lortu dira. Azkenik, frogatu egin da lortutako NP-polimero prestaketak hipertermia magnetikoa gauzatzeko gai direla. Sekulako emaitzak lortu dira eta esan daiteke, lortutako sistemak kantzerraren aurkako terapietan erabiltzeko bidean daudela.

6. Etorkizuna

Azalduetako prozedurari dagokionez, bai burdina oleatoa, bai NPak ekoizteko eta hauek funtzionalizatzeko metodologia finkatu egin da. Burdina oleatoaren egitura eta konposizioa ez da guztiz errepikakorra, infragorri (IR) espektroskopiaren bidez egindako azterketak lagungarriak izango lirateke. Honek sintesiaren kontrola handiagotuko luke. Bestalde, M2 lagina apartekoa da, lagin honen erreplika gehiago egin beharko liratezke, metodoaren errepikakortasun

totala frogatzeko eta bestetik, lagin honen ioien estekiometria eta disposizioa egituran zehar aztertzeke. Horretaz gain, Fe_3O_4 NPen ezaugarriak bere sarean bestelako metalak gehituz aldatu daitezke. Adibidez, Zn-ak Ms-a handitu dezake, beraz dopatutako magnetita ekoiztea abantailak ekarri ditzake. Funtzionalizazioari dagokionez, lehenago aipatu den bezala, posible da erabilitako polimeroak alde zurretik eraldatzea, fluoreszentzia emititzen duten NPak lortzeko edota hauek ehun edo zelula konkretuetara bideratzeko, antigorputzak edo proteinak baliatuz. Beraz, bi eraldaketa hauek gauzatzeko molekulak eta kimika organikoa jadanik aztertzen ari dira.

7. Erreferentziak

- Barón, A. (2020), *Preparación de Nanoplateformas Multifuncionales Basadas en Nanopartículas de Fe_3O_4 para su Aplicación como Agentes Teranósticos*, UPV-EHU, Leioa.
- Castellanos-Rubio, I. et al. (2019), *Nanoscale*, 11, 16635–16649.
- Castellanos-Rubio, I. et al. (2020), *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 12, 27917-27929.
- Chen, W. et al. (2019), *Am. Chem. Soc.*, 141, 12475.
- Cornell, R. M. eta Schwertmann, U. (2003), *The Iron Oxides*, 2. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co, Weinheim.
- Dixit, G. et al. (2012), *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 324, 479.
- Gatteschi, D. et al. (2012), *Angewandte Chemie*, 51, 4792.
- Harabech, M. et al. (2017), *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 426, 206–210.
- Hufschimid, R. et al. (2015), *Nanoscale*, 7, 11142.
- Keywan, M. et al. (2021), *Life Sciences*, 269, 119020.
- Lahiri, B. B. et al. (2017), *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 441, 310–327.
- Maity, D. et al. (2012), *Chemical Communications*, 48, 11398.
- Maldonado-Camargo, L. et al. (2016) *Mag. Mag. Mat.*, 412, 223–233.
- Mejias, R. et al. (2019), *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 11, 1, 340–355.
- Menéndez-Miranda, M. et al. (2016), *Analyst.*, 141, 1266-1272.
- Paliwadana-Arachchige, M. et al. (2017), *Gd-Doped Superparamagnetic Magnetite Nanoparticles for Potential Cancer Theranostics*, Intech.
- Rai, M. eta Kon, K. (2015), *Nanotechnology in Diagnosis, Treatment and Prophylaxis of Infectious Diseases*, Elsevier.
- Rodrigo, I. Et al. (2020), *International Journal of Hyperthermia*, 37. 976-991.
- Sánchez, C. (2013), *Rev. Med. Clin. Condes.*, 24, 4, 553-562.
- Sangnier, A. P. et al. (2019), *Nanoscale*, 11, 16488–16498.
- Sanjay, S.S. and Pandey, A.C. (2017), *Adv. Struct. Mat.*, 62, 47- 63.
- Saville, S. L. et al. (2013), *Nanoscale*, 5, 2152.
- Smit J. eta Wijn H. P. J. (1959), *Ferrites. Physical properties of ferrimagnetic oxides in relation to their technical applications*, Willey: New York.
- Stark, W. J. (2011), *Angew. Chemie*, 50, 1242 – 1258.

8. Eskerrak eta Aipamenak

Aurkeztutako ikerketa master amaierako lan batetik eratorria da (Barón, 2020), Leioako Zientzia eta Teknologia Fakultateko (FCT-ZTF) eta Kantabriako Unibertsitatearen (UC) arteko Material Berrien Masterraren barruan burututakoa.

Egindako neurketa magnetikoak Leioako Zientzia eta Teknologia Fakultateko (FCT-ZTF) analisi zerbitzu orokorrean (SGIker) burutu dira, Iñaki Orue-ren laguntzarekin.

Lan hau Eusko Jaurlaritza-ren eta Zientzia eta Berrikuntza Ministerioaren hurrenez hurreneko GU_IT1226-19, Elkartek 20/06 eta PID2019-106845RB-100 proiektuen pean finantzatu da.