



IKER
GAZTE
NAZIOARTEKO
IKERKETA EUSKARAZ

VI. IKERGAZTE

NAZIOARTEKO IKERKETA EUSKARAZ

2025eko maiatzaren 28, 29 eta 30a
Bilbo, Euskal Herria

ANTOLATZAILEA:
Udako Euskal Unibertsitatea (UEU)



Aitortu-PartekatuBerdin 4.0

ZIENTZIAK ETA NATURA ZIENTZIAK

**Burdinazko nanoimanak:
konfigurazio magnetikoa eta
biomedikuntza-aplikazioetarako
potentziala**

*Izaro Solozabal Azcarate,
Raquel Zurbano,
Maria Dolores Boyano,
Beatriz Arteta, Aitor Benedicto,
Carolina Redondo eta
Rafael Morales*

179-186 or.

<https://dx.doi.org/10.26876/ikergazte.vi.05.22>

ANTOLATZAILEA



BABESLEAK



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO



LAGUNTZAILEAK



Burdinazko nanoimanak: konfigurazio magnetikoa eta biomedikuntza-aplikazioetarako potentziala

Izaro Solozabal¹, Raquel Zurbano¹, M^a Dolores Boyano^{2,3}, Beatriz Arteta², Aitor Benedicto², Carolina Redondo¹, Rafael Morales^{4,5}

1. Kimika-fisikoa saila. EHU/UPV, Leioa, 48940. 2. Zelulen Biologia eta histologia saila EHU/UPV, Leioa, 48940. 3. Biocruces Health Research Institute, Barakaldo 48903. 4. Kimika-fisikoa saila eta BCMaterials, EHU/UPV, Leioa, 48940. 5. IKERBASQUE, Basque Foundation for Science, Bilbo, 48011.
izaro.solozabal@ehu.eus

Laburpena

Burdina magnetismoan oinarritutako aplikazio biomedikoentzako material interesgarria da, biobateragarritasuna eta magnetizazio handia direla eta. Lan honek Fe nanodiskoaren espinarene egitura ikertzen du, lodieraren eta diametroaren arabera. 20 nm eta 150 nm arteko lodierako nanodiskoak eta 200 nm eta 1000 nm arteko diametroko nanoimanak fabrikatu eta karakterizatu dira. Magnetometria-neurketek espineko bortize-konfigurazio bat eratze baldintza geometrikoak zehaztea ahalbidetu dute. Gainera, frekuentzia baxuko eremu magnetikoen pean Fe nanodiskoaren erantzun magnetikoa aztertu da ur-disoluzioetan. Azkenik, biomaterial hauen eraginkortasuna zelula endotelialen eta fibroblastoen hazkuntza bidimentsionaletan (2D) eta irla magnetikoak dituzten substratuetan egiaztatuko da.

Hitz gakoak: nanopartikula magnetikoak, bortize-konfigurazioa, biomedikuntza

Abstract

Fe is an interesting material for magnetic-based biomedical applications due to its biocompatibility and high magnetization. This work investigates the spin structure of Fe nanodisks as a function of thickness and diameter. Nanodisks were fabricated with thicknesses ranging from 20 to 150 nm and diameters from 200 to 1000 nm. Magnetometry measurements allowed us to determine the geometrical conditions for the formation of a spin-vortex configuration. Furthermore, the magnetic response of Fe nanodisks in water solutions was analyzed under low-frequency magnetic fields. Finally, the effectiveness of these biomaterials has been proven in two-dimensional (2D) cultures of fibroblasts, as well as in substrates with magnetic islands.

Keywords: magnetic nanoparticles, vortex-state, biomedicine

1. Sarrera eta motibazioa

Nanopartikula magnetikoek interes handia bereganatu dute azken urteotan aplikazio biomedikoetan erabiltzeko aparteko propietateak dituztelako (Li et al., 2016). Halaber, propietate fisiko eta kimikoei esker, haien erabilgarritasuna ohiko prozedura terapeutikoetan, zein diagnostiko klinikoetan eta ehun-ingeniarietan eragina duela frogatu da. Hori dela eta, nanomaterial hauekiko interesa handitu egin da, erraz manipula baitaitezke kanpoko eremu magnetiko baten bidez (Cardoso et al., 2018).

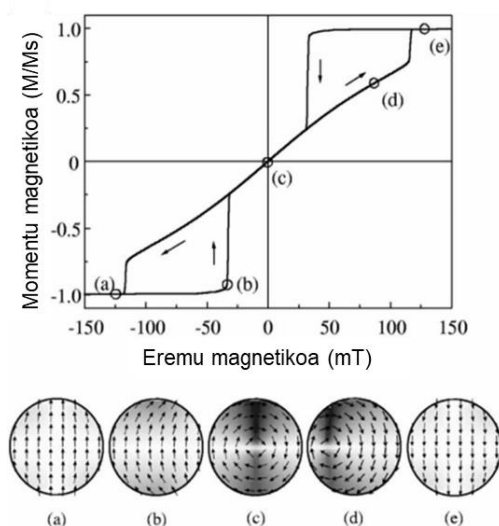
Gaur egun gehien erabiltzen diren nanopartikulak teknika kimikoen bidez sintetizatu dira, eta burdina oxidoz egindako nanopartikulak izan ohi dira. Partikula hauek superparamagnetikoak dira, hau da, eremu magnetiko baten eraginpean imanak bailitza funtzionatzen dute; baina eremu magnetikorik ezean, inerteak dira. Horrek interes handia piztu du biomedikuntzako hainbat aplikazioetan; izan ere, partikula hauek eremu magnetikorik ezean ez dutelako haien artean pilaketarik sortzen eta horrek toxikotasunik eta tronborik sortzea ekidin dezake. Hala ere, nanopartikula hauek momentu magnetiko baxuak dituzte, eta, beraz, eskala handiko eremu magnetikoak erabili behar dira kontrolatzeko. Haien tamaina handituz konpon liteke, baina konfigurazio magnetiko berezia galduko lukete (Liu et al., 2020).

Hori dela eta, lan honetan oraindik medikuntzan aztertu ez diren disko formako nanoegitura magnetikoak aztertuko dira. Disko-formako nanoiman hauek %95eko purutasuna dute burdinan.

Horren ondorioz, materialaren parametro intrintsekoa, imanazioa (momentu magnetikoa/bolumena) oxido-partikulena baino lau aldiz handiagoa da. Gainera, partikula superparamagnetikoek 15 nm-tik beherako neurria izan behar dute egoera magnetiko berezi horri eusteko; diskoek, berriz, mikrako tamainak har ditzakete, baita haien konfigurazio-magnetikoa mantendu ere.

Izan ere, lan honetan bortize-konfigurazioa (Irudia 1) duten nanoimanak aztertu nahi dira. Konfigurazio hau materialaren momentu magnetikoak patroiz zirkular batean antolatzen direnean lortzen da, espiral moduko bat sortuz. Antolaketa hau disko formako egituretan sortu ohi da (Bhattacharjee et al., 2025).

Irudia 1. Disko formako iman baten bortize-konfigurazio magnetikoa. (a) Diskoaren momentu magnetiko guztiak eremu magnetikoarekin lerrotatzen dira, (b) nanodiskoa nukleatzen hasten da eremu magnetikoa jaisten delako, (c) nanodiskoa inerte da eremu magnetikorik ez dagoenean, (d) bortize egoera desagertzen da eta (e) diskoaren momentu magnetiko guztiak eremu magnetikoarekin lerrotatzen dira



Orain arte, biomedikuntzako aplikazioetarako egitura aztertuenak Permalloy-z osatuak izan dira (Peixoto et al., 2020). Hala ere, Permalloy-k nikelaren % 80 dauka, eta horrek toxikotasuna handitzen du. Arazo horri aurre egiteko, burdinazko nanoegiturak aukera ezin hobea izan daitezke datozen urteotan biomedikuntzako ikerkuntzetarako. Izan ere, burdinak imanazio handiagoa du, eta erremanentziarik ere ez du, hau da, inerte da eremu magnetikorik ez dagoenean. Horrek urruneko manipulazioa errazten du eremu magnetiko baten bidez, eta aglomerazioa eragozten du.

Horrelako nanoimanekin, eremu magnetikoa aplikatuz ehunak sortzeko egungo erronketako bati aurre egitea da helburua: erantzun magnetiko handiagoa duten biomaterialak lortzea, zelulen manipulazioan eremu magnetikoen intentsitatea murrizteko, eta material-kantitatea minimizatzea, arrisku zitotoxikoak murrizteko.

2. Arloko egoera eta ikerketaren helburuak

Lan honen helburu nagusia oraindik medikuntzan aztertu ez diren disko formadun burdinazko bortize-konfigurazioa duten nanoimanak sortzea da. Horretarako, diametro eta lodiera desberdineko diskoen karakterizazio magnetiko bitartez aplikazio honetarako tamaina egokiena dutenak aukeratuko dira, eta eremu magnetikoen pean duten oszilazio mugimendua aztertu nahi da. Horrela, lortzen diren emaitzak ehun-ingeniaritzako aplikazioetan eraginkorrak izan daitezkeen edo ez frogatzeko.

Proiektu honetan garatutako biomaterialeekin gaur egun ehun-ingeniaritzan erabiltzen diren materialen muga teknikoak gainditu nahi ditugu. Zelulen mekano-transdukzio seinaleak areagotu nahi ditugu ehun funtzionalak garatzeko. Izan ere, seinale horiek estimulu mekanikoen bidez aktibatzen dira, eta hainbat jarduera biologikotan eragiten dute (Dobson, 2008). Hortaz, helburua zera da: eremu magnetikoen bidez, zelulen atxikitze-, ugaritze- eta bereizte-prozesuetan eraginkortasuna handitu nahi dugu.

Zelula endotelialak zein fibroblastoak ehun-ingeniaritzako ikerketetan erabiltzen diren zelula motak izan ohi dira. Izan ere, odol-hodiak osatzen dituzte, ehun-birsorketan funtsezkoa dena. Hauekin batera, fibroblastoak, ehun-konjuntiboko zelularik ohikoenak, ikerketa hauetan erabili ohi izan dira, hainbat egituraren euskarri direlako. Fibroblastoen funtzioa zelulaz kanpoko matrizearen sintesia eta hura mantentzea da, eta zuzenean lotuta dago ehunen orbaintze- eta sendatze-prozesuetan (Shimizu et al., 2022).

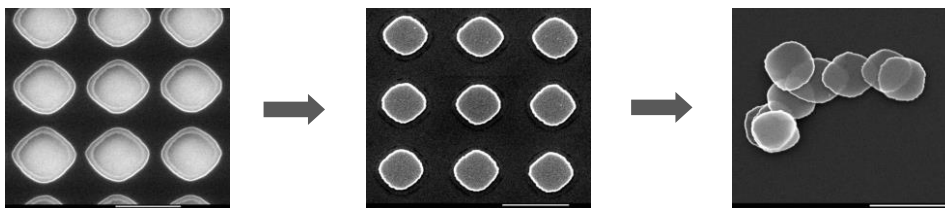
Hau honela izanik, zelula-hazkuntza (zelula endotelialak eta fibroblastoak) probetan efektu toxikorik sortzen ez dutela baieztatu da; eta gainera, zelulek diskoak barneratzeko behar duten denbora aztertuko da. Horrela, zelula-mota bakoitzerako nanodiskoek zelulen barruan irauten duten denbora aztertuko da, inkubazio-denbora bakoitzerako barneratze-mailarekin lotuz, eta ondorengo azterketetarako nanodiskoek kontzentrazioa, inkubazio-denbora eta zelula barnealdean emandako denbora egokiena aukeratu da iraupen luzeko hazkuntza-azterketetarako.

3. Ikerketaren muina

3.1. Diskoen fabrikazioa

Disko formako nanoegiturak litografia-interferentzia bidez fabrikatu ziren, *top-down* metodoa jarraituz (Mora et al., 2018). Bortize-konfigurazioaren azterketa esperimentalerako bost diametro diseinatu ziren 200 nm eta 1000 nm tartean. Material magnetikoa elektroio bidezko lurruntze-teknika bidez depositatu zen. Hori horrela izanik, burdinazko bost lodiera, 20 nm eta 150 nm artean, depositatu ziren diametro bakoitzeko. Lagin guztiak urre-geruza batez estali ziren oxidaziotik babesteko. Karakterizazio morfologikoa ekorketa-mikroskopia elektroniko (SEM) bidez egin da (Irudia 2).

Irudia 2. Fabrikazio-prozesuko etapak: Interferentzia-litografia, elektroio bidezko lurruntzea eta diskoen askapena. Ekorketa mikroskopia bidez egindako irudiak



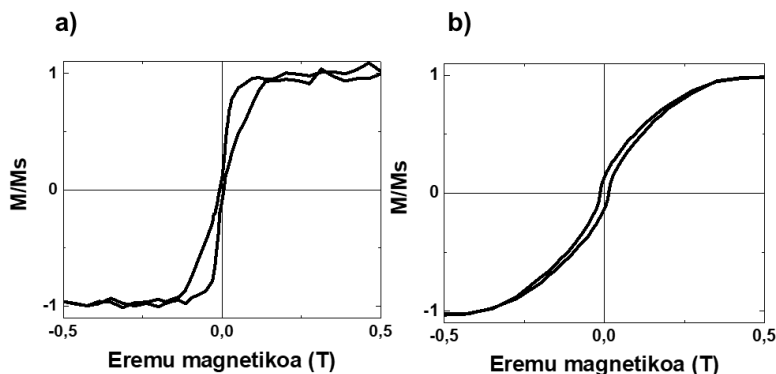
3.2. Burdinazko nanodiskoek propietate magnetikoak

Nanoimanen erantzun magnetikoa *Superconducting Quantum Interference Device* (SQUID) teknika bidez neurtu zen. Neurketa hauen bidez laginaren konfigurazio magnetikoa zelakoa den ikus daiteke, halaber, aplikazio biomedikoetarako eraginkorra izan daitekeen balioztatu.

Neurketa hauetatik histeresi magnetikoa deritzon kurba neurtzen da (Irudia 3). Neurri hauetatik ondorioztatu zen lagineko disko guztien erantzun magnetiko maximora heltzeko eremu magnetiko handiagoa aplikatu behar zela lodiera eta diametro txikiko nanoimanetan, diametro/lodiera erlazioarekin zuzenki lotuta dagoena hain zuzen ere.

Nahiz eta nanoiman gehienek 0 erremanentzia izan, hau da eremu magnetikorik ez dagoenean erantzun magnetikorik eza, denek ez zuten konfigurazio bortizea. Horrela, bi fase nabarmen zehaztu ziren burdinazko nanoimanetan: bortize-konfigurazioan zeudenak (Irudia 3 (a)), eta, bestea, bortize-konfiguraziorik ez baina erremanentzia baxua zutenak, lagin lodietan ikusi zena (Irudia 3 (b)).

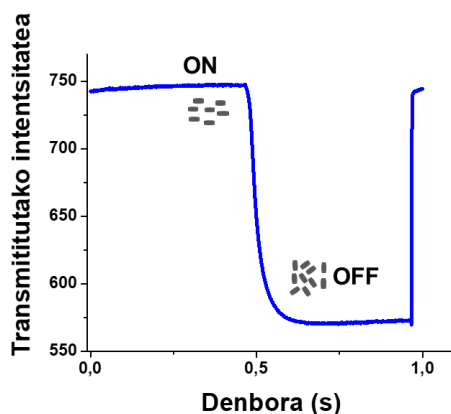
Irudia 3. Burdinazko nanoimanen konfigurazio magnetikoa: 350 nm-ko diametroa eta 30 nm-ko lodiera (a) eta 150 nm-ko lodierako (b) laginak



3.3. Burdinazko nanodiskoaren oslitzak eremu magnetiko pean

Burdinazko nanoimanen erantzun magneto-mekanikoa alderatzeko argiaren transmisioaren esperimentu bat egin zen. 300 nm-ko eta 700 nm-ko diametroko eta 50 nm-ko lodierako nanoimanak aukeratu ziren esperimentu honetarako eta ur disoluzioan sakabanatu ziren. Laser baten argiaren intentsitatea monitorizatu zen, nanoimanen disoluzio urtsuetatik igarotzen zena: eremu magnetikoa pizten zenean, diskoak eremuaren norabidearekin lerrokatzen ziren, eta transmititutako intentsitatea balio maximora iristen zen. Hau horrela, itzaltzean, diskoak ausaz sakabanatzen ziren, browniar erlaxazioaren ondorioz, eta, transmisioa balio txikienera heltzen zen (Irudia 4).

Irudia 4. Transmititutako laser argiaren intentsitatea 160 Oeko eta 1 Hz-eko maiztasuna duen eremu magnetiko alternoa aplikatzean Fe nanoimanen ur disoluzioan



Eremu magnetiko alternoek nanoimanetan duten erantzun magnetikoan duten eragina ikertu zen, baita denborarekin izan dezaketen aglomerazioa ere. Nanodiskoaren disoluzioei 160 Oe-ko eremu alterno bat aplikatu zitzaion, 10 minutuz 1 Hz-ko maiztasunarekin. Intentsitatearen modulazioa monitorizatu zen minutu bakoitzean (ekuazioa 1).

$$\Delta = \frac{ma - min}{ma}$$

(ekuazioa 1)

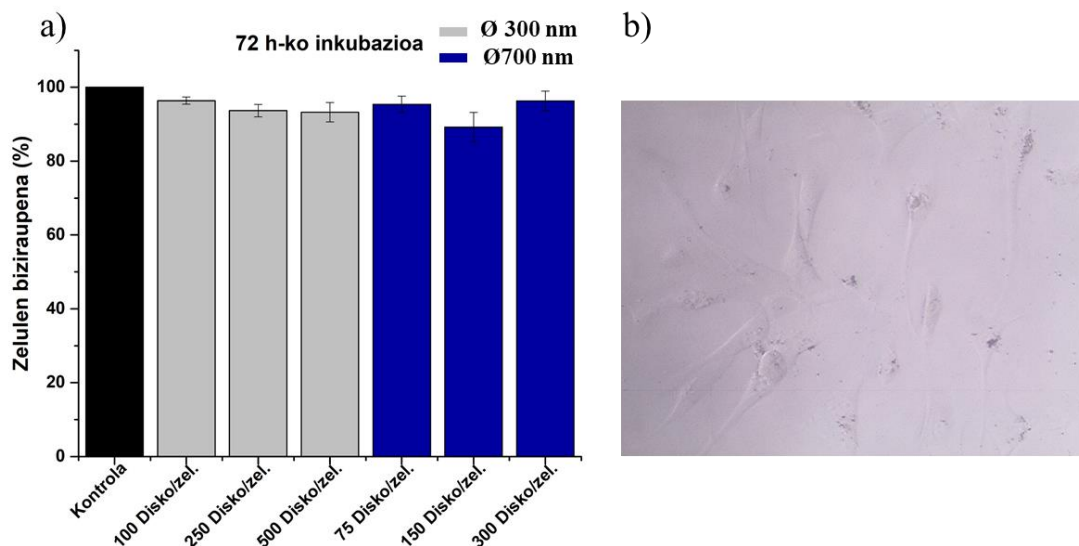
Efektu nabarmenena diametro handieneko diskoetan hauteman zen, ziur asko momentu magnetiko handiagoa zutelako. Izan ere, argi intentsitatearen murrizketa nabarmendu zen denborak aurrera egin ahala. Intentsitatearen murrizketa horrek diskoak kanpoko eremu magnetiko baten eraginpean metatzen direla aditzera eman diezaguke, eta horrek disko magnetizatuen arteko interakzio dipolarrek adierazten ditu.

3.4. Burdinazko nanodiskoek toxizitatea eta internalizazioa hazkuntza zelularrean

Behin hazkuntza zelularretan nanoimanen konfigurazio magnetikoa eta erantzun magneto-mekanikoa aztertuta, fibroblastoetan, haien eraginkortasuna aztertu da. Lehenik eta behin, nanodiskoek, nahiz eta urrez estali diren, eragin toxikorik ez dutela sortzen baieztatu da. Horretarako, 300 nm-ko eta 700 nm-ko diametroko eta 50 nm-ko lodierako nanoimanak fibroblastoekin hazi ziren kontzentrazio eta denbora desberdinetan (24 ordu, 48 ordu eta 72 ordu) eta zelulen biziraupena *PrestoBlue* zundaren bitartez baieztatu zen. *PrestoBlue* zunda erreaktibo kolorimetrikoa eta fluorimetrikoa da, eta zelulen bideragarritasuna eta ugalketa ebaluatzeko erabiltzen da. Zelula bizien aktibitate metabolikoa neurtuz funtzionatzen du, zelula metabolikoki aktiboen entzima mitokondrialek murrizten duten konposatu bat baitu, kolorea aldatuz (urdinetik arrosara) eta fluoreszentzia handituz.

Nanoimanak hiru egunez eta hiru kontzentrazio desberdinetan egon ziren inkubazioan zelulekin kontaktuan eta lortutako datuek ez dute zیتotoxikotasunik erakutsi (Irudia 5); beraz, biobateragarriak direla eta biomedikuntzan erabiltzeko erraminta baliagarriak izan daitezkeela ikusi dugu.

Irudia 5. Fibroblastoen biziraupena burdinazko nanodiskoekin 72 orduz inkubatu ondoren (a) eta hazkuntza zelularrari mikroskopia alderantzizkatu bidez ateratako irudia 700 nm-ko diametroko burdinazko nanodiskoekin 72 h-ko inkubazioaren ondoren (b)



Gaur, lagin bereberekin internalizazio neurketak egiten dihardugu, burdinazko nanoimanek duten erantzun magnetikoa neurtzeko. Hain zuzen, ereindako zelulen laginak nanoimanekin kontaktuan egon ondoren jaso ditugu, kontzentrazio eta denbora desberdinetan. Horrela, zelulek nanoimanak internalizatzeko behar duten denbora aztertu dugu.

4. Ondorioak

Proiektu honetan aurkeztu diren emaitzetan burdinazko disko-formako nanoegituren propietate magnetikoak aztertu dira, eta bortize-konfigurazio magnetikoaren diagrama-fase esperimental bat diseinatu da, diametroan eta lodieran oinarritu delarik.

Gainera, kanpoko eremu magnetikoen efektua 10 minutuz ikertu da ur disoluzioetan, eta bidenabar ondorioztatu da nanodiskoaren artean interakzio dipolar bat dagoela eta hori denboraren arabera dela.

Nanopartikula hauek biomedikuntzako aplikazioetan erabili ahal izateko zeluletan efektu toxikorik ez dutela baieztatu dugu, bi tamaina eta hiru kontzentrazio desberdinetan. Horrela bada, zelulek nanoimanak barneratzeko behar duten denboraren azterketa egin dugu. Hori interesgarria izango litzateke kanpoko eremu magnetikoen pean jarri aurretik, toxikotasunik eragiten ez duen eta barneratze-kontzentrazio handiena erakusten duen lagina aukeratzeko zelulak magnetikoki kontrolatu ahal izateko.

5. Etorkizunerako planteatzen den norabidea

Biomaterial hauen eraginkortasuna zelula endotelialen eta fibroblastoen hazkuntza bidimentsionaletan (2D) eta irla magnetikoak dituzten substratuetan egiaztatzea izango da hurrengo pausua, ea zaurien itxiera eta migrazio prozesuetan eraginkorrak izan daitezkeen balioztatzeko.

Hain zuzen, esferoideen eraketa duten hazkuntza tridimentsionaletara (3D) heltzea da azken helburua. Ehun-konektiboko zelulak magnetikoki kontrolatzeko ahalmenak aukera berriak sortu ditu ehun-ingeniaritzan. Eremu magnetikoek zelulen kanal mekano-sentsitiboak estimulatzeko dituzte, eta horiek erantzun biologiko bat aktibatzen dute: hala nola, ehunen eraketa, zelulen ugalketa eta atxikipena eta zelula-zelula arteko elkarrekintzak.

3D esferoideen hazkuntza ereduak erabilera ugari dituzte: zelulen egitura-funtzio erlazioei buruzko *in vitro* ikerketak egiteko aukera ematen dute eta ingurune organikoko zelula-substantzia edo egituren arteko interakzioari buruzko ikerketetarako tresna egokiak dira. Halaber, hazkuntza-faktoreak, zitokinak, zelulaz kanpoko matrizearen osagaiak eta abar, edo zelulen eta inguruneari buruzko hainbat eragileren arteko erlazioaren analisia egiteko erabili daitezke. 3D hazkuntza-eredu horien erabilerarekin lortutako emaitzei esker estimatu daiteke zein diren zelulak mantentzeko baldintzak, organismo bizian dauden baldintzen oso antzekoak baitira (Ryu et al., 2019).

Horrela izanik, gaixotasun neurodegeneratiboen edota tumoralen eredu gisa erabili daitezke, izan ere, animali-ereduek ez dituzte gizakiengan dauden ezaugarri adierazgarriak, eta horrek haien aplikagarritasuna mugatzen du. Honekin lotuta gaur egun animali-ereduak erabiltzea murriztu nahi da bioetika dela eta, beraz, esferoideekin lan egiteko aukera biziki haziko da etorkizunean.

6. Erreferentziak

- Bhattacharjee, P., Mondal, S., Saha, S., & Barman, S. (2025). Magnetic vortex: Fundamental physics, developments, and device applications. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 37(13), 133001. <https://doi.org/10.1088/1361-648X/ada842>
- Cardoso, V. F., Francesko, A., Ribeiro, C., Bañobre-López, M., Martins, P., & Lanceros-Mendez, S. (2018). Advances in Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications. *Advanced Healthcare Materials*, 7(5), 1700845. <https://doi.org/10.1002/adhm.201700845>
- Dobson, J. (2008). Remote control of cellular behaviour with magnetic nanoparticles. *Nature Nanotechnology*, 3(3), 139-143. <https://doi.org/10.1038/nnano.2008.39>
- Li, X., Wei, J., Aifantis, K. E., Fan, Y., Feng, Q., Cui, F.-Z., & Watari, F. (2016). Current investigations into magnetic nanoparticles for biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 104(5), 1285-1296. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35654>
- Liu, X., Zhang, Y., Wang, Y., Zhu, W., Li, G., Ma, X., Zhang, Y., Chen, S., Tiwari, S., Shi, K., Zhang, S., Fan, H. M., Zhao, Y. X., & Liang, X.-J. (2020). Comprehensive understanding of magnetic hyperthermia for improving antitumor therapeutic efficacy. *Theranostics*, 10(8), 3793-3815. <https://doi.org/10.7150/thno.40805>
- Mora, B., Perez-Valle, A., Redondo, C., Boyano, M. D., & Morales, R. (2018). Cost-Effective Design of High-Magnetic Moment Nanostructures for Biotechnological Applications. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 10(9), 8165-8172. <https://doi.org/10.1021/acsami.7b16779>
- Peixoto, L., Magalhães, R., Navas, D., Moraes, S., Redondo, C., Morales, R., Araújo, J. P., & Sousa, C. T. (2020). Magnetic nanostructures for emerging biomedical applications. *Applied Physics Reviews*, 7(1), 011310. <https://doi.org/10.1063/1.5121702>
- Ryu, N.-E., Lee, S.-H., & Park, H. (2019). Spheroid Culture System Methods and Applications for Mesenchymal Stem Cells. *Cells*, 8(12), Article 12. <https://doi.org/10.3390/cells8121620>
- Shimizu, Y., Ntege, E. H., & Sunami, H. (2022). Current regenerative medicine-based approaches for skin regeneration: A review of literature and a report on clinical applications in Japan. *Regenerative Therapy*, 21, 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2022.05.008>

7. Eskerrak eta oharrak

H2020-MSCA EBren dirulaguntzak finantzatutako lana da. Bestetik, Espainiaren dirulaguntzari (PID2019-104604RB-C33/AEI/10.13039/501100011033), EBren dirulaguntzari (PID2022-136784NB-C22/AEI/10.13039/501100011033/FEDER) eta Euskadiren dirulaguntzari (IT1491-22) esker lana aurrera eramateko laguntza ekonomikoa jaso dugu. Horrez gain, Izaro Solozabalek Euskal Unibertsitateko PIF22/32 dirulaguntza jaso du lana egiteko.