

CAPITULO 1

INTRODUCCIÓN

1.1. TERAPIA CELULAR Y CÉLULAS MADRE

Una de las áreas de la ciencia de mayor auge en nuestros días es la llamada terapia celular. Ésta se enfoca en la prevención o tratamiento de enfermedades utilizando células previamente seleccionadas, multiplicadas y adaptadas *in vitro* (genética o farmacológicamente) para después introducirlas en el organismo e implantarlas en sitios estratégicos con el fin de lograr el reemplazo, reparación o aumento de las funciones biológicas de tejidos y órganos dañados. Las células utilizadas pueden provenir del paciente o de un donador y pueden ser introducidas en el cuerpo por diversas rutas, incluso implantándolas selectivamente en el sitio de acción.

Un paciente diabético, por ejemplo, puede controlar los niveles de azúcar plasmática utilizando insulina, pero aún inyectándola habitualmente el control nunca es óptimo. Si se lograra de alguna forma que su cuerpo aceptara un trasplante de células de los islotes pancreáticos, las células reaccionarían instantáneamente a cambios en la concentración de azúcares en la sangre y secretarían la cantidad de insulina necesaria. Pero además de secretar sustancias terapéuticas, las células trasplantadas también pueden formar

conexiones con el tejido del huésped, como lo son las sinapsis neuronales en el cerebro. Por lo tanto, si las células pueden reemplazar los tejidos dañados o perdidos y proliferar para proveer un soporte estructural y funcional se habrá desarrollado una nueva estrategia terapéutica.

En este sentido, la terapia celular se ha expandido hacia procedimientos muy novedosos, como lo es el empleo de células madre. Este tipo de células, en su forma más primitiva, puede diferenciarse hacia todos los tipos celulares característicos de un tejido específico y, por lo tanto, podrían tener una actividad fisiológica mucho más importante que cualquier sustancia química. Las células madre son, en general, células primitivas en su desarrollo que pueden dividirse indefinidamente (aunque con una frecuencia baja) dando origen a una copia de ellas mismas y a una segunda célula que seguirá un proceso de diferenciación hacia prácticamente cualquier linaje celular, por lo cual se les califica como multipotenciales. Bajo los estímulos adecuados, estas células madre y las células hija derivadas de ella podrán diferenciarse e integrarse al tejido respectivo para reemplazar las células afectadas y con ello rescatar su función (Levy, Y.S., *et al*, 2004). Es necesario resaltar que la única célula con carácter totipotencial hasta ahora reconocido es el cigoto.

Se denomina células progenitoras a las células hija intermedias, derivadas de las células madre, que aún poseen la capacidad de dividirse y crear otras células pero en una variedad más limitada; puede decirse que las células progenitoras han perdido su característica multipotencial pues ya han sufrido ciertos procesos de diferenciación que las encamina a un grupo celular, mas sin estar del todo comprometidas a un linaje específico.

Además, diversas células progenitoras, por tener procesos de división más activos, tienen principalmente una función amplificadora que permite reemplazar las poblaciones celulares con mayor eficiencia. Cabe señalar que cuando se desconoce la potencialidad de una célula para distinguirla entre célula madre y célula progenitora se opta por utilizar el término de célula precursora. En el caso de las células precursoras neuronales (CPN), por ejemplo, éstas pueden ser células madre o células progenitoras con la capacidad de generar tanto neuronas como glía en respuesta a estímulos específicos del tejido nervioso donde se encuentren (figura 1).

1.2. NEUROGÉNESIS EN EL CEREBRO ADULTO

1.2.1. Células nerviosas y neuroglía

La extraordinaria morfología de las células que constituyen al sistema nervioso y la gran longitud que pueden alcanzar algunas de sus ramas fueron, entre otros aspectos, observaciones que por muchos años llevaron a considerar que el tejido nervioso tenía una composición distinta a cualquier otro órgano. No obstante, con base en los estudios de Santiago Ramón y Cajal (Cajal, S.R., 1910), eventualmente se llegó a la conclusión de que también el sistema nervioso está compuesto de células, mucho más complejas y especializadas, y que podían ser divididas en dos categorías principales: células nerviosas (o neuronas) y diversos tipos de células de soporte (o glía). Estas dos categorías se diferencian por el simple hecho de que las neuronas están especializadas para funciones de

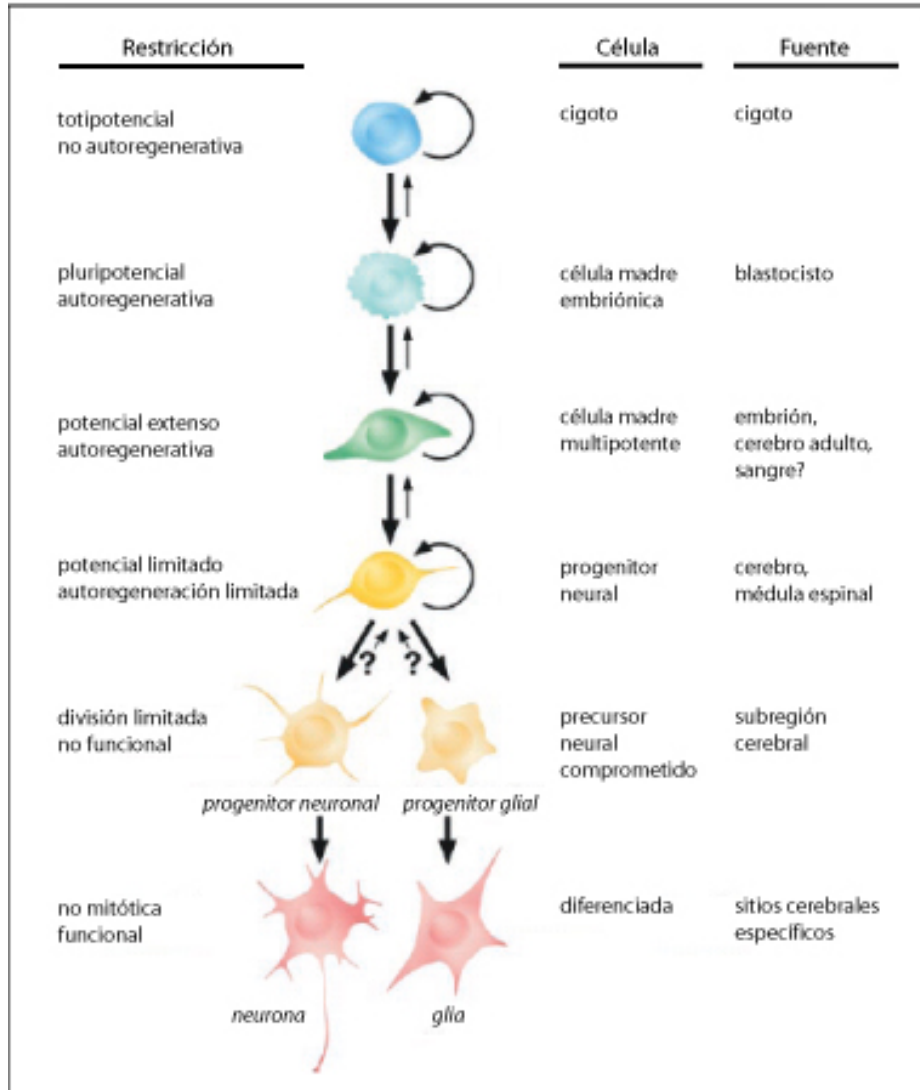


Figura 1. Células madre con potencial capacidad neurogénica. Modificado de Gage, F.H., 2000.

señalización mediante la transmisión de impulsos eléctricos a grandes distancias, mientras que las células de la glía no participan directamente en esta actividad.

La glía sobrepasa en gran número a las células nerviosas (casi en una proporción de 3 a 1) y a pesar de que pueden ser de igual complejidad morfológica, generalmente son de

menor tamaño que las neuronas, incluso careciendo de las proyecciones dendríticas y axones (fibras nerviosas para la transmisión de impulsos eléctricos). Las células gliales pueden ser de tres tipos: astrocitos, oligodendrocitos y microglía. Los astrocitos, restringidos al cerebro y médula espinal, tienen procesos locales complejos que se resumen a mantener un ambiente químico apropiado para la transmisión eléctrica. Los oligodendrocitos, también restringidos al SNC, forman una envoltura laminada de mielina sobre los axones de algunas células para mejorar la conducción de las señales eléctricas. La microglía, derivadas de células madre hematopoyéticas, aparentemente tienen la misma función que los macrófagos. Muchos estudios realizados hasta ahora con diferentes tipos gliales demuestran que estas células tienen un papel activo en la remodelación neuronal y en la reparación de daños sufridos tras lesión del sistema nervioso.

1.2.2. Breve anatomía del sistema nervioso central

El sistema nervioso se ha dividido tradicionalmente en dos componentes: el SNC, que incluye al cerebro y médula espinal, y el sistema nervioso periférico, constituido por neuronas sensoriales y motoras que conectan a los receptores sensoriales y al tejido muscular y glándulas, respectivamente, al SNC. Debido a su gran complejidad, sólo se presentará una breve explicación de las partes anatómicas del SNC a las que se hace referencia en este trabajo.

En su anatomía externa, se considera en general que el SNC incluye siete partes básicas: la médula espinal, bulbo raquídeo, protuberancia, cerebelo, mesencéfalo,

diencéfalo y hemisferios cerebrales (figura 2, A). Con base en los huesos craneales que los protegen, cada hemisferio, derecho e izquierdo, se divide en cuatro lóbulos: frontal, parietal, temporal y occipital (figura 2, B). Visto desde la superficie ventral (desde la parte inferior) pueden observarse los bulbos olfatorios (BO), en la base del lóbulo frontal, y el giro parahipocampal, en la base del lóbulo temporal (figura 2, C), que protege al hipocampo.

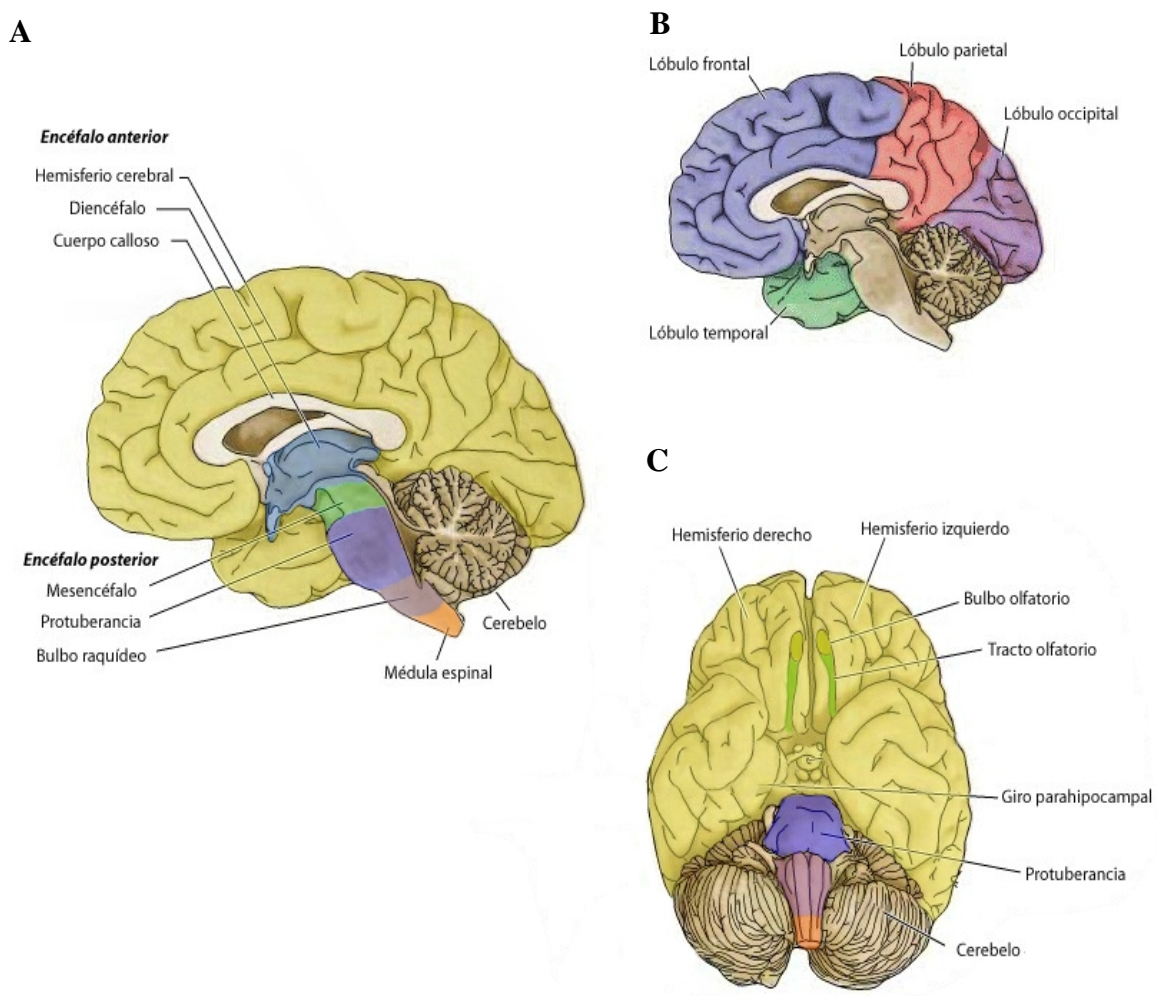


Figura 2. Anatomía externa del SNC. (A) Vista mediosagital del cerebro adulto, divisiones principales del SNC. (B) Los cuatro lóbulos del cerebro. (C) Vista ventral. Modificados de Purves, D. *et al*, 2001.

En su anatomía interna, al seccionar el cerebro en un plano horizontal, la corteza cerebral es evidente (figura 3, A). Ésta cubre toda la superficie de los hemisferios y está formada por una lámina de neuronas y células de soporte que extienden sus dendritas y axones hacia la porción subcortical, mediando parte de las funciones motoras finas en el ser humano. Macroscópicamente, a esta colección de células en la corteza cerebral se le conoce como materia gris, mientras que aquellas de la porción subcortical se denominan materia blanca. Las estructuras de mayor tamaño localizadas dentro de los hemisferios son los ganglios basales (figura 3, B), los cuales están conformados por tres estructuras: el caudado, el putámen y el globo pálido. Las neuronas de estos núcleos reciben señales desde

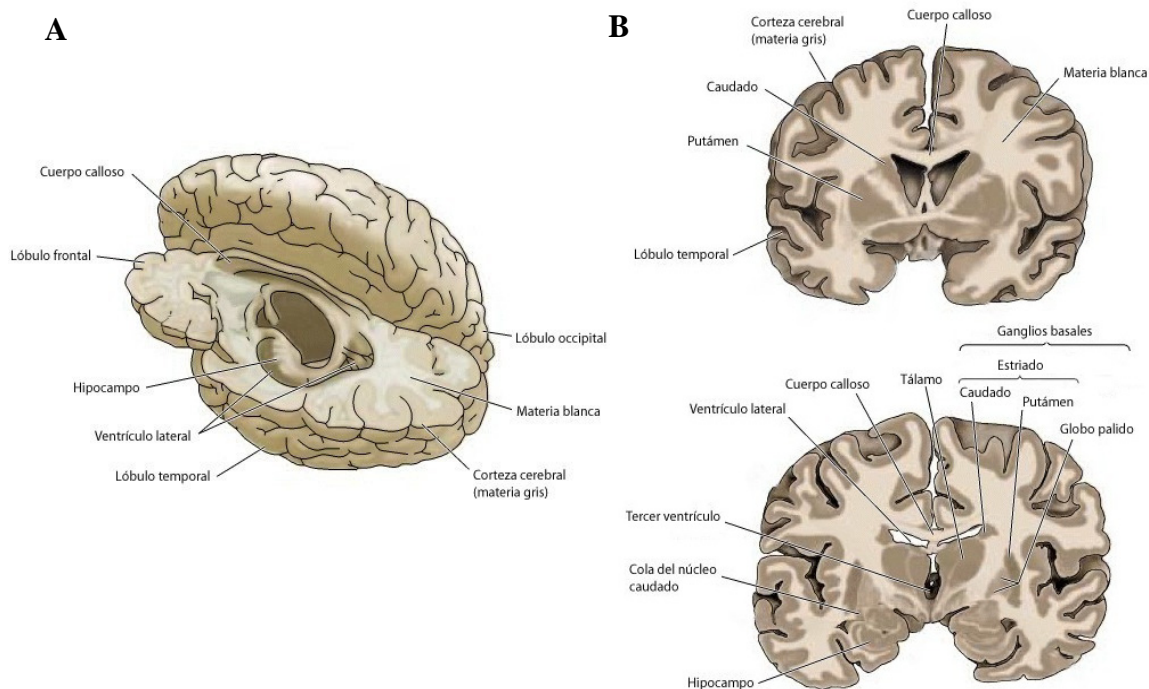


Figura 3. Anatomía interna del SNC. Principales estructuras internas del cerebro; (A) corte de la mitad superior del hemisferio izquierdo, (B) sección coronal. Modificados de Purves, D. *et al*, 2001.

la corteza cerebral y participan en las funciones motoras rudimentarias. El caudado y el putamen son similares en estructura y función, por lo que se denominan en conjunto el estriado. Los ventrículos laterales forman parte del sistema ventricular, el cual está constituido por una serie de espacios interconectados en la parte central del cerebro anterior y tallo cerebral, conteniendo fluido cerebroespinal, y que derivaron del lumen del tubo neural en las fases del desarrollo embrionario.

1.2.3. Las células precursoras y la regeneración neuronal

Uno de los dogmas fundamentales en las neurociencias mantenido hasta el siglo pasado sostenía que la regeneración del sistema nervioso no puede ocurrir en etapas de la vida adulta. Sin embargo, a partir de los trabajos de Joseph Altman en los años de 1960, las técnicas de autoradiografía con timidina-³H para marcar células en división sugerían la presencia de neuronas de reciente origen en diversas áreas cerebrales en la rata adulta, especialmente en el BO y en el giro dentado (GD) del hipocampo (Altman, J. y Das, G.D., 1965).

Estas observaciones recibieron muy poca atención durante los años siguientes hasta que grupos de investigación como aquellos encabezados por Fred Gage y Elizabeth Gould, en la década de los 90's, demostraron que dichos fenómenos realmente ocurrían, incluso en mamíferos mayores como primates y humanos, y que podían ser alterados por factores biológicos y ambientales (Eriksson, P.S. *et al*, 1998; Gould, E. *et al*, 1999). Desde entonces se ha vuelto mucho más claro que el cerebro adulto es capaz de responder a diversos

estímulos que promueven la supervivencia neuronal, que favorecen el crecimiento y regeneración de las redes nerviosas, y que incluso le permiten recurrir a procesos de neurogénesis ante intervenciones específicas (Kokaia, Z. y Lindvall, O., 2003).

El desarrollo embrionario inicial del sistema nervioso depende de un intrincado juego de movimientos celulares y señales inductivas (Temple, S., 2001). Además de un reordenamiento temprano en la ubicación de las células como resultado de la morfogénesis, es necesaria la migración de los precursores neuronales para su posterior diferenciación y para la formación eventual de patrones especializados de conexiones sinápticas. Ciertas moléculas quimiotrópicas y quimiorepulsivas regulan la trayectoria de los axones en crecimiento y el tipo y cantidad de conexiones sinápticas que realizan con otras células.

Posteriormente, el destino de cada célula precursora estará determinado por interacciones con otras células en desarrollo y con las características del microambiente en el que se encuentra. Las moléculas que participan en la señalización de los procesos del desarrollo neuronal son las mismas que son empleadas por cualquier otra célula: hormonas, factores de crecimiento y transcripción, mensajeros secundarios, moléculas de adhesión celular, etc., y estas interacciones pueden incluso permanecer durante toda la vida del organismo. Una vez que la población adulta de neuronas ha sido establecida, las señales tróficas continúan regulando la formación de conexiones neurales y, en particular, la extensión de los axones y ramificaciones dendríticas. La identificación y caracterización de estas moléculas puede entonces explicar el origen de diversas alteraciones neurológicas y plantear con ello una posible alternativa para su restauración.

Como se mencionó con anterioridad, ya en etapas adultas y a lo largo de la vida de gran variedad de especies, se ha demostrado que las neuronas continúan proliferando al menos en el BO y GD, y al parecer también en algunas áreas corticales (Gould, E. *et al*, 1999) y en la sustancia *nigra* (Zhao, M. *et al*, 2003), aunque en menor proporción. Estas nuevas neuronas derivan de células precursoras formadas durante el desarrollo embrionario y que permanecieron silentes en esas zonas del cerebro. Siendo más específicos, las áreas con mayor actividad neurogénica son la zona subventricular (ZSV), delimitando los ventrículos, y la capa subgranular del GD en el hipocampo. Por procesos aún no conocidos, ciertas señales inducen a las células precursoras a entrar al ciclo celular y eventualmente producir dos neuronas hijas, por mitosis, o una célula glial o neurona y otra célula progenitora, por división asimétrica (Jacobs, B.L., 2002).

Se han descrito cuatro tipos de células en dicha zona: células endociliales ciliadas (células tipo E) hacia el lumen del ventrículo y que hacen circular al líquido cefalorraquídeo; neuroblastos proliferativos (tipo A) que presentan migración en cadena hacia el BO; células astrocíticas de proliferación lenta (tipo B) que guían a los neuroblastos durante su migración; y células transitorias amplificadoras (tipo C), de proliferación activa y que forman clusters espaciados entre las cadenas en toda la ZSV (Alvarez-Buylla, A. y García-Verdugo, J.M., 2002). Cada uno de estos tipos celulares de la ZSV expresan marcadores específicos que permiten su identificación (figura 4, B).

Aunque se propuso que las CPN de la ZSV podían ser células tipo E, los trabajos de Doetsch, F. *et al* (1999), y más recientemente por Spassky, N. *et al* (2005), contradicen esta

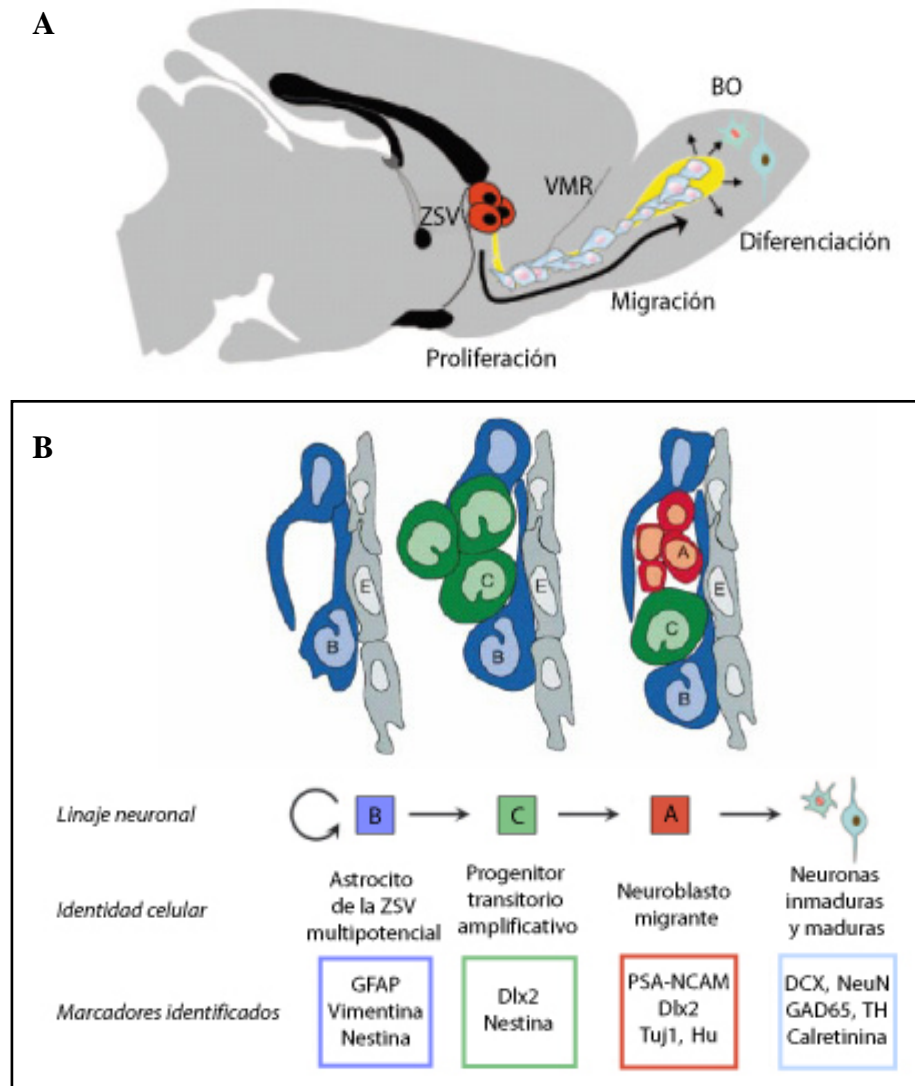


Figura 4. Neurogénesis en el sistema ZSV-BO. (A) Vista sagital de un cerebro de rata adulta mostrando CPN de la ZSV y su migración hacia el BO. (B) Secuencia de tipos celulares involucrados en el linaje neuronal y sus marcadores específicos. Modificado de Doetsch, F. *et al*, 1999, y Abrous, D.N. *et al*, 2005.

hipótesis y muestran a las células astrocíticas como las protagonistas de estos procesos de neurogénesis. En los experimentos de Doetsch se observó que la administración del antimitótico citosina- β -D-arabinofuranósido (AraC) elimina a las células tipo A y C pero

no a las células tipo B. Al cesar el tratamiento con AraC la población de células C amplificadoras era regenerada y posteriormente reaparecían los neuroblastos. A partir de estos resultados fue que se propuso el modelo neurogénico en la ZSV, en el cual las células tipo B, las CPN de la ZSV, dan origen a las células tipo C y éstas a las células tipo A (figura 4, B).

Sin embargo, hasta fechas recientes no se conocía aún el origen exacto de estos precursores neuronales. Con los trabajos de Merkle, F.T. *et al* (2004) se ha descubierto que los astrocitos neurogénicos de las etapas adultas derivan de glía radial que persiste en la pared de los ventrículos laterales de ratas neonatas. Al marcarlas genéticamente se observó que estas células de la glía radial del neonato dan origen a neuronas, astrocitos, células ependimales y oligodendrocitos, y posteriormente desaparecen a pocos días tras el nacimiento. La vía de migración rostral (VMR) presentó neuroblastos marcados en todos los periodos de la edad adulta, e incluso se encontró que nuevas neuronas continuaban generándose a partir de los precursores derivados de la glía radial. Se concluyó, en resumen, que la glía radial sirve como progenitora de muchas neuronas y células gliales en la etapa neonatal, además de generar a las CPN de la ZSV que continúan produciendo nuevas neuronas a lo largo de la vida adulta.

Las células recién formadas a partir de los astrocitos subventriculares migran posteriormente una distancia considerable, alrededor de 5 mm en roedores (y hasta 20 mm en primates), durante un periodo de 2 a 6 días para alcanzar el BO (figura 4, A). Aunque se ha sugerido que el BO puede tener un carácter quimioattractor, su participación en la

proliferación, migración y diferenciación de las células recientemente formadas permanece incierta. Al alcanzar la parte media del BO, las nuevas células se separan de las cadenas y migran radialmente para dirigirse a las capas celulares más externas. Ahí evolucionan a neuronas inmaduras, las cuales extienden ramificaciones dendríticas y más adelante se diferencian en interneuronas.

De forma similar a las CPN subventriculares, ciertas células proliferativas de regiones no neurogénicas del cerebro adulto pueden dar origen a neuronas *in vitro* para procedimientos de trasplante celular a regiones neurogénicas en organismos vivos (Shihabuddin, L.S. *et al*, 2000). También es posible manipular precursores neuronales endógenos *in situ* para estimular la neurogénesis en zonas del cerebro adulto que tienen muy baja actividad mitógena (Magavi, S.S. *et al*, 2000).

Estas observaciones brindaron la nueva perspectiva de que las CPN pueden estar ampliamente distribuidas en el SNC y que el microambiente de la zona puede ser determinante en el destino que siguen tras la diferenciación. Por eso resulta de gran importancia conocer los factores que inducen este comportamiento (Mackowiak, M. *et al*, 2004). La evaluación adecuada de diversos fármacos, factores neurotróficos u otras intervenciones biológicamente activas constituye una preocupación mayor y es un área activa para la investigación preclínica con el fin de promover la plasticidad de los sistemas sensoriales y motores tras un daño cerebral o un desorden neurodegenerativo.

1.3. LAS NANOPARTÍCULAS Y SUS APLICACIONES BIOMÉDICAS

1.3.1. Características generales de las nanopartículas magnéticas

Como se ha mencionado con anterioridad, diversos grupos de investigación se encuentran estudiando nuevas formas para promover el crecimiento celular y la regeneración de tejido nervioso en zonas dañadas; sin embargo, la migración de las células trasplantadas es aleatoria, ineficiente y con una baja sobrevivencia, por lo que el diseño de técnicas de trasplante celular empleando NP magnéticas podría ser de especial interés. A continuación se presentan las características generales y las propiedades específicas de estos sistemas que las hacen una opción atractiva para una aplicación de muy reciente origen: el transporte celular dirigido por fuerzas magnéticas.

Las NP son sistemas submicrónicos (de tamaño menor a 1 μm) de composición polimérica variable y con características específicas según su naturaleza química, pudiendo ir desde partículas puramente inorgánicas hasta complejos sistemas de transporte liposomales de liberación controlada. Desde hace varios años se ha puesto especial énfasis en aquellos sistemas a base de compuestos metálicos que poseen propiedades magnéticas. A este respecto, las NP de óxido de hierro, en particular de magnetita (Fe_3O_4), han mostrado ser de gran importancia debido a su biocompatibilidad y a sus propiedades superparamagnéticas especiales (Qu, S. *et al*, 1999); es decir, pueden ser fácilmente magnetizadas con un CME y dispersadas nuevamente una vez que se ha removido el campo. Más aún, con el acoplamiento de otras moléculas en su superficie (fármacos,

péptidos, radionucleótidos, etc.), se puede conferir a las NP una actividad biológica adicional mucho más especializada.

Sin embargo, antes de que estas NP magnéticas puedan ser empleadas a gran escala, es necesario tener un conocimiento amplio sobre sus propiedades físicas y electromagnéticas, puesto que cada potencial aplicación requiere de condiciones específicas que deben ser perfectamente controladas (Berry, C.C. y Curtis, A., 2003). El tamaño de partícula, por ejemplo, es un parámetro crucial para el uso de NP magnéticas en el cuerpo. Éstas deben ser lo más pequeñas posibles como para evitar reacciones del sistema inmune, pero de tamaño suficiente como para resistir la degradación biológica y mantener su actividad. Incluso, puesto que las propiedades magnéticas de las partículas varían según su tamaño, éstas deben ser aproximadamente del mismo diámetro para asegurar el mantenimiento constante de las propiedades. En especial las partículas a base de óxidos de hierro, como en el caso de la magnetita, presentan estas diferencias en sus patrones de actividad magnética. Se ha descrito en general que las NP con tamaño menor a los 15 nm mantienen sus propiedades superparamagnéticas (Tartaj, P. *et al*, 2003).

Cabe hacer mención que existen diferentes tipos de magnetismo. Las partículas que presentan un alineamiento espontáneo de su espín electrónico para que el material exhiba magnetismo en ausencia de campos magnéticos se denominan *partículas ferromagnéticas*; éstas exhiben por lo tanto una magnetización permanente. Cuando estos materiales ferromagnéticos son llevados a dimensiones de partículas menores pierden su cualidad magnética, aunque siguen presentando superparamagnetismo.

En el caso de las *partículas paramagnéticas*, el material que las compone puede interactuar con campos magnéticos; si la partícula contiene dominios con momentos magnéticos que pueden alinearse en un CME, se amplificará la intensidad del campo. En contraste con los materiales ferromagnéticos, las partículas paramagnéticas o superparamagnéticas no retienen su magnetización cuando son retiradas de los efectos del campo (Gupta, A.K. y Gupta, M., 2005). Estos patrones de magnetización dependen también de la temperatura, presentando las partículas superparamagnéticas en general temperaturas de bloqueo más bajas que aquellas con comportamiento ferromagnético. Se requiere, por lo tanto, que éstas y otras características de las NP puedan ser predecibles y controlables para su correcta aplicación *in vivo*.

1.3.2. Aplicaciones en biomedicina y biotecnología

Para alcanzar las propiedades óptimas que permitan a las NP ser utilizadas *in vivo* se ha recurrido generalmente al acoplamiento de moléculas orgánicas en su superficie. Estas variantes en la funcionalización permiten que las NP sean estables en medios acuosos, a niveles neutros de pH y salinidad fisiológica. El tamaño de las partículas, como ya se ha discutido, debe ser lo suficientemente pequeño como para que puedan ser transportadas a través de membranas y evitar su precipitación o aglomeración por fuerzas gravitacionales o electrostáticas. Más aún, deben retener su compatibilidad con los sistemas biológicos, utilizando materiales no inmunogénicos y de poca o nula toxicidad, y seguir patrones de biodegradación específicos según la aplicación que tengan destinada.

Por ello, en prácticamente cualquier aplicación de las NP, los métodos de síntesis y posterior modificación son de suma importancia pues determinarán el tamaño y morfología de los sistemas, su distribución, sus propiedades magnéticas y su actividad bioquímica (Si, S. *et al*, 2004; Taylor, S. *et al*, 2004). Métodos de co-precipitación de soluciones salinas utilizando bases como agentes reductores han mostrado ser procedimientos sencillos, accesibles y de gran efectividad en el control de dichas características; sin embargo, metodologías más elaboradas empleando, por ejemplo, microemulsiones de fases oleosas, han mostrado ser mucho más eficaces para lograr una buena estabilidad de las suspensiones finales, evitando la aglomeración de las NP magnéticas (Tartaj, P. *et al*, 2003; Gupta, A.K. y Gupta, M., 2005). Modificando éstas y otras bases teóricas de la síntesis de NP es como se han podido desarrollar aplicaciones en diversas áreas de la biotecnología y la biomedicina, siendo las de mayor auge el diagnóstico por RMN, la terapia farmacológica localizada, el aislamiento y purificación de componentes celulares y la terapia hipertérmica.

En el campo de la RMN ya están disponibles comercialmente NP magnéticas (Endorem® y Resovit®) para ser usadas como agentes de contraste para la localización y diagnóstico de infartos cardiacos, lesiones hepáticas, tumores cerebrales, etc. (Pankhurst, Q.A. *et al*, 2003). Se han utilizado también otros tipos de NP magnéticas para detectar procesos de apoptosis en enfermedades neurodegenerativas, isquemia y rechazo de trasplantes (Zhao, M. *et al*, 2001). Incluso se han podido desarrollar métodos para visualizar la expresión transgénica en tejidos blanco al detectar, por ejemplo, niveles

mayores de los receptores celulares transcritos por medio de la conjugación de NP con holo-transferrina (Weissleder, R. *et al*, 2000).

Varios sistemas de NP se han empleado también en técnicas de separación magnética (Safarik, *et al*, 2001). Empleando NP coloidales funcionalizadas con fosfolípidos (magnetoliposomas) se logra la separación de proteínas hidrofílicas a partir de mezclas protéicas, recuperando también las NP utilizadas (Bucak, S. *et al*, 2003). De manera similar, se han podido inmovilizar diversas enzimas en la superficie de las NP para mantener su actividad catalítica durante periodos más prolongados y permitir su reutilización (Dyal, A. *et al*, 2003, Shan, G.B. *et al*, 2003). Dicha estabilidad brinda una nueva perspectiva, incluso con implicación económica, en los procesos de catálisis enzimática en biotecnología.

Mediante el acoplamiento de moléculas con la capacidad de interactuar en modelos ligando-receptor, como en el caso de la funcionalización de NP con anticuerpos o sustratos enzimáticos, se han podido desarrollar técnicas de terapia farmacológica dirigida a blancos específicos y gran variedad de inmunoensayos para diagnóstico; incluso han sido empleados para la detección de toxinas y contaminantes ambientales, como en el caso de la atrazina, mejorando la sensibilidad de los sistemas detectores (Feng, J. *et al*, 2003). En este aspecto se han desarrollado diversos sistemas para detectar y cuantificar moléculas de complejidad variable, pudiendo ir desde tiras reactivas para glucosa de larga duración (Rossi, L.M. *et al*, 2004), detección y captura de virus y cepas bacterianas resistentes

(Pérez, J. *et al*, 2003; Gu, H. *et al*, 2003), hasta biosensores de secuencias específicas de DNA (Glynou, K. *et al*, 2003).

El uso de radioisótopos para diagnóstico y radioterapia localizada ya ha sido, de igual manera, ampliamente estudiado, en especial en el campo de la medicina y farmacología oncológicas (Fu, C. *et al*, 2004; Koch, A.M. *et al*, 2003; Hirao, K. *et al*, 2003; Kubo, T. *et al*, 2001; Petri-Fink, A. *et al*, 2005). NP heterogéneamente modificadas, como en el caso de la funcionalización simultánea con radioisótopos, fármacos citotóxicos o marcadores tumorales han mostrado grandes ventajas terapéuticas para la erradicación de tumores sólidos (figura 5).

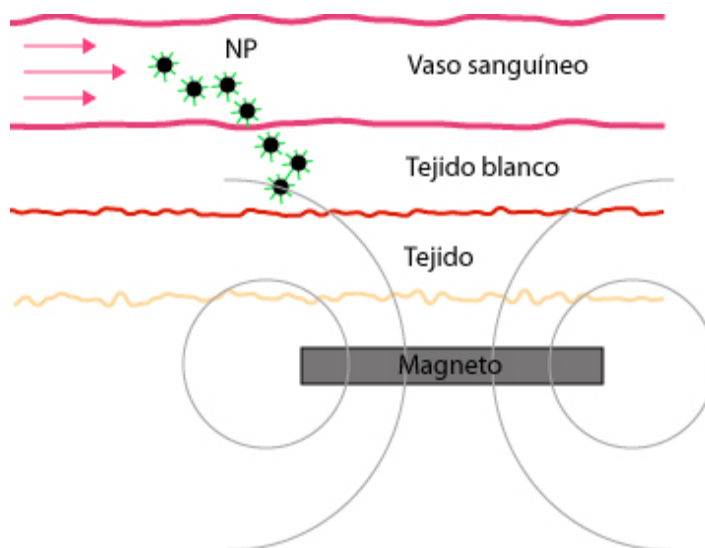


Figura 5. Modelo hipotético de un sistema de localización magnética de NP. Se coloca un imán fuera del cuerpo para que el gradiente de su campo magnético capture NP transportadas vía hemática. Modificado de Pankhurst, Q.A. *et al*, 2003.

Además de su uso en terapias contra diversos tipos de cáncer, se han acoplado gran variedad de fármacos y agentes terapéuticos a la superficie de NP magnéticas (Gupta, A.K. y Curtis, A.S.G., 2004; Cui, Z. *et al*, 2005), pudiendo utilizar incluso oligonucleótidos antisentido para inhibir la expresión de genes específicos asociados a procesos de enfermedad (Weyermann, J. *et al*, 2005). Más aún, el acoplamiento de NP a membranas celulares o a moléculas de transporte y señalización transmembranal se ha empleado para inducir ciertas reacciones bioquímicas en las células y activar funciones celulares determinadas; al acoplar NP a canales iónicos mecanosensitivos y aplicar una fuerza magnética se promueve, por ejemplo, el crecimiento de tejido óseo y cartílago en células especializadas (Cartmell, S.H., 2003).