REAL ACADEMIA GALEGA DE CIENCIAS

EL MAGNETISMO Y LA NANOTECNOLOGÍA. DOS ALIADOS EN LA FRONTERA DEL CONOCIMIENTO.

José Rivas Rey

Discurso de Ingreso na

Real Academia Galega de Ciencias

Santiago de Compostela, 23 de mayo de 2017

Excmo. Sr. Presidente da Real Academia Galega de Ciencias.
Excmo. Sr. Reitor da Universidade de Santiago de Compostela.
Excmo. Sr. Presidente do Consello da Cultura Galega.
Excmo. Sr. Reitor da Universidade da Coruña.
Ilma. Sra. Secretaria Xeral da Universidade de Vigo.
Ilmos. Sras. e Sres. Académicos.
Autoridades, amigas e amigos,

Prólogo

Permítanme que inicie a miña intervención con palabras de agradecemento ao presidente e a tódolos académicos da Real Academia Galega de Ciencias por ter considerado que o meu labor científico e profesional merece o nomeamento como Académico Numerario desta ilustre Institución.

Este nomeamento é para min un honor e un recoñecemento que agradezo dunha forma especial porque me honra, tanto no persoal coma no profesional. Os recoñecementos na terra dun entran máis no corazón e, neste caso, é para min un motivo de orgullo formar parte dunha listaxe de personalidades de tanto prestixio como as que integran esta Real Academia.

Cando se acadan soños e metas importantes, débense ante todo ao estímulo e ao apoio incondicional da familia, que soubo asistirme nos momentos difíciles e tivo a paciencia de saber comprender as miñas ausencias, nunha profesión tan esixente como son a docencia e a investigación universitarias. Por suposto, os logros alcanzados non viñeron sós e son debidos a que ao longo da miña carreira, contei con grandes mestres, bos equipos e excelentes colaboradores que sempre confiaron en min para levar adiante proxectos innovadores.

É por esta razón polo que hoxe non me gustaría pasar por alto a todas aquelas persoas que xogaron un papel fundamental na miña formación como persoa e na miña traxectoria profesional.

A miña é una historia ligada, en gran medida, a moitos dos aspectos básicos e aplicacións do Magnetismo e á recente chegada da Nanotecnoloxía. Permítanme que aproveite esta oportunidade para que lles amose algúns dos momentos máis significativos da miña carreira e os logros máis importantes destas disciplinas científicas, no período que abrangue dende mediados-finais do século XX a principios do XXI; principalmente referireime ao descubrimento da magnetorresistencia xigante que supuxo a chegada da nova electrónica, a chamada espintrónica, e ás espectaculares aplicacións actuais e ás que se esperan no futuro próximo, no campo da nano-biomedicina, especialmente nas áreas de diagnose e terapia.

"El Magnetismo y la Nanotecnología. Dos aliados en la frontera del conocimiento"

Mi iniciación a la Física y al Magnetismo de la materia.

Mi interés por la Física comenzó en la Universidad de Santiago de Compostela, con los estudios del primer curso de selectivo en 1965. Fue una etapa breve, pero intensa, donde conocí a profesores excepcionales que me inculcaron su amor por la Ciencia, y en particular por la Física, esa gran desconocida, que me "atrapó" toda mi vida.

Como en aquel entonces no estaba implantada la carrera de físicas en Santiago, me trasladé a la Universidad de Valladolid, para estudiar la licenciatura en Ciencias Físicas. Posteriormente, y bajo la dirección del Prof. Juan Ayala Montoro, en la misma

universidad, finalicé mi doctorado sobre materiales magnéticos en 1974. En esa época fue decisiva la visión y orientación de mi director de tesis, a quien considero mi maestro, que supo ilusionarme y guiarme con acierto en el complejo y maravilloso mundo de la investigación en Magnetismo.

En mi tesis doctoral abordé la simulación de procesos y ciclos de histéresis de los materiales ferromagnéticos, [1-2], que son materiales esenciales en muchas aplicaciones tecnológicas como son los electroimanes, transformadores y núcleos, así como en sensores, detectores y medidores de corriente y en la grabación magnética y más recientemente en la biomedicina. La aplicación del Modelo de Stoner y Wohlfarth [3] para la modelización del comportamiento de un sistemas de partículas magnéticas ultrafinas, fue de gran importancia en mis investigaciones y sirvió de base para mis futuros trabajos en nanomagnetismo.

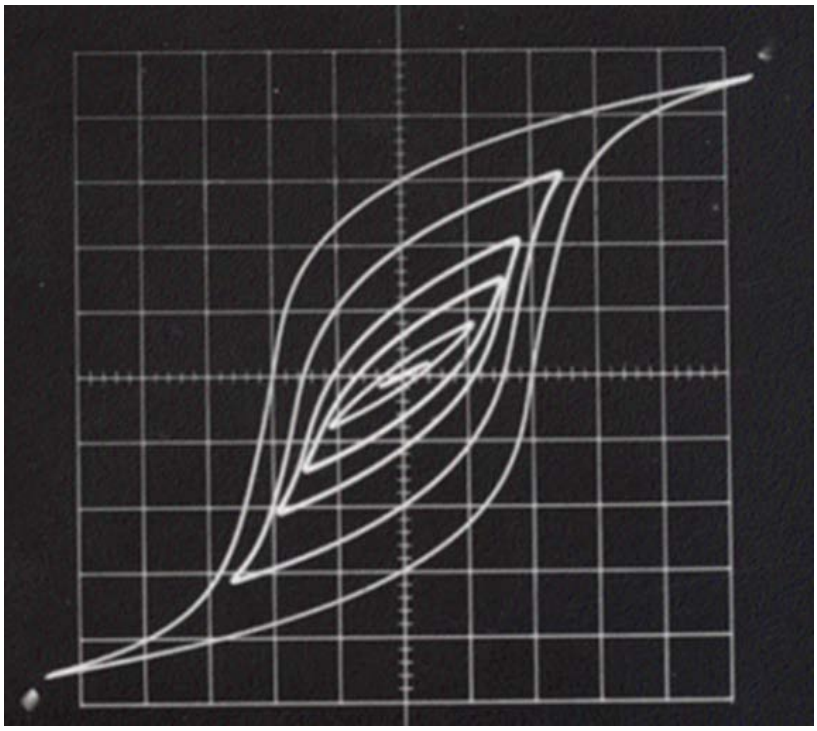


Fig. 1 Familia de ciclos de histéresis de permalloy a 50 Hz. (Ver referencias [1-2])

Quiero recordar que para la implementación de este modelo tuve la oportunidad de usar el Sistema de Computación IBM 1130 [4], donde utilizábamos tarjetas perforadas, en código binario, con el lenguaje Fortran ¡Toda una novedad para su época! Hacia solo 13 años antes, que la IBM había introducido su modelo 305 RAMAC con el primer disco duro de 5 MB [5].

De aquellos tiempos, recuerdo con mucho cariño el ambiente del laboratorio y la facultad, donde convivíamos físicos, químicos y matemáticos en un edifico común. En ese ambiente excepcional conocí al Académico Prof. Vicente Pérez Villar, admirado compañero, que por aquel entonces era Profesor Agregado de Termología de la Facultad de Ciencias de Valladolid, y a quien hoy le agradezco su favorable disposición a contestar este discurso de ingreso en la RAGC.

Después de presentada mi tesis doctoral, me trasladé como PostDoc al Max Planck Institut für Metallforschung de Stuttgart, Alemania (1974-1975), donde tuve la fortuna de integrarme en el grupo del Prof. Helmut Kronmüller [6], a quien considero mi

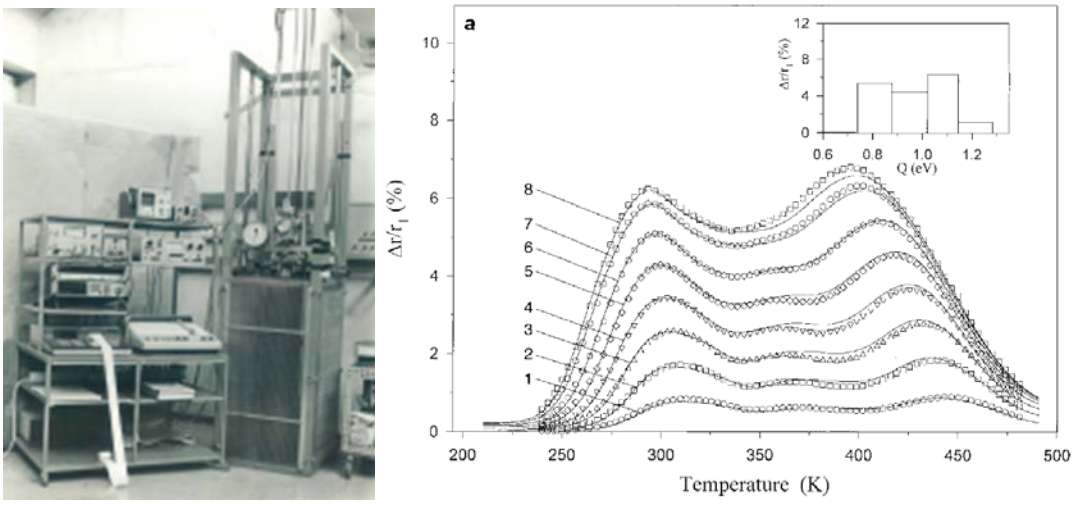


Fig. 2 Equipo de medida de la relajación magnética en el Max Planck Institute de Stuttgart, y resultados experimentales de una ferrita de manganeso. (Ver referencias [6-8])

segundo maestro, que me introdujo en el campo de los óxidos magnéticos, de interés en la electrónica de alta frecuencia.

En ese grupo de excelencia, tuve la oportunidad de trabajar, con investigadores punteros a nivel internacional, que marcaron y moldearon definitivamente mi perfil científico [7-8]. Con el Prof. Kronmüller aprendí a trabajar en equipo y recuerdo con cariño los "cafés" diarios y las reuniones del grupo, que conseguían crear un ambiente muy positivo para la actividad científica.

Con mi reincorporación en 1975 a las Universidades de Valladolid (Burgos) y posteriormente Murcia, continué mi labor investigadora iniciada en Alemania, [9-13].

De aquella época quiero destacar mi colaboración, en la Universidad de Burgos, con los Profesores José I. Iñiguez de la Torre y Carmen Pereira con los que comencé mis investigaciones haciendo de todo, desde la preparación de los materiales en hornos de alta temperatura, hasta el montaje de los equipos de medida. En aquellas épocas difíciles, aprendimos mucho y hoy estos investigadores, son reconocidos científicos en las Universidades de Salamanca y Burgos.

Mi incorporación a la USC. El Magnetismo y la Nanotecnología.

Con mi incorporación, en 1982, como profesor de la Facultad de Física de la Universidad de Santiago de Compostela (USC), comencé una nueva etapa científica, relacionada con la docencia en Electromagnetismo y la investigación en Magnetismo y Nanotecnología.

De aquellos momentos iniciales, me gustaría destacar el empuje con el que abordábamos todos los temas relacionados con la facultad. Así como, en nuestro caso, el afán por proyectar el Electromagnetismo a nivel internacional, que nos animó a

organizar el primer congreso internacional, y todavía único, de la "International Union of Radio Science –URSI" en 1983.

Para la organización de este congreso, conté con la inestimable colaboración del Prof. Eduardo Moreno, a quién quiero recordar aquí. Hoy nuestra área de conocimiento cuenta con un cuerpo docente de profesores muy competentes como son los Profesores Eduardo Moreno, Daniel Baldomir, Francisco Ares, Jorge Mira, Alfonso Fondado, Javier Castro, Juan Antonio Rodriguez y yo mismo.

Tres años después, del 14 al 18 de julio de 1986, tuve la fortuna de ser el responsable local de la organización de la primera conferencia internacional sobre "Scanning Tunneling Microscopy-STM'86", en la que Gerd Binnig and Heinrich Rohrer, de la IBM de Zúrich, presentaron a nivel internacional su instrumento para tomar imágenes de superficies a nivel atómico y por el que ambos, unos meses después, recibieron el Premio Nobel de Física. Este evento supuso el "arranque" de la Nanotecnología como una disciplina cohesionada de gran impacto social y económico, pasando a ser un área preferencial de investigación de los países y laboratorios más vanguardistas.

Este congreso marcó, un antes y un después en mi carrera científica, y el Prof. M. Arturo Lopez Quintela, del Departamento de Química Física y yo mismo, tomamos la firme decisión de "embarcarnos" en la investigación en nanomateriales, con la creación en los años noventa de un laboratorio conjunto, conocido como NANOMAG, introduciendo como novedad la investigación multidisciplinar como algo usual en nuestro laboratorio.

No cabe duda, que debo agradecer especialmente al profesor López Quintela, las muchas horas de trabajo y vivencias que hemos pasado juntos. Con él he aprendido y compartido muchas

ilusiones, que me han abierto una nueva visión de la aplicación conjunta de la física y de la química. Esta colaboración nos ha llevado a una profunda amistad, de la que me siento muy honrado, y que permanece después de más de treinta años.

Fig. 3 Primer congreso internacional de Microscopia de Efecto Túnel celebrado en Santiago del 14 al 18 de julio de 1986. Unos meses después Gerd Binnig and Heinrich Rohrer recibieron el premio Nobel de Física 1986

Fig. 4 Roher y Binning mostrando un microscopio de efecto túnel. El Presidente de la RAGC Prof. Ernesto Vieitez compartiendo algunos momentos con el futuro premio Nobel Rohrer y otros congresistas del STM'86.

Me gustaría también destacar, que gracias a la madurez del grupo alcanzada en la preparación de nanopartículas, fibras y clústeres cuánticos de átomos, con varias patentes aprobadas en Estados Unidos, Asia y Europa, ha sido posible la creación, en 2006, de la empresa Spin Off NANOGAP, en la que actualmente trabajan licenciados y técnicos con una extraordinaria preparación, y son un modelo de innovación y colaboración Universidad-Empresa.

En esta etapa desarrollamos fundamentalmente dos temas: uno ligado a las perovskitas y otro relacionado con las nanopartículas y los clústeres atómicos.

En cuanto al tema de perovskitas, me gustaría resaltar el papel fundamental de las colaboraciones mantenidas con el Prof. Saul Oseroff de la Universidad de San Diego, California y los Dres. Manuel Tovar y Maria Teresa Causa del Centro Atómico Bariloche (CAB). La presencia en Santiago de Compostela y el nombramiento como Doctor Honoris Causa por nuestra universidad, del prestigioso Prof. John B. Goodenough de la Universidad de Tejas en Austin, dejó una huella imborrable en el grupo de perovskitas que estábamos formando.

De aquella época, me gustaría destacar los trabajos realizados con el equipo excepcional que formamos con los Profes. Francisco Rivadulla, Luis Hueso, Jorge Mira, Maria Antonia Señaris-Rodriguez y Rodolfo Sánchez, hoy científicos punteros reconocidos a nivel internacional.

Fig. 5 El Prof. John B. Goodenough de la Universidad de Tejas en Austin. Doctor Honoris Causa por la USC (05/04/2002). Medalla Nacional de Ciencia de los Estados Unidos (2011).

En cuanto a las partículas magnéticas, muchos han sido los éxitos de nuestro grupo alcanzados en ese tema, en el que pasamos de una primera etapa, centrada en la preparación de nanopartículas de óxidos magnéticos con composición, tamaño y forma contraladas a escala manométrica (ver figura 6) a estructuras

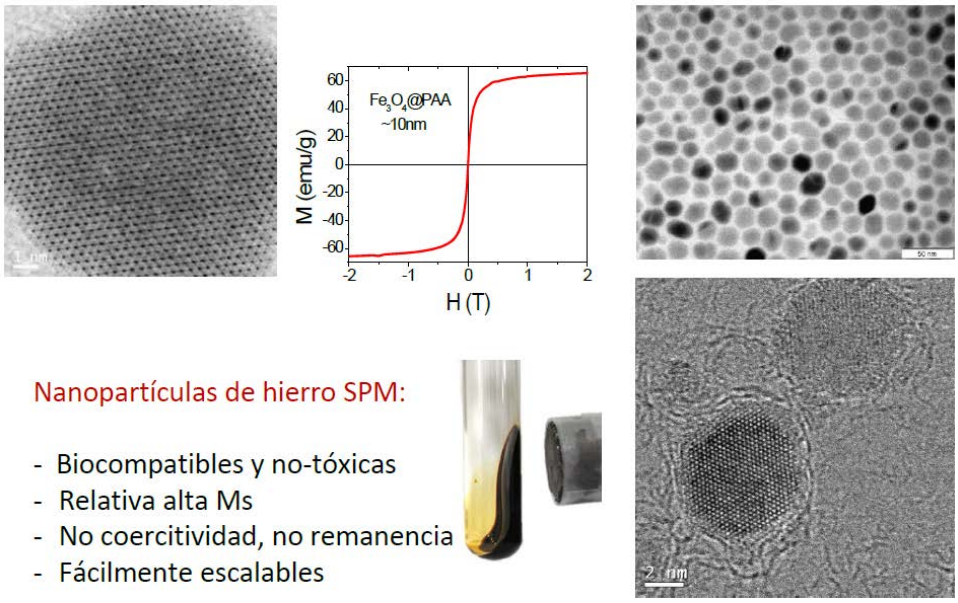


Fig. 6 Nanopartículas de magnetita obtenidas en nuestro grupo de investigación NANOMAG de la USC.

núcleo@cubierta mucho más complejas y jerarquizadas, que permiten la vectorización y selectividad de elementos orgánicos concretos.

En este orden de prioridades, me gustaría resaltar aquí nuestros proyectos actuales con nanopartículas magnéticas para la detección temprana de enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, proyectos que estamos desarrollando con fondos europeos, dentro del programa H2020, en colaboración con el prestigioso grupo dirigido por el Prof. José Castillo y los Dres. Tomas Sobrino y Francisco Campos del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela y el Dr. Manuel Bañobre del INL. Simultáneamente estamos comenzando con una nueva línea de investigación relacionada con la detección y eliminación de toxinas en medios acuosos y en polvo, en colaboración con el importante grupo que dirige Prof. Luis Botana, del Departamento de Farmacología, de la Facultad de Veterinaria en Lugo. Así como, en nuestro grupo se están llevando a cabo trabajos, relacionados con la utilización de nanopartículas magnéticas en medioambiente, en colaboración

con el grupo que dirige el académico Prof. Juan Lema, y los trabajos de recuperación de tejidos con materiales mesoporosos la estamos realizado con éxito, en colaboración con el grupo que dirige el Prof. Francisco Otero, del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la USC. Estos proyectos no podrían llevarse a cabo sin la dedicación y entusiasmo del joven y dinámico equipo de investigación con que cuenta actualmente NANOMAG, en especial gracias al trabajo que desarrolla la Dra. Yolanda Piñeiro y el Prof. Carlos Vázquez y sus colaboradores, las Dras. Zulema Vargas y Susana Yáñez y el estudiante de doctorado Manuel Antonio González Gómez con la reciente incorporación de Lisandra Cristina de Castro.

La etapa del INL. La madurez de la Nanotecnología.

En la cumbre Hispano-Lusa de Évora, en 2005, por acuerdo de los presidentes de gobierno de España y Portugal, fui nombrado Director para la creación y puesta en marcha del Laboratorio Ibérico Internacional de Nanotecnología-INL, Braga (Portugal), organismo internacional creado por España y Portugal para la investigación, en la frontera del conocimiento, de la nanociencia y nanotecnología. El INL es un centro diseñado para albergar 200 investigadores, que desarrollen su trabajo multidisciplinar con infraestructuras científicas de última generación.

Fig. 7 Un centro de excelencia en la Península Ibérica: El Laboratorio Ibérico Internacional de Nanotecnología-INL, Braga (Portugal).

Con este desafío aprendí muchas cosas, la primera mi amor por Portugal y en particular por Braga, que me acogió desde el primer momento como un “bracarense” más, y es donde aún ahora me siento como en casa y la segunda, fue la de asumir la responsabilidad de crear y poner en marcha un centro de excelencia en un contexto internacional, que conjugaba la ciencia de frontera con la innovación tecnológica más exigente.

El reto de la creación de un centro de excelencia como el INL no es una tarea fácil, pero para superar este desafío tuve la fortuna de contar, en la parte científica, con la inestimable colaboración del Prof. Paulo Freitas, prestigioso investigador del Instituto Superior Técnico de Lisboa, y en la parte económica y administrativa con Alejandro Pan. Con ellos compartí alegrías y momentos difíciles y me gustaría a ambos darles las gracias por contar con su amistad y su buen trabajo.

Fig. 8 Visita del Premio Nobel Harold Kroto al INL en 2012.

Fig. 9 Creación y puesta en marcha del INL.

No puedo finalizar mi intervención sobre el INL, sin tener unas palabras de reconocimiento para el Prof. José Mariano Gago, Ministro de Ciencia, Tecnología y Enseñanza Superior de Portugal, recientemente fallecido, quien fue una figura clave para la creación del INL y del que aprendí muchas cosas. Su personalidad irrepetible marcó un recuerdo imborrable en mi memoria.

El futuro del Magnetismo a la nanoescala. En el centro de la revolución industrial.

Permítanme ahora que les comente brevemente los hechos más sobresalientes del magnetismo a nanoescala en estos últimos años y su previsible evolución en un futuro próximo.

En la primera década de este siglo (2000-2010), pasamos de la investigación de nanoestructuras pasivas como son la preparación de nanopartículas, a la fabricación de sistemas más complejos y activos, como son las nanopartículas recubiertas de materiales biopoliméricos que controlan la unión a otra biomolécula y/o la vectorización de drogas. Actualmente, la ciencia y la innovación en estos campos, están centrados en el control y manipulación de nanosistemas más jerarquizados con elementos moleculares, que con toda seguridad nos llevarán "muy pronto" a la convergencia de las diferentes tecnologías: Nano-Bio-Info-Cogno (NBIC). Esta convergencia, reafirmará la conveniencia del trabajo multidisciplinar y abrirá las puertas de una nueva era tecnológica, que muchos científicos empiezan a llamar la próxima "revolución industrial".

Por otro lado, los nuevos desafíos industriales, enfocan la innovación de sus sistemas y productos, dentro de la máxima eficiencia y sostenibilidad posibles, preservando siempre el medio ambiente, y ayudando al mantenimiento del bienestar social. Además, estos desafíos hay que afrontarlos en un mundo

globalizado y cambiante, agravado con el cambio climático, que conlleva la alteración sistemática de nuestros ecosistemas.

El Magnetismo y la Nanotecnologia, aparecen dentro de este contexto como herramientas fundamentales que favorecen el progreso científico y tecnológico, contribuyendo al bienestar social de las generaciones actuales y futuras.

Dos áreas destacan por su incidencia en la ciencia y tecnologías actuales que son:

a) La espintrónica como una de las aplicaciones más importantes de las nanotecnologías a la electrónica, y

b) la utilización de las herramientas del nanomagnetismo aplicados a la investigación en la salud.

a) El descubrimiento de la Magnetorresistencia Gigante. La nueva electrónica: la espintrónica.

Con el descubrimiento del transistor en un cristal de germanio, en 1947, por los físicos estadounidenses Bardeen, Brattain y Shockley de los Laboratorios Bell, se inauguraba una era nueva en la Ciencia y la Tecnología. Con este descubrimiento, estos científicos acababan de abrir las puertas de la electrónica de estado sólido con un alto grado de integración, consolidando así la nueva era de la tecnología de la información y las comunicaciones, y transformando el mundo, a como hoy lo conocemos.

Como sabemos los electrones tienen carga y espín, y hasta muy recientemente, en la electrónica convencional, las cargas se manipularon mediante la aplicación de campos eléctricos, y los espines fueron sistemáticamente ignorados. Contrariamente, en otras tecnologías se usaron los espines, olvidando las cargas de los electrones, como es el caso de la magnetización en los

imanes permanentes o la grabación magnética. Esta imagen cambió completamente, con el descubrimiento de la magneto-resistencia gigante en 1988 [14-15], donde por primera vez se controló, en multicapas de escala manométrica, el movimiento de las cargas eléctricas por la aplicación de un campo magnético externo que modificaba la orientación de los espines. Por este fantástico descubrimiento, Abert Fert y Peter Grünberg recibieron el Premio Nobel de Física en 2007, abriendo las puertas de una nueva era en la electrónica, que quizá puede ser considerada como una de las primeras aplicaciones más importantes de la nanotecnología.

Fig. 10 Peter Grünberg y Abert Fert fueron galardonados en 2007 con el Premio Nobel de Física por su descubrimiento de la magentorresitencia gigante.

Las aplicaciones de la magnetorresistencia gigante han revolucionado las técnicas para la lectura de los datos en los discos duros y es un candidato para muchos dispositivos lógicos futuros, así como para la computación cuántica. Este descubrimiento también ha potenciado el desarrollo de una nueva generación de sensores magnéticos, muy versátiles y precisos, así como el desarrollo de una nueva generación de sistemas y dispositivos electrónicos, basados en el control de las cargas por manipulación de la orientación del espín, que se conoce con el nombre de “espintrónica”.

Todo éstos descubrimientos han sido posibles gracias a que, a mediados de los ochenta, se habían desarrollado técnicas muy sofisticadas de preparación de capas ultrafinas, como es el caso de la técnica de crecimiento epitaxial de haces moleculares.

Estas técnicas, complementadas con el microscopio de efecto túnel que inventaron, por aquellas fechas, Rohrer y Binning permitían ver átomos individuales y mostraban una imagen muy precisa de la superficie de un material, asegurando la perfecta adaptación de las capas. Las técnicas de nanotecnología estaban listas para fabricar, con resolución suficiente, heteroestructuras formadas por multicapas compuestas de capas muy finas, de diferentes metales. Así, y de forma independiente, en el laboratorio de Orsay, en 1988, crecieron multicapas magnéticas alternantes formadas por capas finas de Fe y capas de un material no magnético como el Cr y en Jülich, en 1989, fabricaron estructuras tricapa de Fe/Cr/Fe. Las capas magnéticas de Fe presentaban un alineamiento antiferromagnético, a campo cero, entre los momentos magnéticos y si se aplicaba un campo magnético externo las campas de Fe se magnetizaban paralelamente, con una sorprendente caída de la resistencia eléctrica de más de un 80%, de la heteroestructura formada por multicapas alternantes. Con estas medidas de la caída "gigantesca" de la resistencia eléctrica en presencia de un campo magnético externo, se acababa de descubrir un nuevo efecto conocido como magnetorresistencia gigante (ver fig. 11) y de abrir las puertas de la nueva electrónica de espín: la espintrónica.

Rápidamente, este descubrimiento atrajo la atención de la comunidad científica por su interés fundamental, así como por las enormes posibilidades que ofrecía a la industria de la electrónica, y la investigación sobre multicapas magnéticas y la magentorresistencia gigante se convirtió en un tema muy candente.

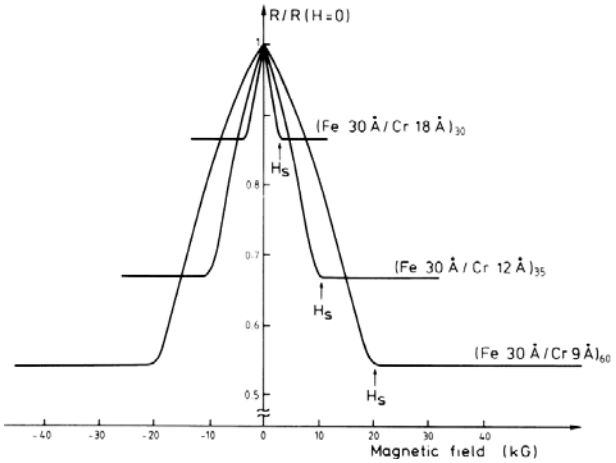


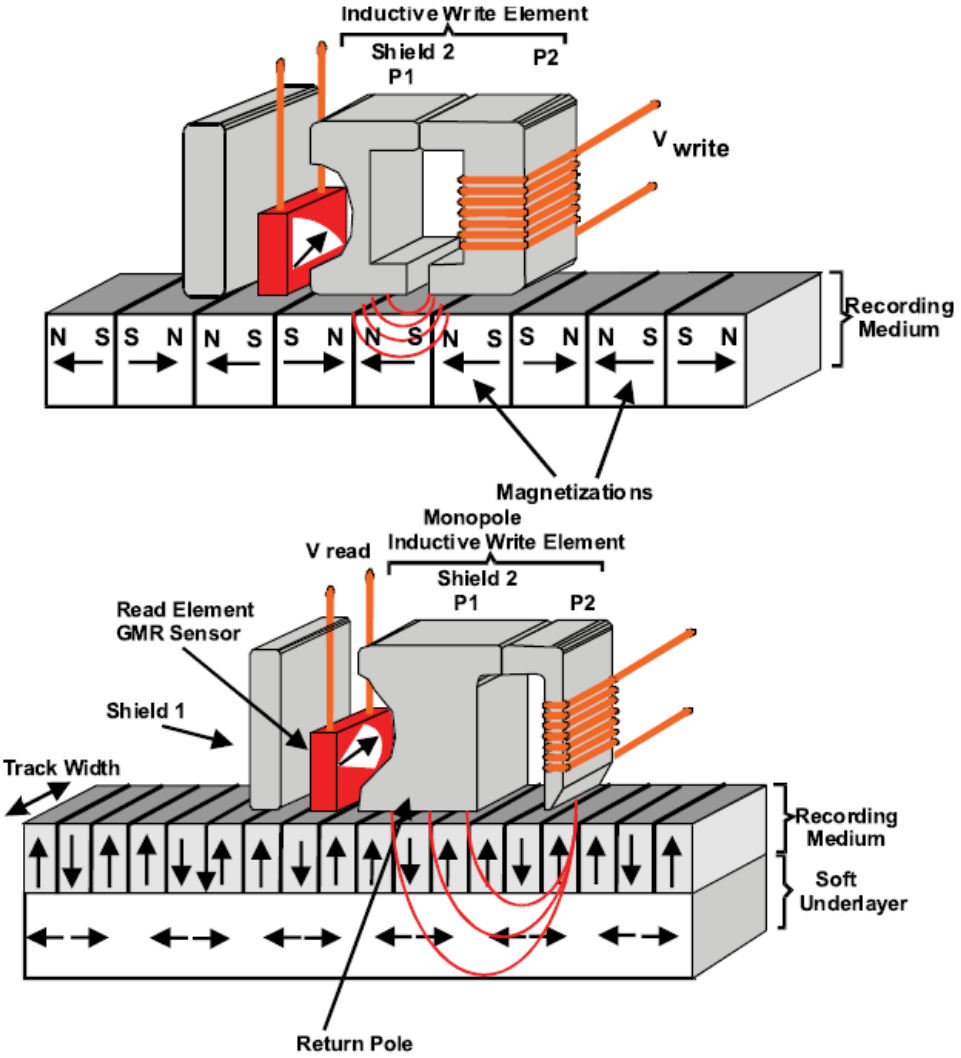
Fig. 11 Magnetorresistencia de tres subredes de Fe/Cr a 4.2 K. (Ver referencia [14])

Quizá, una de las primeras aplicaciones de gran interés fue la utilización de los sensores magnetorresistivos para el diseño de nuevas cabezas lectoras de las unidades de disco duro. Los dispositivos de magnetorresistencia gigante, proporcionan una técnica de lectura sensible y escalable, que ha llevado, en menos de 20 años, a un aumento de la densidad de almacenamientos de la información en más de dos órdenes de magnitud. Este cambio, abrió el camino para el aumento de las capacidades de almacenamiento de información hasta límites insospechados, permitiendo la posibilidad de desarrollar computadoras ultraligeras y reproductores multimedia portátiles.

Actualmente, los sensores magnetorresistivos tienen un abanico muy amplio de aplicaciones, y así los encontramos en un sector como el del automóvil (para medir el desplazamiento y el ángulo del volante) y en un área completa diferente como es en la tecnología biomédica.

Un ejemplo es el uso de estos biosensores magnetorresistivos en la biomedicina. En este caso se usan agrupaciones de biochips magnetorresistivos para el análisis de biomoléculas (ejemplo: los antígenos son atrapados por anticuerpos y también decorados

por otros anticuerpos, marcados con nanopartículas magnéticas que son detectados por sensores magnetorresistivos.



© 2005, Hitachi Global Storage Technologies.

Fig. 12 Esquema general de la grabación magnética longitudinal y perpendicular. (Ver referencia [16])

El avance en este campo es constante, las MRAM (Magnetoresistive Random-Access Memory) es un tipo de memoria no volátil que se está desarrollando ininterrumpidamente desde los años noventa. Actualmente diversos tipos de memorias compiten en el mercado para ser dominantes. Los defensores de las MRAM creen que sus ventajas se van a imponer finalmente, para convertirse en las tecnologías

usuales para todos los tipos de memorias futuras de gran densidad.

El campo sigue en plena ebullición, y hoy tiene muchos frentes abiertos, esperándose avances en conmutación magnética, generadores de microondas, espintrónica de metal magnético/semiconductor, estructuras híbridas, espintrónica con moléculas: nanotubos, grafeno y otras moléculas.

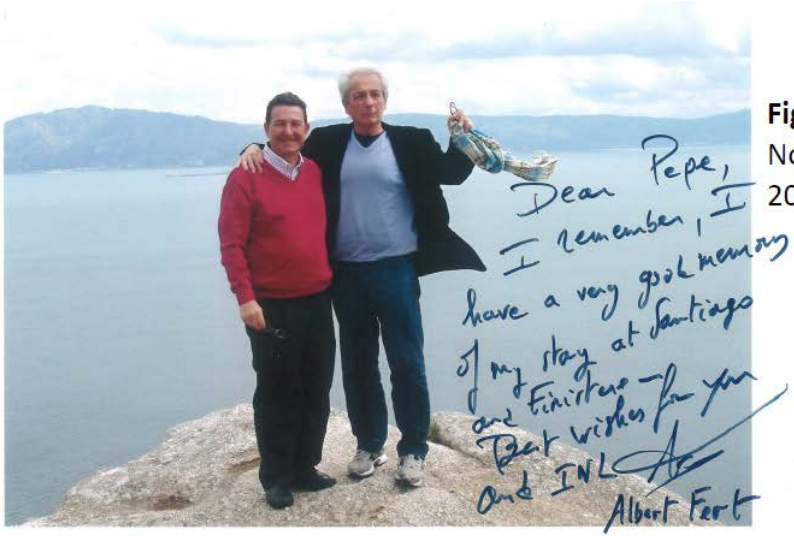


Fig. 13 Una visita del Premio Nobel Albert Fert a la USC en 2010.

Y de nuevo, una vez más, tenemos otro actor en el terreno tecnológico: las perovskitas de manganeso de valencia mixta. Los grupos de Von Helmolt y Jin encontraron, en 1993, unos efectos magnetorresistivos que podían ser varios órdenes de magnitud más elevados que los encontrados en las hetero-nanoestructuras formadas por multicapas de diferentes metales. Por esta razón, a este nuevo efecto se le denominó magnetorresistencia colosal, [17-18].

Este descubrimiento volvió a poner de moda los óxidos, consiguiendo en un solo material unas propiedades magnetorresistivas excepcionales. Quiero recordar que nuestro grupo de investigación también estaba allí, dando respuesta con sus trabajos en partículas de perovskitas y así me gustaría destacar el trabajo que publicamos, un año más tarde del descubrimiento de la magnetorresisencia colosal, en partículas

de perovskita de $La_{0.67}Ca_{0.33}MnO_3$, abriendo un nuevo campo de investigación en estos sistemas.

El descubrimiento de la CMR: la importancia del espin en los óxidos

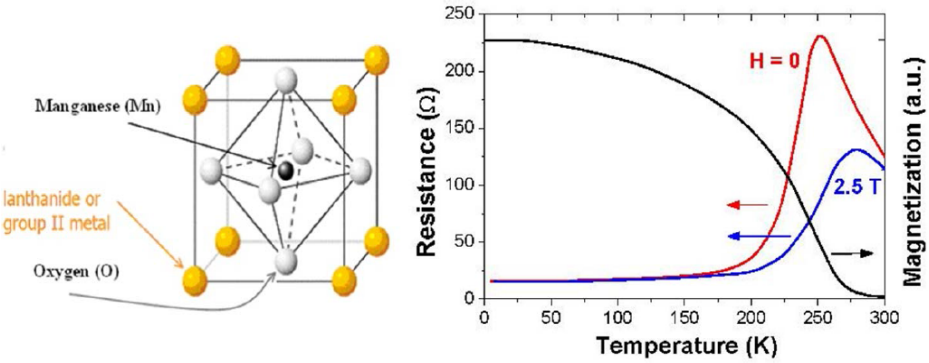


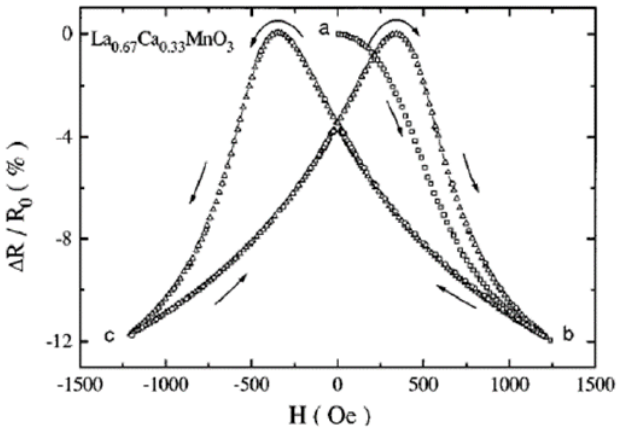
Fig. 14 El descubrimiento de la Magnetorresistencia colosal por Von Helmholt y Jin (1993-1994). (Ver referencias [17-18])

von Helmholt et al., Phys. Rev. Lett. (1993).
Jin et al., Science (1994).

Giant magnetoresistance in fine particle of $La_{0.67}Ca_{0.33}MnO_3$ synthesized at low temperatures

R. D. Sánchez[a)] and J. Rivas
Facultad de Física, Universidad de Santiago de Compostela 15706, Spain
C. Vázquez-Vázquez and A. López-Quintela
Facultad de Química, Universidad de Santiago de Compostela 15706, Spain
M. T. Causa and M. Tovar
Centro Atómico Bariloche, 8400 S.C. de Bariloche, Argentina
S. Oseroff
SDSU, San Diego State University, San Diego, California 92182
(Received 7 August 1995; accepted for publication 24 October 1995)

Un año más tarde (1995)



CMR en Nanopartículas

Fig. 15 El grupo NANOMAG de la USC, solo un año después del descubrimiento de la magnetorresistencia colosal, publicó (artículo recibido y aceptado en 1995) el primer trabajo de CMR en nanopartículas de manganitas, abriendo un nuevo campo de investigación en estos sistemas. (Ver referencia [19])

Sin embargo, todavía hoy, no está claro el posible interés tecnológico de estos sistemas, principalmente porque requieren la aplicación de campos magnéticos muy elevados.

En resumen, se trata de un campo muy prometedor, que con toda seguridad, va a traer muchas novedades en el futuro próximo.

Permítanme ahora, que finalice mi intervención presentando una perspectiva prometedora y de gran futuro como es la aplicación del Magnetismo y la Nanotecnología a la Biomedicina:

b) El Magnetismo y la Nanotecnología aplicados a la investigación en el ámbito de la salud.

Aunque sea un compañero invisible, el magnetismo es uno de los estímulos constantes que modulan la vida de una forma más inadvertida que, por ejemplo, la luz, cuya presencia y beneficios son más que evidentes. Sin embargo, solemos olvidar que la tierra es un imán de dimensiones colosales sobre el que vivimos y cuyo campo magnético nos envuelve e irradia sin cesar. La adaptación de algunos organismos vivos tales como bacterias, algas, insectos, pájaros y mamíferos al medio los ha llevado a poder sintetizar de manera natural nanopartículas magnéticas en el interior de sus tejidos utilizando procesos que en los últimos años han sido la inspiración de nuevas rutas sintéticas de interés en el ámbito químico tales como las "jaulas de proteínas – protein cages" [20]. Muchos de estos organismos usan las partículas magnéticas como sensores de orientación y navegación, para detectar el campo magnético terrestre. Aunque todavía hoy no está completamente claro los detalles de cómo se realiza la detección magnética en muchos animales, si está admitido la importancia de estos nanosistemas en la orientación y navegación de los mismos. Un buen ejemplo de orientación magnética se encuentra en las magnetobacterias, que tienen la

capacidad de sintetizar partículas de magnetita entre 40-100 nm, que actúan como pequeñas brújulas que se orientan bajo el campo magnético terrestre [21].

Por otra parte, los nanomateriales actúan a escalas que van desde las dimensiones moleculares hasta los organismos microscópicos, permitiendo detectar y manipular directamente las moléculas, proteínas, virus, bacterias y sistemas celulares. Esto posiciona a la nanotecnología con grandes ventajas para el diagnóstico y la terapia para el tratamiento de ciertas enfermedades.

El informe del "ESF-Scientific Forward Look on Nanomedicine", presentado por el comité de expertos (al cual tuve el honor de pertenecer) de la European Science Foundation en febrero de 2005, plantea las oportunidades y una propuesta de la ruta a seguir para la utilización de las herramientas de la Nanotecnología en la Salud [22]. Según este informe los elementos claves de la Nanotecnología aplicados a la Nanomedicina son:

- El uso de las técnicas analíticas y dispositivos nanotecnológicos que permitan una mejor comprensión de las bases moleculares de la enfermedad, incluyendo la obtención de las mejores imágenes posibles a nivel molecular y celular, que a su vez puedan ser mostradas a los pacientes para favorecer su predisposición y respuesta a la terapia.

- Asimismo, es importante el diseño de terapias multifuncionales a escala manométrica y sistemas de liberación de fármacos, para disponer de terapias más eficaces.

Es muy interesante resaltar que precisamente son las nanopartículas de magnetita y sus variantes, aquellas mismas que sintetizan los seres vivos, las más usadas para las aplicaciones biomédicas. La estrategia clave que se sigue para poder aumentar sus capacidades es añadir cubiertas con materiales de diversa funcionalidad física, química y biológica, que además permiten su integración en dispositivos basados en nanomagnetismo y espintrónica.

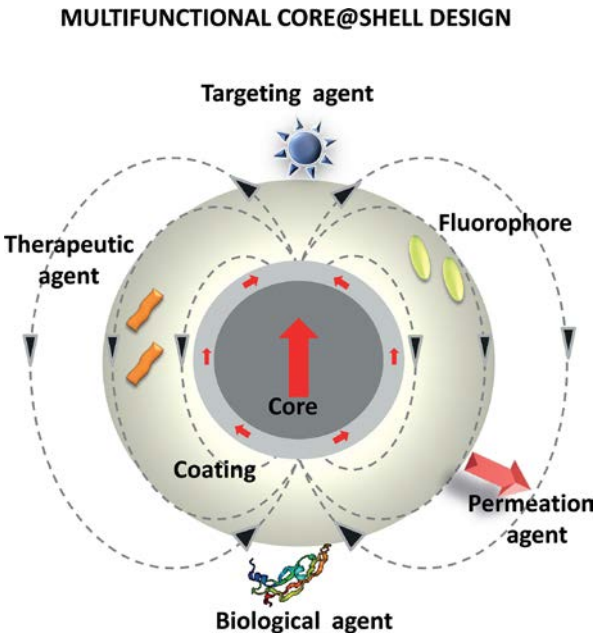


Fig. 16 Estrategia de las nanopartículas con núcleo magnético y cubiertas multifuncionales biocompatibles. (Ver referencia [23])

Esta arquitectura núcleo@cubierta multimodal permite que las nanopartículas tengan un papel relevante en aplicaciones de diagnóstico "in vivo" tan diversas como: actuando como elementos básicos en imagen médica como son el MRI, el MPI y los dispositivos de la imagen molecular, agentes de contrastes; y en terapias como: la hipertermia magnética, de interés para el tratamiento de ciertos cánceres localizados, la liberación controlada de medicamentos y la ingeniería de tejidos. Y también para desarrollos de diagnóstico "in vitro" en los que las

partículas magnéticas son elementos básicos para la separación magnética celular, marcaje celular (cell-tracking), inmunoensayos, o para dispositivos en base sistemas de magnerorresistencia gigante tipo “lab on chip”.

Como el campo es muy amplio, voy a intentar resumir en unas pocas líneas la importancia del nanomagnetismo aplicado a la biomedicina, mostrando el alcance de algunas técnicas en las que hemos trabajado, y seguimos trabajando, como es el caso de la hipertermia magnética, la ingeniería de tejidos, la liberación controlada de medicamentos y el MRI en imagen médica.

Hipertermia Magnética

Empezaré por la hipertermia magnética, una de las aplicaciones más desarrolladas en el campo biomédico, y que se fundamenta en la aplicación de un campo magnético alterno de frecuencias medias a altas sobre nanopartículas magnéticas, que se ven de esta manera forzadas a seguir la oscilación del campo, lo que desata diversos mecanismos, entre ellos la fricción, que generan calor. Es un proceso físico intrincado en el que participan numerosos parámetros físicos y por ello el aumento de temperatura que se puede lograr depende de la intensidad y frecuencia del campo magnético perturbador, de las características de las nanopartículas (su tamaño, composición, recubrimiento, propiedades magnéticas y concentración) y las características del medio que las rodean (viscosidad, calor específico, etc.) [24].

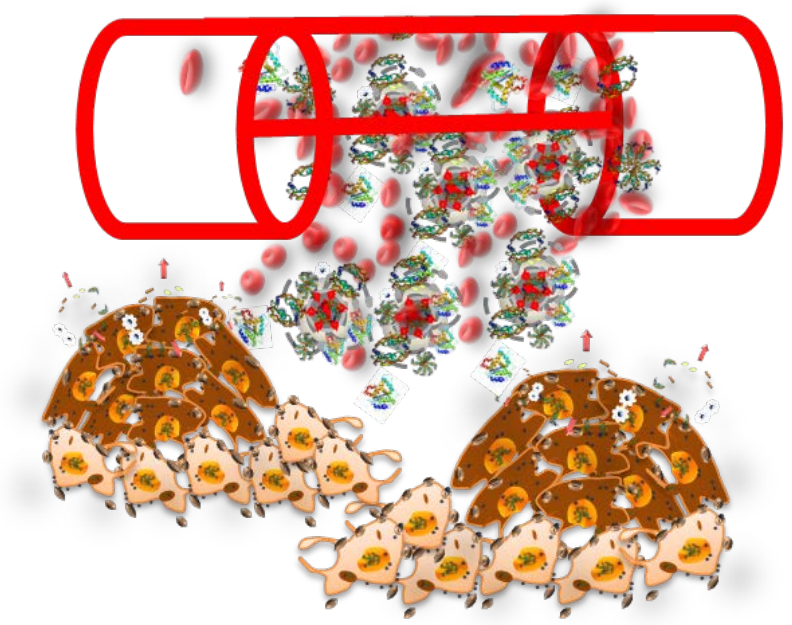


Fig. 17 Nanopartículas magnéticas funcionalizadas para actuar sobre un zona tumoral mediante hipertermia magnética.

De los diversos usos que se estudian, como por ejemplo la hipertermia moderada para promover la diferenciación y proliferación de algunas líneas celulares, [25], la aplicación más prometedora es como terapia oncológica complementaria.

El uso de la temperatura para facilitar diversos procesos de curación es un mecanismo de defensa natural que el propio cuerpo logra mediante la subida de la fiebre y es desde la Grecia clásica considerada como un agente terapéutico [26]. Numerosas han sido y son las técnicas como los ultrasonidos focalizados, infrarrojos, microondas, o la infusión de líquidos calentados, que permiten calentar regiones extensas del cuerpo para tratar problemas leves como contracturas o como tratamientos complementarios en enfermedades oncológicas. Es en este último campo donde la aportación de la hipertermia magnética se espera que sea más importante, ya que permite actuar sobre

los tumores de una manera muy local y controlada, evitando los efectos secundarios de técnicas menos selectivas como la quimioterapia.

Las nanopartículas magnéticas son inyectadas en zonas cancerígenas con el objetivo de aumentar la temperatura en un rango muy preciso entre los 42-45 ºC para debilitar o literalmente destruir a las células tumorales sin dañar a las celular sanas. Expuestas a los numerosos ciclos del campo magnético, las nanopartículas se calientan hasta la temperatura deseada provocando su acción terapéutica en el lugar adecuado y la terapia se puede repetir cuanto sea necesario, sin producir daños colaterales en las células sanas adyacentes y sin que el campo magnético externo provoque efectos secundarios, como pueden ser quemaduras y daños en células sanas que provoca la radioterapia [23].

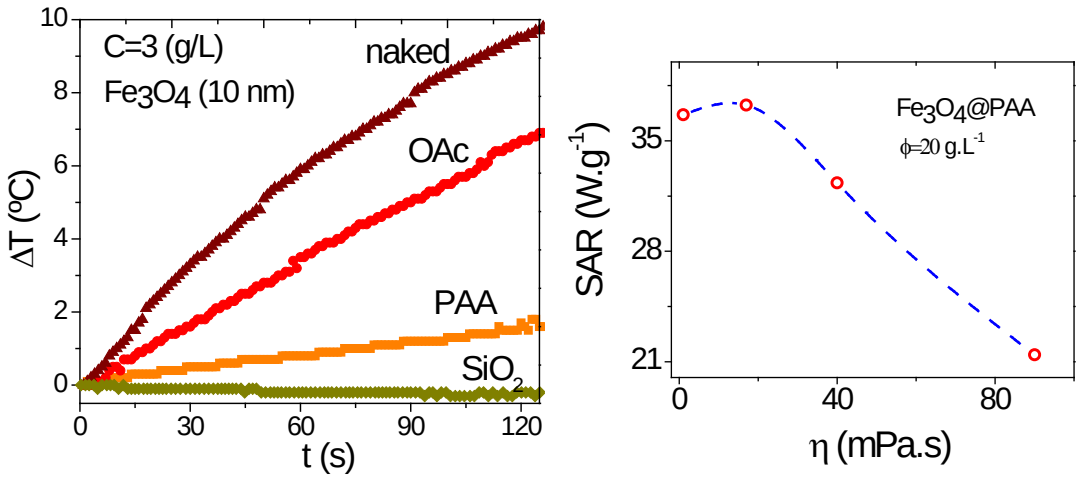


Fig. 18 Influencia del recubrimiento de las partículas magnéticas y las características del medio en los resultados de la eficacia de la hipertermia. (Ver referencia [24])

En los últimos años la hipertermia magnética ha conseguido el hito de saltar del prototipo de laboratorio al ámbito médico gracias a los estudios y ensayos clínicos hechos en la Charité – Universitätsmedizin de Berlin, con la aprobación Europea en

2010 como terapia combinada, y la comercialización, a través de la empresa MAGFORCE, de un equipo plenamente operativo para tratar glioblastomas. La terapia consiste en inyectar al paciente, directamente en la zona tumoral, un ferrofluido basado en nanopartículas de magnetita con una cubierta biocompatible de amilosano y exponerlo después al actuador magnético, que trabaja a una frecuencia de 100 kHz mientras, se controla la temperatura con un tomógrafo computarizado y un software dedicado que calcula la tasa de distribución de calor. La técnica se está ensayando para otros tipos de cánceres (próstata,…) y abre una puerta muy esperanzadora para el futuro de los tratamientos oncológicos.

En estas aplicaciones, el control térmico es un requisito crítico a la hora abordar una terapia con las suficientes garantías, por lo que el número de estudios sobre nanopartículas magnéticas dedicadas a aplicaciones basadas en hipertermia magnética ha crecido incesantemente en los últimos años y ha permitido desarrollar aplicaciones tan avanzadas como la liberación controlada de fármacos y diversos agentes biológicos con actividad terapéutica basados en hipertermia magnética [23].

La estrategia seguida en estos desarrollos consiste en combinar núcleos magnético, susceptibles de ser calentados mediante la acción de un campo externo, con una cubierta de un material capaz de responder al calor. Polímeros termosensibles como el PNIPAM, Poly-N-isopropylacrylamide, que se contraen al aumentar la temperatura y son capaces de contener fármacos en su estructura reticular, son la elección más utilizada para ensayar diferentes pruebas de carga y liberación de fármacos con la ayuda de un campo magnético externo que produce el calentamiento de los núcleos magnéticos.

Existe además la posibilidad de modelar la temperatura de transición de ovillo expandido a colapsado en un rango entre los 30 a los 52 ºC de nanohíbridos de magnetita con PNIPAM en función del grado de dopaje magnético [27]. En concreto, esto es de gran utilidad para diseñar nanoestructuras que colapsen y expulsen el fármaco a una temperatura de interés biomédico, que permita por ejemplo una acción combinada en la que primero se libere un fármaco y después se alcance un rango térmico de debilitación de células tumorales en tratamientos oncológicos. Para ello, es preciso que el hibrido magnético permanezca en la configuración expandida a temperaturas ligeramente superiores a la temperatura del cuerpo, 38 ºC, lo que en algún caso ya se ha conseguido mediante un porcentaje preciso de dopaje magnético o la mezcla de biopolímeros (chitosano) que dotan de mayor resistencia estructural al termopolímero [28]. El reto de los estudios es conseguir una gran capacidad de carga, la estabilidad del nanohíbrido a lo largo del proceso de distribución al órgano diana y obtener una liberación en el tiempo controlado, pocos minutos, y bajo la temperatura adecuada.

Y quiero añadir otra línea de trabajo basado en nanoestructuras híbridas con nanopartículas magnéticas, que logra aunar en un único material varias funcionalidades, y que está cimentando el camino de una nueva ingeniería de tejidos basada en materiales magnéticos. A lo largo de la historia de la medicina, se han ido usando diversos materiales para la regeneración de huesos, tales como madera, metales, polímeros, etc. que en el mejor de los casos conseguían dar resistencia estructural a zonas con lesiones óseas grandes. Sin embargo, el paradigma moderno, requiere de soluciones que permitan la regeneración completa de la funcionalidad biológica, lo que obliga a desarrollar materiales que mimeticen la arquitectura y los poros de los huesos, y

permitan la revascularización y osteogénesis completa. Los efectos secundarios derivados del cáncer de hueso y las fracturas, son los mayores demandantes de nuevas soluciones en ingeniería de tejidos ya que reducen enormemente la calidad de vida de los pacientes y requieren de nuevas aproximaciones que incorporen no solo la regeneración estructural sino además una funcionalidad terapéutica a largo plazo.

Una primera mejora de los andamios tradicionales se basa en híbridos de materiales biocompatibles tales como la [policaprolactona, hidroxiapatita , colágeno, etc.] que poseen buena resistencia mecánica, distribución biométrica de los poros y capacidad para cargar fármacos. Según la composición del híbrido se consigue una jerarquía de poros que permite diversos grados de osteogénesis y revascularización.

Sin embargo, se están dando nuevos pasos mediante la incorporación de nanopartículas magnéticas a estos híbridos porosos, que además de tener una estructura biomimética poseen la posibilidad de proveer diversas funciones terapéuticas tales como la aplicación de ciclos hipertermia magnética para tratar zonas tumorales residuales y liberar fármacos de forma controlada.

Esta nueva generación de “andamios magnéticos” se puede modelar mediante las nuevas técnicas de bioimpresión 3D, que logran generar piezas con la morfología, composición y porosidad adecuada para cada lesión. Además, controlando el dopaje magnético en las mezclas, se consigue además crear zonas de andamios diseñadas con un gradiente magnético que permiten no solo el guiado magnético interno de nanotransportadores magnéticos con fármacos para su recarga continuada o la introducción de principios activos diferentes sin

cirugía, algo impensable en los viejos injertos, sino además la fijación mediante anillos externos sin necesidad de insertar el andamio mediante clavos y su posterior extracción, [29 - 33], (Ver Figura 19).

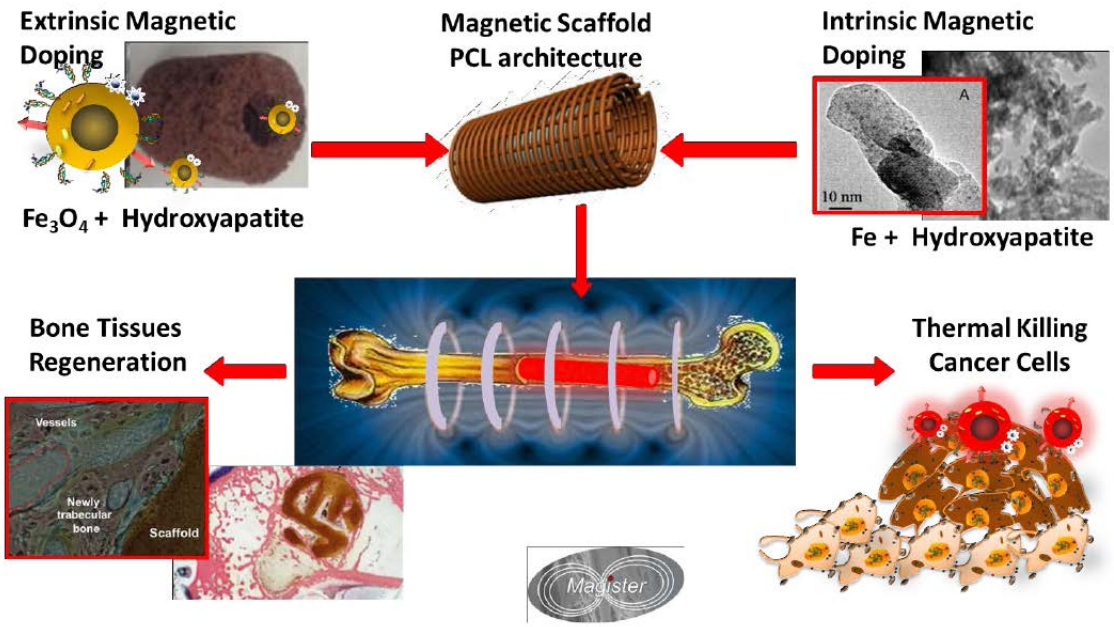


Fig. 19 Utilización de la hipertermia magnética, con una nueva generación de materiales (Magnetic Scaffolds), para la ingeniería de tejidos con acción terapéutica y una completa regeneración biológica. Proyecto Europeo MAGISTER [29].

La imagen por resonancia magnética nuclear (MRI)

La imagen por resonancia magnética nuclear (MRI) es una de las técnicas de imagen más utilizadas en el campo clínico para el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades, como es el caso de los accidentes cerebrovasculares o el cáncer. Esta técnica permite la visualización de tejidos y órganos internos con diferentes contenidos de agua, dentro del cuerpo. Las técnicas de imagen basada en MRI muestran características que las posicionan muy favorablemente frente a otras técnicas, por su alta resolución espacial y por tratarse de una técnica no invasiva,

que utiliza radiaciones no ionizantes, inocuas para el cuerpo humano. No obstante, la sensibilidad de esta técnica, a veces, no es suficiente para distinguir entre tejidos sanos y dañados adyacentes; para salvar estas dificultades, se usan los agentes de contraste, que mejoran sustancialmente la resolución de las imágenes y usualmente permiten distinguir entre los diferentes tejidos más próximos. Este es uno de los temas actuales de más actividad investigadora, por la transcendencia que tiene, para su fortalecimiento como técnica fiable y consolidada en el mundo clínico.

Una imagen típica de MRI consiste en píxeles que representan la intensidad de la señal de resonancia magnética nuclear de los átomos de hidrógeno en el agua y la grasa de los organismos vivos. El fundamento de la técnica comienza en los años 40, con los trabajos de Purcell y Bloch, [34], que cuantificaron el fenómeno de la resonancia magnética nuclear en medios materiales. En un campo magnético externo B_0, los espines nucleares del hidrógeno se alinearán de manera paralela o antiparalela a este campo magnético externo. La diferencia en las poblaciones de protones paralelos y antiparalelos se determina por la diferencia de energía entre los dos estados. El exceso de población de protones en una dirección frente a la otra es tan pequeño que sólo se detecta el 0,001% del hidrógeno presente en ese entorno, ya que domina la energía térmica (estadística de Maxwell-Boltzmann) de cada núcleo frente a la diferencia de energía entre ambos estados, que es muy pequeña [35]. La magnetización longitudinal, M_z, asociada a este proceso es estática y no permite su aprovechamiento para producir información de MRI espacial útil.

Para salvar esta dificultad, simultáneamente a la presencia del campo magnético externo, se aplican pulsos magnéticos de radio frecuencia sintonizada para oscilar a la frecuencia de Larmor de

los protones, B_{RF}. De esta manera los protones absorberán esa energía, entrando en resonancia e alterando la población antiparalela frente a la paralela. Como consecuencia de este desequilibrio, la magnetización longitudinal, M_z, que es paralela al campo magnético externo, disminuye, y simultáneamente se genera una magnetización transversal, M_{xy}, que es perpendicular al campo magnético aplicado B_0 (ver figura 20).

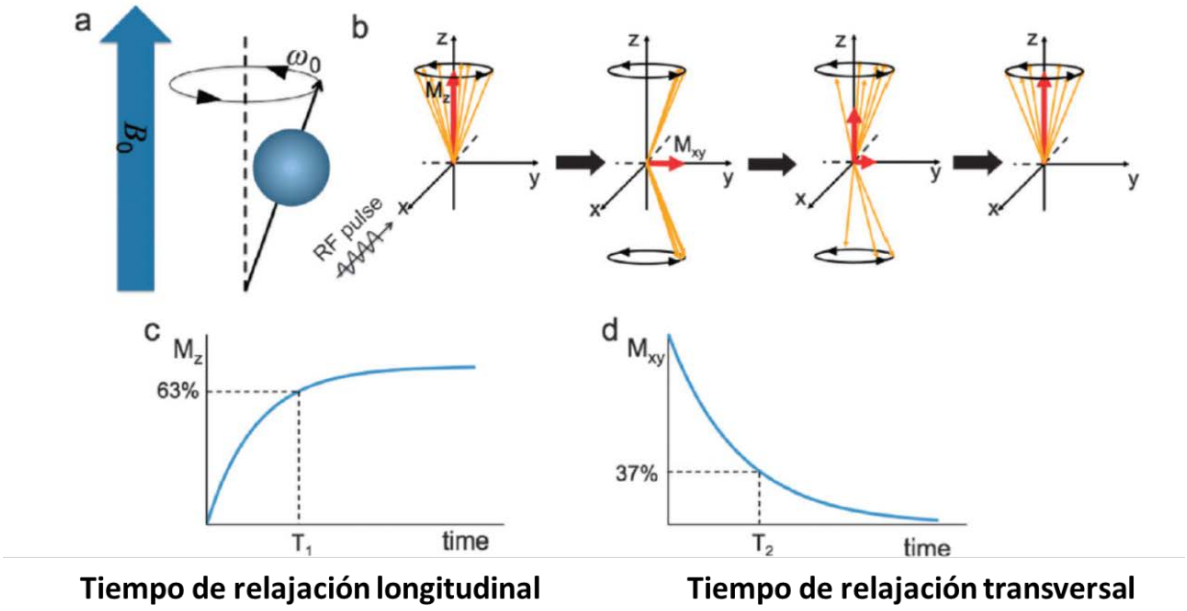


Fig. 20 Principios de imagen por resonancia magnética nuclear (MRI). Ver referencia [35].

En cuanto desaparecen los pulsos, los protones devuelven esa energía absorbida mediante un proceso de relajación magnética donde la componente longitudinal de la magnetización lleva asociado un tiempo de relajación T_1 y la trasversal T_2. Los tiempos que tardan en relajar la componente transversal y longitudinal, son diferentes para cada tipo de tejido y dependen del entorno magnético de cada molécula, su libertad para difundir entre los tejidos, la inhomogeneidad del campo magnético a su alrededor, etc. Los valores de los tiempos de relajación van asociados a la brillantez o la oscuridad de la imagen. Así, los tejidos con T_1 más cortos aparecen más

brillantes en imágenes ponderadas positivas, y las partes con T_2 muy reducidas se vuelven más oscuras con imágenes ponderadas negativas. El contraste de las imágenes obtenidas depende de los valores de los tiempos de relajación en cada tejido. Para realzar este contraste se requiere el uso de agentes específicos, que alteren magnéticamente el entorno de las zonas o tejidos de interés e induzcan un cambio en los tiempos de relajación. Comúnmente, los agentes de contraste son útiles para la reducción de T_1 o T_2, p. ej.: los quelatos de gadolinio funcionan como agentes de contraste "brillantes" y las partículas de óxidos magnéticos como agentes de contraste "oscuros".

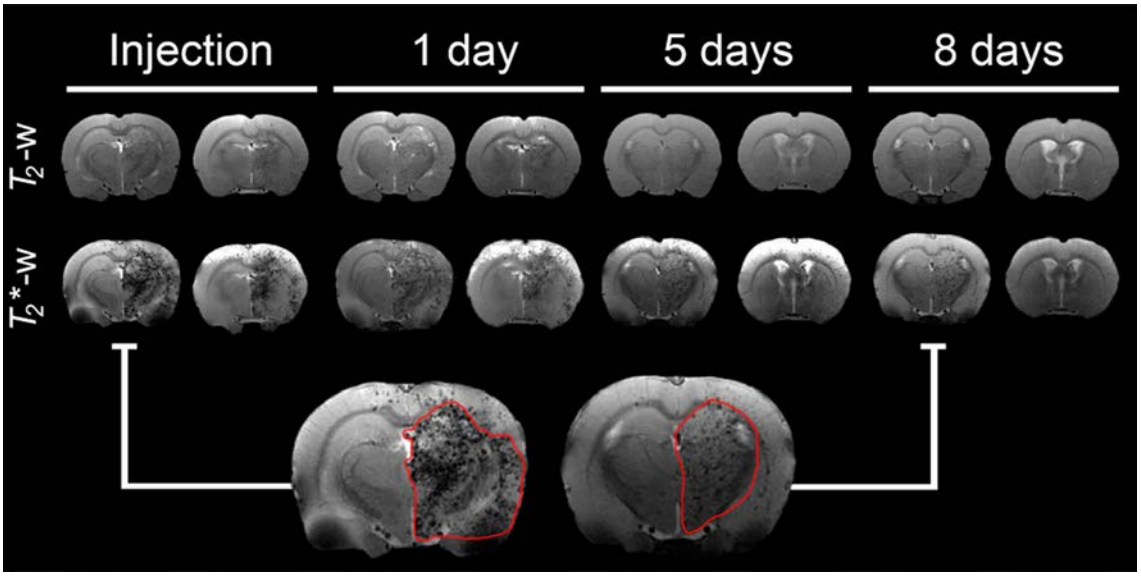


Fig. 21 Evolución durante 8 días del marcaje celular con nanopartículas magnéticas para contraste en MRI dentro de cerebro de una rata. Ver referencia [36].

Con el fin de mejorar el contraste y evitar "artefactos" que dificulten la interpretación de las imágenes, actualmente, se está trabajando, con gran actividad, en la preparación de nanoestructuras que ofrecen en un solo nano-objeto la mejora dual de los tiempos de relajación T_1-T_2 [37].

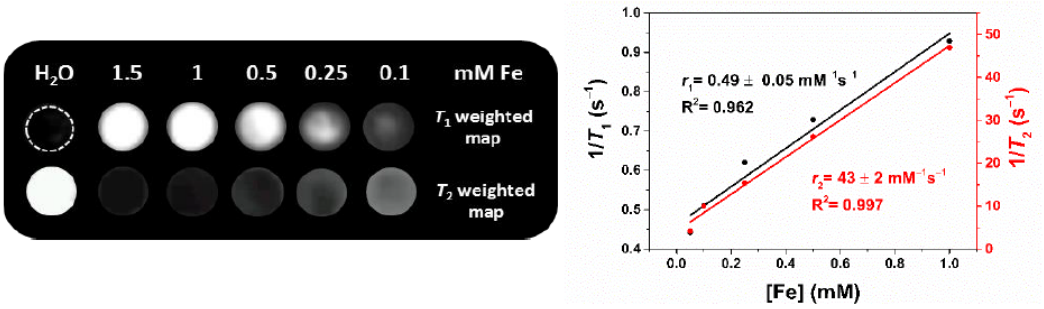


Fig. 22 Agente de contraste MRI dual, imágenes y relajometría en respectivamente equipos de 9.4 (T). (Ver referencia [38])

Las actualizaciones de las técnicas de MRI son constantes y hoy nos encontramos con equipos de enorme versatilidad. Una actualización de esta técnica denominada MRI funcional, permite registrar la función cerebral basándose en el incremento del flujo de sangre en la vasculatura local que acompaña a la actividad neuronal. El aumento del flujo sanguíneo es la respuesta a un incremento del metabolismo que requiere mayor cantidad de oxígeno en la zona activa y el hierro contenido en la hemoglobina funciona como agente de contraste que reduce T_2* a nivel local [39 - 40].

Otra variante de MRI, llamada Imagen por Tensor de difusión, (DTI), usa un equipo genérico de MRI para registrar como las moléculas de agua penetran y rodean las fibras que conectan las diversas partes del cerebro, permitiendo delinear su trazado.

La combinación de técnicas funcionales, como son PET y f-MRI, de gran resolución espacial, sin embargo presenta poca resolución temporal, de varios segundos, y requieren de la combinación con técnicas tales como la electroencefalografía (EEG) o la magnetoencefalografía (MEG) con resolución temporal de milisegundos. Por lo que, normalmente, estos resultados se complementan con otras técnicas que permiten interpretar con más fiabilidad el estudio de los procesos funcionales. Muchas

veces la correlación de datos entre las diferentes técnicas es fuente de no pocas dificultades y controversias [39], que se deben analizar con mucho cuidado.

No obstante, podemos afirmar que estos resultados y otros que se están generando en la actualidad, sin duda nos permiten afirmar que abren la puerta al desarrollo efectivo de nuevas metodologías no invasivas para la detección, seguimiento y tratamiento de enfermedades de gran impacto social como son el Alzheimer y el Parkinson.

Para finalizar me gustaría comentar, dos proyectos europeos, del programa H2020, en los que estamos actualmente involucrados relacionados con la:

Utilización de nanoestructuras magnéticas para la detección y tratamiento del Alzheimer

El síndrome de Alzheimer es una enfermedad de las llamadas en cascada, con múltiples causas y de difícil diagnóstico, que constituye una de las enfermedades neurodegenerativas que más incidencia está teniendo en el mundo por el envejecimiento de la población y será causa de grandes problemas para los sistemas sanitarios en las próximas décadas. Por ello y dado que a día de hoy no existe un método efectivo para la detección precoz de este tipo de enfermedades, se hace necesario un gran esfuerzo investigador para el desarrollo de nuevas formas de diagnóstico y terapias eficaces.

Es en este campo, es donde nuestro grupo de investigación está involucrado actualmente, con el grupo de Neurociencias del Hospital Clínico de Santiago de Compostela y diez grupos europeos más, en dos proyectos H2020 dedicados a la

utilización de nanoestructuras magnéticas para la detección y tratamiento del Alzheimer.

Fig. 23 Participación del grupo NANOMAG de la USC en dos proyectos europeos H2020 utilizando nanoestructuras para la detección y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Para ello, aprovechamos la versatilidad que ofrecen las nanopartículas magnéticas para la detección con mayor contraste en MRI y PET, su capacidad para liberar fármacos de una manera controlada y su habilidad para llevar una cubierta funcionalizada con agentes biológicos que permitan una adecuada biodistribución, manteniendo la biocompatiblidad sin efectos tóxicos y una acción teragnóstica completa.

Estos proyectos están actualmente en desarrollo y los primeros resultados son ya positivos, indicando que las nanoestructuras magnéticas, son unas estructuras muy útiles y versátiles, que tienen todavía una larga trayectoria en el mundo de las aplicaciones biomédicas.

…Y finalmente,

me gustaría concluir mi discurso de ingreso como Académico Numerario en la Real Academia Gallega de Ciencias, agradeciendo de nuevo al Presidente y a todos los Académicos por haber considerado mi trayectoria académica e investigadora merecedora de este reconocimiento.

También quiero agradecer a todos los investigadores y colaboradores que trabajaron con ahínco para sacar adelante los proyectos en los que hemos estado involucrados. Ellos son verdaderamente los protagonistas merecedores de esta distinción.

Y todo esto se lo debo a mis padres, que me dieron una educación extraordinaria, en momentos difíciles, y a mi familia, que me proporcionaron el ambiente y el apoyo imprescindibles para que pudiera desarrollar mi trabajo con la tranquilidad necesaria. ¡Sin ellos nada habría tenido sentido! Mi esposa Ana, me acompañó en las alegrías y en los momentos difíciles, y sus consejos siempre estuvieron acertados. ¡No podría concebir mi vida sin ella! El haber tenido a mis hijas Berta y Lucia, es el mayor privilegio que la vida me ha dado, y estaré siempre en deuda con ellas por las horas que no les he dedicado por mis ausencias profesionales. También estoy muy agradecido a las nuevas incorporaciones de la familia, Jacobo y Juan Carlos, y especialmente a mi nieto Juan, que llena mi vida de felicidad y alegría, haciéndome sentir de nuevo con más vitalidad.

¡A todos ellos, muchas gracias!

Referencias

[1] Rivas, J. *Aportaciones al estudio del comportamiento de circuitos con histéresis magnéticas*, Tesis Doctoral, Universidad de Valladolid, (1974).

[2] Rivas, J., Zamarro, J.M., Martín, E. *Simple Approximation for Magnetization Curves and Hysteresis Loops* IEEE Transactions on Magnetics, **17 (4)**, pp. 1498-1502, (1981).

[3] Stoner, E. C.; Wohlfarth, E. P. A *Mechanism of Magnetic Hysteresis in Heterogeneous Alloys*. Philos.Trans. R. Soc. Lond. Ser. A Math. Phys. Sci. **240**, 599-642, (1948).

[4] The IBM 1130 computing system. https://www-03.ibm.com/ibm/history/exhibits/1130/1130_intro.html

[5] The first hard disk drive, the IBM Model 350 disk storage was announced in 1956. http://factmyth.com/factoids/the-first-hard-drive-was-announced-in-1956/

[6] Kronmüller, H. *Nachwirkung in Ferromagnetika,* Physics Theoretical, Mathematical & Computational Physics · Springer Tracts in Natural Philosophy, (1968).

[7] Walz, F., Rivas, J. *Magnetic aftereffects in manganese ferrites* physica status solidi (a), **37 (1)**, pp. 151-160, (1976).

[8] Walz, F., Rivas, J., Brabers , J. H. V. J., Kronmüller, H. *Analysis of Magnetic After-Effects in Manganese Ferrites* phys. stat. sol. (a) **173 (2)**, pp. 467-481, (1999).

[9] Panizo, M., Castellanos, A., Rivas, J. *Finite-difference operators in inhomogeneous anisotropic media* Journal of Applied Physics, **48 (3)**, pp. 1054-1057, (1977).

[10] Castellanos, A., Panizo, M., Rivas, J. *Magnetostatic multipoles in cartesian coordinates* American Journal of Physics, **46 (11)**, pp. 1116-1117, (1978).

[11] Rivas, J., Iñiguez, J., Ayala, J. *Magnetic aftereffects in nickel ferrites* Applied Physics, **19 (1)**, pp. 71-74, (1979).

[12] Rivas, J. *Nonlinear Approximation for Magnetic Aftereffects in Magnetite* IEEE Transactions on Magnetics, **17 (6)**, pp. 3471-3472, (1981).

[13] Iñiguez, J., Rivas, J., Abellán, J. *Influence of nickel on iron-deficient spinel ferrites* Applied Physics, **25 (1)**, pp. 35-3,(1981).

[14] Baibich, M.N., Broto, J.M., Fert, A., Nguyen Van Dau, F., Petroff, F. Etienne, P., Creuzet, G., Friederich, A., Chazelas, J., *Giant Magnetoresistance of (001)Fe/(001)Cr Magnetic Superlattices* Phys. Rev. Lett. **61**, 2472, (1988).

[15] Binash, G., Grünberg, P., Saurenbach, F., Zinn, W., *Enhanced magnetoresistance in layered magnetic structures with antiferromagnetic interlayer exchange* Phys. Rev. B **39**, 4828, (1989).

[16] HGST, Whitepaper | November 2007. *Perpendicular Magnetic Recording Technology.* https://www.hgst.com/sites/default/files/resources/PMR_white_paper_final.pdf

[17] von Helmolt, R., Wecker, J., Holzapfel, B., Schultz, L., Samwer, K., *Giant negative magnetoresistance in perovskitelike La2/3Ba1/3MnOx ferromagnetic films* Phys. Rev. Lett. **71**, 2331, (1993).

[18] Jin, S., Tiefel, T. H., McCormack, M., Fastnacht, R. A., Ramesh, R., Chen, L. H., *Thousandfold Change in Resistivity in Magnetoresistive La-Ca-Mn-O Films Science* **264 (5157)**, pp. 413-415, (1994).

[19] Sánchez, R.D., Rivas, J., Vázquez-Vázquez, C., López-Quintela, A.M., Causa, M.T., Tovar, M., Oseroff, S. *Giant magnetoresistance in fine particle of* $La_{0.67}Ca_{0.33}MnO3$ *synthesized at low temperatures* Applied Physics Letters , **68 (1),** pp. 134-136, (1996).

[20] Uchida, M., Liepold, L. O., Douglas, T., *Protein Cage Magnetic Nanoparticles, in: Magnetic Nanoparticles from Fabrication to Clinical Applications* (Ed.: N. T. K. Thanh), CRC Press, Taylor and Francis, Boca Raton, FL, USA, pp. 73–95, (2012).

[21] Bäuerlein E., *Biomineralization of unicellular organisms: an unusual membrane biochemistry for the production of inorganic nano- and microstructures*. Angew Chem Int Ed Engl., **42(6)**, pp. 614-41, (2003).

[22] European Science Foundation *ESF Scientific Forward Look on Nanomedicine* presentado por el comité de expertos de la ESF en febrero de (2005) http://archives.esf.org/fileadmin/Public_documents/Publications/Nanomedicine_01.pdf

[23] Piñeiro, Y., Vargas, Z., Rivas,J., López-Quintela, M.A., *Iron Oxide Based Nanoparticles for Magnetic Hyperthermia Strategies in Biological Applications*, European Journal of Inorganic Chemistry, **2015 (27)**, pp 4495–4509, (2015).

[24] Piñeiro, Y., Bañobre-López, M. , Pardiñas-Blanco, I., Goya, G., López-Quintela, M. A., Rivas J., *The influence of colloidal parameters on the specific power absorption of PAA-coated magnetite nanoparticles* Nanoscale Res. Lett., **6(1)**, p.383, (2011).

[25] Chen J., Shi Z.D., Ji X., Morales J., Zhang J., Kaur N., Wang S., *Enhanced osteogenesis of human mesenchymal stem cells by periodic heat shock in self-assembling peptide hydrogel* Tissue Eng Part A., **19(5-6)**, pp. 716-28, (2013).

[26] Kapp, D.S., Hahn, G.M., Carlson, R.W., *Principles of hyperthermia* . In : Bast, R.C. Jr, Kufe, D.W. , Pollock, R.E. , Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. , Frei, E.F., editors. *Cancer medicine*. Hamilton, Ontario: Decker, pp.479-488, (2000).

[27] Dionigi, C., Piñeiro, Y., Riminucci, A., Bañobre, M., Rivas, J., Dediu, V., *Regulating the thermal response of PNIPAM hydrogels by controlling the adsorption of magnetite nanoparticles* Appl. Phys. A, **114**, pp 585–590, (2014).

[28] Regmi, R., Bhattarai, S.R., Sudakar, C, Wani, A.S., Cunningham, R., Vaishnava, P.P., Naik, R., Oupicky, D., Lawes, G., *Hyperthermia controlled rapid drug release from thermosensitive magnetic microgels* J. Mater. Chem., **20**, pp. 6158–6163, (2010).

[29] The European Project on *Magnetic Scaffolds for in vivo Tissue Engineering*-MAGISTER was co-funded by the European Community's under the FP7-Cooperation Programme NMP3-LA-2008-214685. http://www.magister-project.eu/

[30] Gloria A., Russo T., D'Amora U., Zeppetelli S., D'Alessandro T., Sandri M., Bañobre-López M., Piñeiro-Redondo Y., Uhlarz M., Tampieri A., Rivas, J., *Magnetic poly (ε-caprolactone)/iron-doped hydroxyapatite nanocomposite substrates for advanced bone tissue engineering.* J. R. Soc. Interface, **10**, 20120833, (2013).

[31] Tampieri, A., D'Alessandro, T., Sandri, M., Sprio, S., Landi, E., Bertinetti, L., Panseri, S., Pepponi, G., Goettlicher, J., Bañobre-López, M., Rivas, J., *Intrinsic magnetism and hyperthermia in bioactive Fe-doped hydroxyapatite* Acta Biomater., **8(2)**, pp. 843-851, (2012).

[32] Bañobre-López, M., Piñeiro-Redondo, Y., De Santis, R., Gloria, A., Ambrosio, L., Tampieri, A., Dediu, V., Rivas, J., *Poly(caprolactone) based magnetic scaffolds for bone tissue engineering* Journal of Applied Physics, **109(7)**, pp. 07B313-07B313-3, (2011).

[33] M. Bañobre-López, Y. Piñeiro-Redondo, M. Sandri, A. Tampieri,R. De Santis, V. A. Dediu, J. Rivas, *Hyperthermia Induced in Magnetic Scaffolds for Bone Tissue Engineering* IEEE Transactions on Magnetics, **50 (11)**, art. no. 6971738, (2014).

[34] Bloch, F., *Nuclear Induction*, Physical Review, **70(7-8)**, pp. 460-473, (1946).

[35] Nohyun, L., Taeghwan, H., *Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents,* Chem. Soc. Rev., **41**, pp. 2575–2589, (2012).

[36] Guldris, N., Argibay, B., Gallo, J., Iglesias-Rey, R., Carbó-Argibay, E., Kolen'Ko, Y.V., Campos, F., Sobrino, T., Salonen, L.M., Bañobre-López, M., Castillo, J., Rivas, J., *Magnetite Nanoparticles for Stem Cell Labeling with High Efficiency and Long-Term in Vivo Tracking Bioconjugate Chemistry,* **28 (2)**, pp. 362-370, (2017).

[37] Shin, T-H., Choi, J.-s., Yun, S., Kim, Il-S., Song, H-T.,Kim, Y., Park, K. I., Cheon, J., *T1 and T2 Dual-Mode MRI Contrast Agent for Enhancing Accuracy by Engineered Nanomaterials,* ACS Nano, **8 (4)**, pp. 3393–3401, (2014).

[38] Guldris, N., *Design and study of multifunctional systems bases on magnetic nanoparticles for biomedical applications.* Tesis Doctoral. Universidad de Santiago de Compostela. (2017).

[39] Otte, A., Halsband, U., *Brain imaging tools in neurosciences*, Journal of Physiology – Paris, **99**, pp. 281–292, (2006).

[40] Ogawa, S., Tank, D. W., Menon, R., Ellerman, J.M., Kim, S.G., Merkle, H., Ugurbil, K., *Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance probing*. Proc. Nat. Acad. Sci. USA, **89**, pp. 5951-5955, (1992).