

Viabilidad para hacer un dispositivo de destrucción selectiva de manera remota de tejidos orgánicos

Viability to make a selective destruction device on organic tissues remotely

Antonio Javier Moreno Castro Mg.

Docente Investigador Universidad Técnica de Manabí, Ecuador (2012-2013)
Licenciado en ciencias, especialidad física general
Máster International en ingeniería biomédica
Máster en dinámica no lineal, caos y complejidad
ajmc@opmbx.org

Perfeccionamiento de actuales técnicas, y aplicaciones

RESUMEN

En este artículo se explica la viabilidad para crear un dispositivo capaz de controlar la absorbancia a las radiaciones electromagnéticas de los tejidos orgánicos a través de la anisotropía óptica de ciertas nanoparticulas/biomoléculas que lo constituyan, para una destrucción de manera remota de tejidos (Device of selective tissues destroy -DSTD). Esto se hará mediante el control de la entropía topológica de las líneas de campo magnético (MFL), en un espacio confinado, a través de un control parcial de los campos magnéticos caóticos (CMF). Esto junto con la capacidad de orientación de ciertas nanoparticulas, nos permitirá crear un control en la absorbancia de las frecuencias ópticas. Para que finalmente estos mecanismos nos proporcionen las herramientas para la mejora de varias técnicas actualmente en práctica de ablación por hipertermia, biomarcadores, dosificación de fármacos y otras.

Palabras claves: Ablación por hipertermia, anisotropía de nanoparticulas, diamagnetismo, campos magnéticos caóticos, imagen por resonancia magnética nuclear (IRM).

ABSTRACT

This paper explains the viability to make a device capable of controlling electromagnetic absorbance through optical anisotropy of some nanoparticles/biomolecules, that allows the remote destruction of tissues (Device of selective tissues destroy-DSTD). This will be done by controlling the topological entropy of magnetic field lines (MFL), in a confined space through partial control of chaotic magnetic fields (CMF). All this will allow us to create a control absorbance capacity in the optical frequencies of the nanoparticles. Finally these mechanisms should provide the tools for improving various techniques used currently in practice of ablation hyperthermia, biomarkers, drugs delivery and others.

Key words: Biomagnetism, chaotic magnetic field, hyperthermia ablation, magnetic resonance imaging (MRI), nanoparticles, anisotropy.

Recibido: 4 de septiembre, 2013
Aceptado: 24 de octubre, 2013

INTRODUCCIÓN

La viabilidad de la idea del DSTD se basa en los actuales artículos de J.Aguirre, D.Peralta-Salas [1, 2] y otros [3-7], en el ámbito físico, de la teoría de campos y más concretamente en la aplicación de campos magnéticos caóticos. Donde los autores [1-7], desmontan con estos estudios la conjectura de Stefanescu del 1986 [44], que ha permanecido como criterio general en el ámbito académico, y que estipula que solo podían existir líneas de campo magnético abiertas, producidas por una configuración planar de conductores, donde siempre existe la primera integral de campo de manera analítica y por tanto las "líneas de campo siempre son abiertas" [44].

Los autores de estos trabajos, muestran como una sencilla configuración de conductores

(Fig. 1 [1]) puede crear un campo magnético caótico (CMF), que se caracterizará por la aparición de líneas confinadas de campo magnético periódicas o cuasi-periódicas (CMFsP), islas KAM [7] y enredos homoclínicos o líneas confinadas magnéticas caóticas (CAMFs) (Fig. 3 parte superior central e inferior, respectivamente[1]). Donde las teorías KAM y de control del caos, nos permitirán un control parcial de estas configuraciones de islas KAM-CMFsP. Lo que nos facilitará limitar nuestras islas KAM (imagen 3, centro) a un solo cuasi-periódico estable o isla KAM, rodeada de líneas de campo caóticas (enredos homoclínicos-CAMFs).

Juntando estos estudios con las actuales técnicas de resonancia magnética nuclear [14], Magnetobiología [26], de ablación por hipertermia [27-31] y nanopartículas

[32-42], permitirá crear un gradiente de absorbancia en los tejidos orgánicos, gracias a la anisotropía de ciertas biomoléculas/nanopartículas [34-42] en las frecuencias ópticas polarizadas, y por lo tanto una destrucción selectiva de los tejidos orgánicos.

Para hacer posible la viabilidad del DSTD, tendremos que superar tres fases. La primera, determinación y verificación de los presentes estudios [1-4]. En una segunda fase, los efectos biológicos deben ser medidos a diferentes intensidades de campo magnético caótico. Y por último en la tercera fase, se describirá cómo lograr una destrucción selectiva de tejido, a través de estos CMF, y un emisor óptico que aplicará un haz a una frecuencia óptica determinada y polarizada, sobre el tejido objetivo, para aprovechar la anisotropía de la nanopartícula específica, a nuestros intereses.

Figura 1. J.Aguirre, D.Peralta-Salas [1], a) configuración lineal de conductores, b) se muestra la perturbación introducida en el sistema de conductores para inducir la aparición de las islas KAM [7] en el CMF.

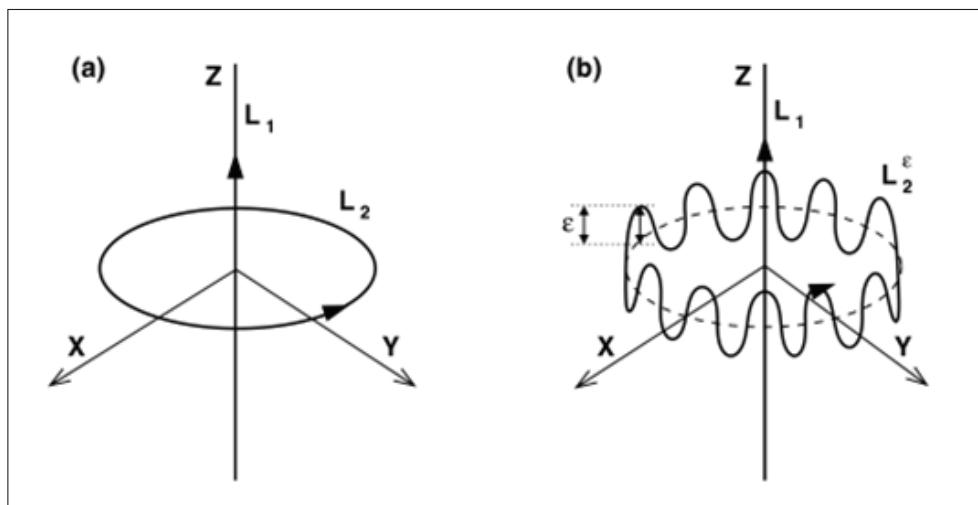


Figura 2. J.Aguirre, D.Peralta-Salas [1]. Sección de Poincaré CMF of Fig 1 (a), para $\varepsilon=0.05$ (perturbación no lineal [7]), b) $\varepsilon=0.02$.

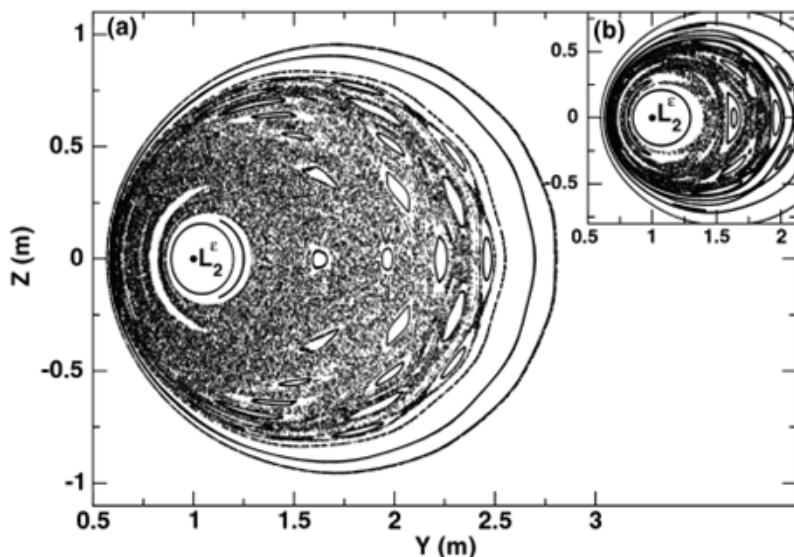
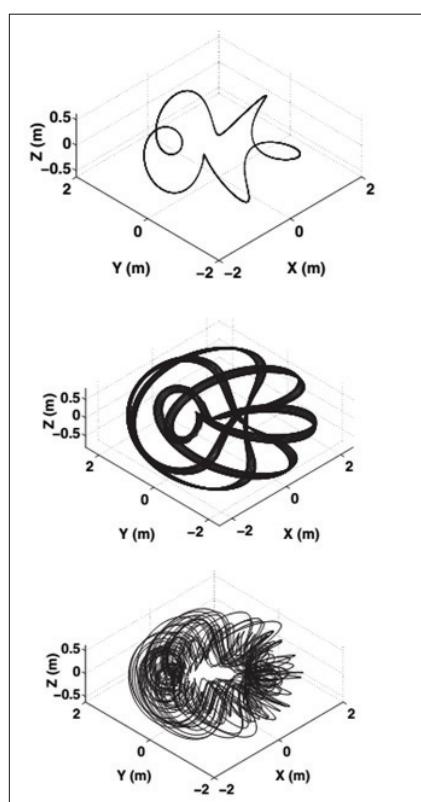


Figura 3. J.Aguirre, D.Peralta-Salas [1]. Grafica de los tres tipos de líneas magnéticas generadas por el campo magnético caótico, en el sistema perturbado Fig.1 (b), cuando $\varepsilon=0.05$. (Arriba) línea magnética elíptica periódica. (Centro)Líneas cuasi periódicas estables o islas KAM. (Abajo) enredos homoclinicos o líneas de campo magnéticas caóticas.



FASES PARA LA VIABILIDAD DEL DISPOSITIVO

Primera fase

Esta etapa consistiría en la construcción de un dispositivo, con la configuración adecuada de conductores, para permitir la verificación de la existencia de campos magnéticos caóticos y la posibilidad de controlarlos parcialmente a través de las teorías KAM y de control de caos [7-9].

En esta primera fase, tendremos que hacer el dispositivo básico, con la configuración de conductores/ bobinas adecuada para la generación de líneas de campo magnético caóticas confinadas en el espacio, como ya describen los autores [1,4]. Con la capacidad de intensidad necesaria para permitir la observación de CAMFs y CMFsP. Su existencia se puede verificar con una solución (volumétrica 3D) de nanopartículas magnéticas (magnetita Fe_3O_4 , Fe_3S_4 longitud de 35 nm o menor). La solución debe de tener la capacidad para solidificar por enfriamiento, y que permita la orientación de las partículas, pero que evite su movimiento de traslación, en un primer momento. Y que con el paso del tiempo (la pérdida de energía de la

solución) permita cancelar los movimientos rotacionales de estas partículas. Esto nos permitirá crear y observar una sección de Poincaré de la solución, ya sólida, para de este modo se pueda proceder a una lectura de las líneas de campo magnético, como en Fig. 2, mediante las técnicas de difracción de neutrones [23,24]. Otros métodos pueden ser igualmente válidos, como alternativa, para datar y documentar la orientación de las líneas del campo magnético [25].

Segunda fase

Consistirá en verificar y documentar los efectos de los campos magnéticos caóticos en cultivos celulares orgánicos (estado sólido).

El objetivo será estudiar y cuantificar en cultivos celulares (2D, 3D) [15-22], los efectos biológicos de los campos caóticos, así como los gradientes de CAMFs que pueden afectar a los tejidos. Se determinará si tienen la capacidad de inducir corrientes iónicas (IC), y si es así, determinar qué configuraciones de campo magnético caóticas, son en todo momento las más seguras e inocuas para las estructuras celulares orgánicas.

Según los actuales estudios en el campo de Magnetobiología [26], los principales riesgos para la salud de la exposición a campos magnéticos (no caótico), dependen principalmente de dos factores, la duración de la exposición y la intensidad de estos. Habrá otros factores tales como la frecuencia, pulso, etc, aunque

estos casos no afectan a nuestra investigación, dado que en principio la aplicabilidad de estos campos magnéticos caóticos, como en este artículo se describen, serán de manera estática.

El riesgo para la viabilidad de este dispositivo será el comportamiento de estos CAMFs en tejidos y organismos celulares, y su capacidad para inducir IC, a partir de cierta intensidad CAMFs. Previsiblemente debido a los grandes gradientes variacionales de campo magnético, al que se podrían ver sometidos los iones disueltos en el organismo. Aunque actualmente esto no se sabe y debe ser documentado. Donde para poder hacer un uso óptimo de DSTD, tendremos que llegar a la máxima intensidad posible (1T-3T). Dado que esto nos permitirá una mayor flexibilidad a la hora de la utilización de las nanopartículas adecuadas para cada patología, en aras de conseguir un mayor gradiente térmico, entre las poblaciones de partículas orientadas en las islas KAM, y las no orientadas en los enredos homoclínicos.

Los gradientes de CMF tendrán principalmente tres regiones diferenciadas que afectarán a los iones a altas intensidades de campo; en primer lugar, se espera que las corrientes iónicas inducidas emergan, donde los exponentes de Lyapunov tiene un orden más alto (un mayor grado de caos). En segundo lugar, y debido a su capacidad para confinar las partículas de carga [10-13] se espera se formen IC en el CMFsP, especialmente en las fronteras entre las líneas

fractales de las islas KAM y CAMFs. Finalmente, la última zona, será donde tenemos mayores grados de cambio de campo en las líneas del CMFsP, que tendrán lugar cuando las islas KAM tienen un mayor grado de gradiente.

Generalmente todos estos casos se podrán afrontar con las actuales herramientas de control del Caos [7-9], que nos permitirán estructurar y reducir los exponentes de Lyapunov, de una manera parcial, y con esto los gradientes de campo. No obstante y como ya se mencionó, estos problemas de corrientes iónicas inducidas, son previsibles que ocurrán a grandes intensidades de campo (>1T), lo cual no imposibilitará la técnica. Dado que en general y con todo el mercado existente en nanopartículas con altas susceptibilidades magnéticas, se podrá operar y conseguir gradientes térmicos suficientes a intensidades medias, como ya se prueba en las técnicas de MFH Hyperthermie systeme GmbH (aunque este es un ejemplo con un campo magnético frecuencial (100Khz) [43].

Tercera fase

El objetivo de esta fase será producir una destrucción selectiva de tejido celular. Teniendo en cuenta el estado de las actuales técnicas de ablación por hipertermia [27-31], donde el DSTD mejorará sus capacidades de focalización, distribución y homogenización del calor, y nos permitirá hacer viables estas técnicas a otras patologías, además de abrir nuevos campos de investigación.

En esta fase se utilizarán los recientes conocimientos que tenemos en la resonancia magnética nuclear [14], magnetobiología [26], ablación por hipertermia [27-31] y nanopartículas [31,42] para producir un gradiente en las absorbancias ópticas [31-36] de las biomoléculas/nanopartículas del tejido objetivo. Esto se logrará mediante el uso de la capacidad de guiar y orientar las biomoléculas/nanopartículas, mediante los campos caóticos, y haciendo uso de los CMFsP, en un área confinada del espacio, la que estemos interesados en destruir. Donde siempre se podrá introducir (como actualmente ya se hace) alguna de las nanopartículas que actualmente existen en el mercado [34-42] y que sirvan a nuestros intereses médicos.

Para la operación de DSTD debemos tener un CMF con una intensidad lo suficientemente intensa como para guiar una población suficiente de moléculas diana en la dirección del CMFsP. Pero que sin embargo, no permita la inducción de cargas iónicas en el tejido sumergido en las CAMFs, que dada su naturaleza caótica, se espera que la orientación de las partículas bajo su influencia sean por tanto caóticas, es decir en todas las direcciones. Esto nos permitirá tomar ventaja de la anisotropía óptica de las partículas para crear un gradiente de absorción en las frecuencias ópticas entre nuestro tejido diana (TD), y el tejido circundante (ST), en donde queremos minimizar la absorción [31-35]. Para finalmente, poder realizar la destrucción selectiva

(hipertermia selectiva) del tejido mediante la aplicación de uno o más haces óptico/s (o mediante sonda, dependerá de la absorbancia del tejido) con la frecuencia apropiada (dependiendo de nuestra biomolécula/s-nanopartículas), las ondas electromagnéticas deberán ser polarizadas en la dirección de máxima absorbancia de la nanopartículas orientadas en nuestro CMFsP [32], lo que nos permitirá crear un gradiente absorbancia (temperatura), entre la TD y ST óptimo.

La precisión en la focalización y selección del tejido diana del DSTD se determinará por el área topológica entre:

- El diámetro de la sección de impacto o sección eficaz del haz electromagnético.
- La intersección entre la isla KAM-CMFsP y el foco del haz/es óptico/s, que se aplicará al tejido diana. Donde el diámetro de estas islas se puede controlar mediante el uso de las teorías KAM [7], que nos viene a decir que vendrá determinada básicamente por la perturbación ϵ de la Fig 1. Donde fácilmente se podrían confinar, y focalizar la TD por ablación por hipertermia en un volumen no superior a 1 mm^3 .

El DSTD permitirá mejorar la focalización, la longitud de onda recorrida (penetración del haz al estar polarizado) y el gradiente de absorbancia entre el TD y ST, con respecto a las actuales técnicas de ablación por hipertermia [27-31]. Donde además el DSTD nos permitirá

la oportunidad de operar sin sonda/s o guías, en algunas de las frecuencias ópticas utilizadas en la ablación. Siendo particularmente prometedora la operación remota del DSTD en el rango óptico de las bajas microondas e infrarrojo lejano, debido a las características específicas de absorbancia de los tejidos orgánicos [45].

El DSTD podría, además, mejorar la precisión en el campo de la ablación por hipertermia remota, mediante los microrayos-x [29-30], utilizando esta técnica en conjunción con ciertas nanopartículas específicas, por ejemplo, como nanotubos de carbono de pared simple, con anisotropía en la absorbancia de las bandas de conducción $\pi^* / \sigma^* = 0.6$. Con deficiencias en principio en la susceptibilidad magnética χ , que no obstante siempre se podrían modificar, para aumentar su magnetismo, también serán interesantes las nanopartículas de oro, o partículas férricas [38-41], aplicando los mismos mecanismos de anisotropía de las bandas de conducción, como en el caso de los nanotubos de carbono. Permitiéndonos aplicar estas técnicas de ablación por microrayos-x en una variedad mayor de patologías, reduciendo considerablemente la absorbancia del TS, y posibilitando la focalización en el TD con una mayor precisión, que con las técnicas actualmente utilizadas, consistentes básicamente en la intersección de haces de microrayos-x [29-30].

Como y se comentó el gradiente de absorción, entre el ST y

TD, se deberá a la anisotropía en las nanopartículas debido a su orientación en nuestro CMC (entre CMFsP y CAMFs). Mediante los diferentes estudios sobre anisotropía en la absorbancia de nanopartículas, tenemos diferencias anisotrópicas en la absorbancia, que llegan al 90%, para nanopartículas de disco y anillo (100-10~25nm y 100-10~40nm respectivamente) a longitudes de onda λ de irradiación de 1300~1500nm, y del 100% para nanopartículas de oro, para λ de 1000nm [33]. Con lo que los factores físicos más importantes a considerar a la hora de elegir las nanopartículas, para sus usos biomédicos, serán su susceptibilidad magnética, el gradiente de la anisotropía en la absorbancia óptica, dependiente de las dimensiones y forma geométrica de las nanopartículas/biomoléculas [32-39], y su biocompatibilidad.

Otro aspecto importante del DSTD, es que nos permitirá valernos de otras herramientas, además de la hipertermia, para la destrucción selectiva o la modificación de los tejidos, mediante los recientes estudios de dosificación selectiva de fármacos y proteínas en el organismo [36-39]. Viéndose beneficiados estos estudios de este dispositivo, mediante la dotación de unos mecanismos óptimos para la selección del tejido de entrega y activación de estas nanopartículas. Esto se lograría mediante los mismos mecanismos aplicados para la ablación por hipertermia. Dado que en el mercado ya existen nanocapsulas, que generalmente son sensibles en

su activación tanto por calor, como por magnetismo. No obstante estas nanopartículas tienen grandes problemas a la hora de su activación con precisión, a no ser que sean en tejidos superficiales. Con lo cual el DSTD dotaría de una absoluta precisión la activación de estas nanocapsulas de dosificación en el tejido objetivo a tratar, sin importar la ubicación de este.

Otra opción interesante de biomoléculas para aplicar junto el DSTD serán aquellas biomolécula/s que forman parte activa de la estructura celular, o una parte activa de algunos procesos celulares de síntesis en el TD, y que posean alta susceptibilidad magnética, como las ferritinas [42]. Por lo tanto se podría lograr la destrucción con dosis de energía más baja, que simplemente con la hipertermia intersticial, y sin necesidad de introducir ninguna partícula, hará que la técnica descrita sea aún más efectiva.

su investigación y optimización.

Por otro lado, de acuerdo con los estudios de Binhi, en el campo de la magnetobiología [26], se sigue que actualmente no existen estudios sobre los efectos biológicos de los campos magnéticos caóticos. Donde las publicaciones [1-4] sugieren que estos son más comunes en nuestra vida normal de lo que pensábamos.

Obviamente, para optimizar el uso de DSTD habrá que dotarlo de un sistema de visión, para focalizar el área de destrucción con precisión. Donde la técnica actual, nos ofrece la tecnología de la resonancia magnética nuclear (MRN), que hoy en día funciona dándonos unos resultados con una precisión sin precedentes.

No obstante, dentro de este campo de la MRN, que debió acabar desdeñando este campo de estudio de los campos magnéticos caóticos, debido a los principios del caos de imprevisibilidad, a causa de la extrema susceptibilidad a las condiciones iniciales, y por lo tanto inútil en principio para su aplicabilidad tecnológica. Ignorando que en este caso, que presentamos en este artículo, carecemos de tales restricciones a la sensibilidad de las condiciones iniciales. Dado que la dinámica de nuestra isla KAM, y zona de focalización (TD), dependerá tan solamente de la perturbación no lineal que nosotros introduzcamos, el " ε " de los trabajos de J.Aguirre, D.Peralta-Salas [1,2,7]. Por tanto podremos ejercer un absoluto control sobre nuestro sistema magnético caótico,

CONCLUSIÓN

En mi opinión, estas teorías de la complejidad y el caos van a desempeñar un papel muy importante en nuestras tecnologías futuras. Y en estas relativamente nuevas teorías físicas, de los campos magnéticos caóticos (2007 [1]), asociadas con la ingeniería biomédica, creo que nos dotan de unas herramientas muy valiosas, que nos pueden ofrecer un potencial sin precedentes para avanzar en

donde únicamente se verán sometido "a la extrema sensibilidad de las condiciones iniciales", el espacio en el que las líneas son caóticas (los enredos homoclinicos), y por tanto no afectando a nuestros intereses.

En las técnicas actuales de la resonancia magnética nuclear, tenemos como en nuestro sistema de conductores (Fig. 1) un campo magnético confinado, reducido y bien localizado. Por tanto, el conocimiento que tenemos actualmente en las tecnologías de imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM) se podrá aplicar para el DSTD. Donde al igual que en la IRM, tenemos campos magnéticos confinados CMFsP para guiar a los momentos magnéticos nucleares. Las técnicas de IRM hacen uso para la orientación de estos momentos nucleares de campos magnéticos confinados, generados por la configuración más fácil posible de conductores, es decir mediante el uso de bobinas circulares. En este artículo, damos un paso más adelante en la técnica, explicando cómo podemos tener un control parcial de las líneas de campo magnético caótico (CAMFs) o no (CMFsP), en un espacio confinado, con una configuración de conductores algo más compleja.

El diseño de nuestro dispositivo debe proporcionar un rango de frecuencias ópticas para abarcar frecuencias nucleares (Mhz), y operar como una resonancia magnética nuclear. Con la diferencia de que se

ganará en la exactitud de la zona irradiada, con respecto a las técnicas actuales de resonancia magnética. Donde las actual IRM se valen de unas bobinas de gradiente, para localizar el punto de visionado, que en este diseño no serían necesarias. Esto conllevará una menor necesidad de recogida de datos, para la creación y formación de las imágenes, reduciendo así el ruido y mejorando en la nitidez y el contraste, así como permitiría al DSTD ver con claridad el tejido objetivo. Además aplicando los mismos principios, en el ámbito industrial, nos permitirán una mejor exactitud y contraste en las espectrometrías de resonancia magnética nuclear (RMN).

Otra aplicación interesante que podrá tener el DSTD, será junto con los recientes estudios de entrega y dosificación de fármacos, o proteínas [36-39]. En los cuales la activación generalmente se produce por tres mecanismos, por cambios del Ph localizados, de la temperatura o por magnetismo. Teniendo en cuenta la capacidad del DSTD de producir aumentos de temperatura localizados en cualquier tipo de tejido, podría proporcionar el impulso necesario para dar activación selectiva de estos tipos de biomarcadores, siempre y cuando tengan la susceptibilidad magnética y anisotropía ópticas necesarias [37].

Algunas de las posibles aplicaciones interesantes en el futuro para la DSTD serán la electro-estimulación controlada

en un espacio confinado. Si podemos controlar CMFsP en un espacio confinado, mediante la perturbación no lineal de los conductores [1,2,7], con seguridad podremos inducir corrientes en cualquier punto de este espacio en el que localicemos nuestras Islas KAM magnéticas, y tengamos cargas libres o iones. No obstante esto dependerá del comportamiento de la dinámica de interacción entre las líneas magnéticas de campo caóticas, con respecto a los iones. Campo abierto para su investigación, lo que está claro que ante la situación dinámica de un CMC (Fig 2), la inducción de desplazamiento de cargas, no se producirá por igual en las áreas de las líneas magnéticas con enredos homoclinicos que en las zonas de las islas KAM.

En definitiva y terminando, lo que este artículo pretende mostrar es la viabilidad de crear un dispositivo de destrucción selectiva de tejidos orgánicos, mediante una configuración sencilla de los conductores/bobinas. "Viabilidad", que dependerá de la existencia física de estos campos magnéticos caóticos generados por conductores. Hasta la fecha no hay ninguna razón científica para dudar de su existencia [1-13]. Donde la constatación y documentación física de estos campos nos permitirán optimizar numerosas técnicas actualmente en uso en biomedicina, ampliado sus campos de aplicación a una variedad mayor de patologías, además de abrir un sin fin de nuevas opciones tecnológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Aguirre J., D.Peralta-Salas, 2007. "Realistic examples of chaotic magnetic fields created by wires" *Europhys. Lett.* 80, 60007.

[2] Aguirre J., Giné J., and D.Peralta-Salas, 2008. "Integrability of magnetic fields created by current distributions" *Nonlinearity* 21, 51.

[3] Hosoda M., Miyaguchi T., Imagawa K., K. Nakamura, 2009. "Ubiquity of chaotic magnetic-field lines generated by three-dimensionally crossed wires in modern electric circuits," *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys.*

[4] Hosoda M., Miyaguchi T., 2011. "Topology of magnetic field lines: Chaos and bifurcations emerging from two-action systems", *Physical review e* 83.

[5] Diacu F., Holmes P., 1996. *Celestial Encounters: The Origins of Chaos and Stability*, Princeton University Press, Princeton, NJ.,

[6] Ott E., 2002. *Chaos in Dynamical Systems*, Cambridge University Press, Cambridge.

[7] Arnold V.I., Kozlov V.V., Neishtadt A., 2006. *Mathematical Aspects of Classical and Celestial Mechanics*, Dynamical Systems III, 3rd edn. Series: Encyclopedia of Mathematical Sciences, vol 3. Springer, Berlin.

[8] Schöll E., Schuster H.G., 2008. *Handbook of Chaos Control*, 2nd EdWILEY-VCh.

[9] Sanjuán M. A. F., Grebogi C., 2010. *Recent Progress in Controlling Chaos*, ed. world scientific.

[10] Aguirre J., Luque A., Peralta-Salas D., 2010. "Motion of charged particles in magnetic fields created by symmetric configurations of wires". *Phys D*, 239, 10.

[11] Luque A., Peralta-Salas D., 2013. "Motion of charged particles in ABC magnetic fields", unpublished, dep Matemática Aplicada i Anàlisi Barcelona univ.

[12] Ram A. K., Dasgupta B., 2006. "Generation of chaotic magnetic fields and their effect on particle motion", *Eos Trans. AGU*, 87(52) Fall Meet. Suppl., NG31B-1593.

[13] Ram, A. K. and B. Dasgupta, 2010. "Dynamics of charged particles in spatially chaotic magnetic fields", *Phys. Plasmas*, 17, 122104.

[14] Graham Alan Webb, 2008. *Modern Magnetic Resonance*, Springer.

[15] Wartenberg M., Richter M., Datchev A., et al, 2010. "Glycolytic pyruvate regulates P-Glycoprotein expression in multicellular tumor spheroids via modulation of the intracellular redox state". *J Cell Biochem.* vol 109, 434-46.

[16] Kunz-Schughart L.A., Kreutz M., Knuechel R., 1998. "Multicellular spheroids: a three-dimensional *in vitro* culture system to study tumour biology". *International Journal of Experimental Pathology*, Vol 79, 1-23.

[17] Bjerkvig R., Tonnesen A., Laerum O.D., Backlund E.O. 1990. "Multicellular tumor spheroids from human gliomas maintained in organ culture". *J Neurosurg*, vol 72, 463-75.

[18] Fjellbirkeland L., Bjerkvig R., Steinsvag S.K., Laerum O.D. 1996. "Non adhesive stationary organ culture of human bronchial mucosa". *Am J Respir Cell Mol Biol*, 15, 197-206.

[19] Vatne V., Fjellbirkeland L., Littlekalsoey J., Hoestmark J. 1998. "Nonadhesive stationary organ culture of normal human urinary bladder mucosa". *Anticancer Res*, vol 18, 3979-83..

[20] Romero F.J., Roma J." 1995. Glutathione and protein kinase C in peripheral nervous tissue". *Methods Enzymol*, vol 252, 146-53.

[21] Reed D.J., Babson J.R., Beatty P.W., Brodie A. E., Ellis W.W., Potter D.W., 1980. *High-performance liquid chromatography analysis of nanomole levels of glutathione, glutathione disulfide, and related thiols and disulfides*. *Anal Biochem*, vol 106 55-62.

[22] Gimble J.M., Katz AJ, Bunnell B.A., 2007. "Adipose-derived stem cells for regenerative medicine". *Circ Res.* 100(9):1249-60.

[23] Yuri Izyumov, 1991. *Neutron diffraction of magnetic material*. Consultants bureau.

[24] William I. F., 2002. *Structure determination from powder diffraction data*. Oxford University Press.

[25] Slawomir Tumanski, 2011. *Handbook of Magnetic Measurements*, CRC Press.

[26] Binih V. N., 2002. *Magnetobiology*, Academic Press, New York.

[27] Muneeb Ahmed, Brace C.L., Lee Fred T. Jr., Nahum Goldberg S., 2011. "Principles of and Advances in Percutaneous Ablation", *Radiology*: Volume 258: Number 2.

[28] Caroline J. Simon, Damian E. Dupuy, William W. Mayo-Smith, 2005. "Microwave Ablation:Principles and Applications", *RadioGraphics* ;25:S69 –S83.

[29] Laissue Jean A., Geiser Gabrielle, 1998. "Neuropathology of ablation of rat gliosarcomas and contiguous brain tissues using a microplanar beam of synchrotron-wiggler-generated x rays", *Int. J. Cancer*:78,654–660 .

[30] Romanelli P., Fardone E,et al, 2013. "Synchrotron-Generated Microbeam Sensorimotor Cortex Transections Induce Seizure Control without Disruption of Neurological Functions", Vol 8 , Issue 1, e53549.

[31] Rachel L. Manthe, Susan P. Foy, 2010. "Tumor Ablation and Nanotechnology" *Mol Pharm.* 6; 7(6): 1880–1898. doi:10.1021/mp1001944.

[32] P. M. Tomchuk and B. P. Tomchuk," Optical absorption by small metallic particles", *Zh. Eksp. Teor. Fiz.*112, 661–678, Aug 1997.

[33] A. Asenjo-Garcia, A. Manjavacas,et al, 2012. "Magnetic polarization in the optical absorption of metallic nanoparticles", *Optics express* 28142, Vol. 20, No. 27.

[34] Shanghua Li, Meng Meng Lin, et al, 2010. "Nanocomposites of polymer and inorganic nanoparticles for optical and magnetic applications" *Nano Reviews* 1:5214 - DOI: 10.3402/nano.v1i0.5214,

[35] Panikkanvalappil R. Sajanlal, Theruvakkattil S,et al, 2011. "Anisotropic nanomaterials: structure, growth, assembly, and functions", *Nano Reviews* 2:5883 - DOI: 10.3402/nano.v2i0.5883.,

[36] Dev Kumar Chatterjee, Parmeswaran Diagaradjane, et al, 2011. "Nanoparticle-mediated hyperthermia in cancer therapy", *Ther Deliv* 1; 2(8): 1001–1014.

[37] Alexander Chan, Rowan P. Orme, et al, 2013. "Remote and local control of stimuli responsive materials for therapeutic applications", *Advanced Drug Delivery Reviews* 65 497–514.

[38] Ajay Kumar Gupta, Naregalkar Rohan R., et al, 2007. "Recent advances on surface engineering of magnetic iron oxide nanoparticles and their biomedical applications", *nanomedicine* 2(1), 23-39.

[39] L. A. Dykman, N. G. Khlebtsov, 2011. "Gold Nanoparticles in Biology and Medicine: Recent Advances and Prospects", *ACTA NATURAE* VOL. 3 № 2 (9).

[40] C. Kramberger, H. Shiozawa, et al , 2007. "Anisotropy in the X-ray absorption of vertically aligned single wall carbon nanotubes". *phys. stat. sol. (b)* 244, No. 11, 3978 – 3981.

[41] Fischer J. E., Zhoun W., et al, 2003. "Magnetically aligned single wall carbon nanotube films: Preferred orientation and anisotropic transport properties", *Journal of applied physics* volume 93, number 4.

[42] Fernández López María B., 2009. "Ferritas naturales y sintéticas implicaciones nanobiomedicas", Ph.D Tesis, dep. inorganic chemistry , Granada Univ.

[43] Jordan Andreas, Scholz Regina, 2001. "Presentation of a new magnetic field therapy system for the treatment of human solid tumors with magnetic fluid hyperthermia", *journal of Magnetism and Magnetic Materials* 225 () 118-126.

[44] Stefanescu, S., 1986. Open magnetic field lines. *Rev. Roum. Phys.*31, 701–721.

[45] Jacques Steven L., 2013. "Optical properties of biological tissues: a review", *Phys. Med. Biol.*58. R37–R6.