

Nanopartikula magnetikoak bakterioetan eta giza zeluletan: tratamendu pertsonalizatuak diseinatzeko giltzarria

(Magnetic nanoparticles in bacteria and human cells: the key to design personalized treatments)

Alicia Gascón Gubieda*, Alaine Urrutia, Ana Abad Díaz-de-Cerio

Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Zientzia eta Teknologia fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Sarriena auzoa z/g, 48940, Leioa, Espainia

LABURPENA: Nanopartikula magnetikoen eta giza zelulen arteko elkarrekintza hainbat faktorek eragindako prozesu konplexua da, horien artean, nanopartikulen konposizioa, haien gainazaleko estaldura eta zelulen ingurumena. Orain arte nanopartikulak sintetizatzeko gaitasuna soilik bakterio magnetotaktikoetan ematen zela uste zen arren, giza zelulek burdinazko nanopartikulak degradatzeko eta askatutako burdinarekin partikula berriak sintetizatzeko gaitasun handia erakutsi dute. Beraz, aurkikuntza honek burdinaren metabolismoan eta zelulen desintoxikazioaren ikuspegi baliotsua eskaintzen ditu. Nanopartikula magnetikoen bilakaerari buruzko ikerketek, haien diagnostiko eta terapiarako potentzialaren inguruko ulermen sakonagoa eskaintzen digute, batez ere, minbiziaren tratamenduan eta neurodegenerazioaren arloan. Bakterio magnetotaktikoetan burututako ikerketek, prozesu hauek giza zeluletan nola gauzatzen diren ulertzen lagun gaitzakete.

HITZ GAKOAK: nanopartikula magnetikoak, biodegradazioa, nanopartikulen biosintesia, minbizia, bakterio magnetotaktikoak.

ABSTRACT: *The interaction between magnetic nanoparticles and human cells is a complex process influenced by various factors, including the composition of the nanoparticles, their surface coating, and the cellular environment. Although it was previously believed that the ability to synthesize nanoparticles was exclusive to magnetotactic bacteria, human cells have demonstrated a high capacity to degrade iron nanoparticles and synthesize new particles using the released iron. Therefore, this discovery offers valuable insights into iron metabolism and cellular detoxification. Research on the evolution of magnetic nanoparticles provides a deeper understanding of their potential for diagnosis and therapy, especially in cancer treatment and the field of neurodegeneration. Studies conducted on magnetotactic bacteria can help us understand how these processes occur in human cells.*

KEYWORDS: magnetic nanoparticles, biodegradation, nanoparticle biosynthesis, cancer, magnetotactic bacteria.

1

***Harremanetan jartzeko/ Corresponding author:** Alicia Gascón Gubieda, Immunologia, Mikrobiologia eta Parasitologia Saila, Zientzia eta Teknologia fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Sarriena auzoa z/g, 48940, Leioa Espainia. <https://orcid.org/0000-0002-7598-2008>, alicia.gascon@ehu.eus

Nola aipatu / How to cite: Gascón-Gubieda, Alicia; Urrutia, Alaine; Abad Díaz-de-Cerio, Ana (2025). << Nanopartikula magnetikoak bakterioetan eta giza zeluletan: tratamendu pertsonalizatuak diseinatzeko giltzarria>>, Ekaia, 49, xx-xx. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.27962>)

Jasoa: urriak 21, 2025; Onartua: abenduak 18, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © 2025 UPV/EHU



Obra Creative Commons Atribución 4.0 Internacional-en lizentzian dago

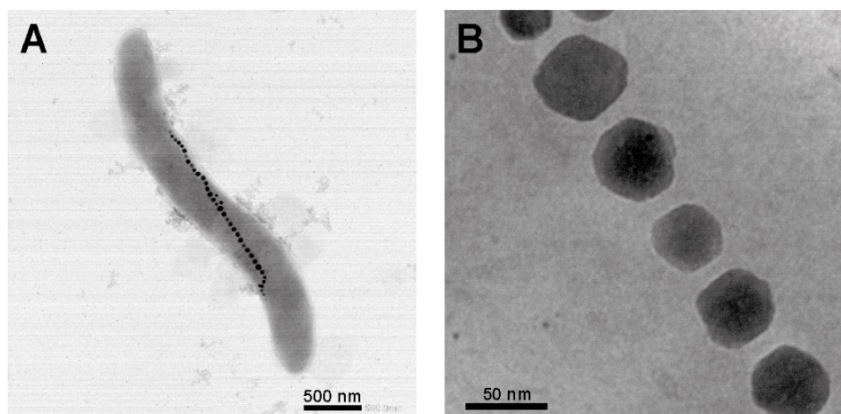
GRAPHICAL ABSTRACT:

1. SARRERA

Nanoteknologiaren agerpenak ikerketa medikoen arreta erakarri du, bereziki, minbiziaren diagnostiko eta tratamendurako hainbat aplikazio potentzial dituelako. Nanomedikuntzan erabiltzen den sistema nagusia nanopartikulak dira. Haien tamaina txikiari (<100 nm) esker odol-fluxuaren bidez erraz zabaltu daitezke gorputzean, eta azalera/bolumen erlazio handia dute, farmako kantitate handiak xurgatzeko gaitasuna dutelarik [1].

Intereseko nanopartikula berrien artean, burdin oxidozko nanopartikula magnetikoak (FeMNP) dira etorkizun oparoena dutenak. Haien propietate magnetikoei esker, eremu magnetiko baten bidez FeMNPak giza gorputzeko gune espezifikoetara garraiatu daitezke, ehun osasuntsuak kaltetzea eragotziz. Haien propietate fisiko-kimikoek askotariko aplikazioak agertzen dituzte, hala nola, sendagaien garraioa [2], minbiziaren diagnostikorako erresonantzia magnetiko bidezko irudiak lortzea (MRI) [3, 4], eta minbizia tratatzeko bero agente gisa fototermia eta hipertermia magnetikoan erabiltzea [5, 6, 7]. Ikertzen ari diren FeMNP gehienak magnetita (Fe_3O_4) edo maghemitaz ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) osatuta daude.

FeMNP askoren biobateragarritasuna, MRI eta berotze potentziala ondo dokumentatu diren arren [8, 9, 10], giza organismoan nanopartikulak eraldatzen eta degradatzen dituzten mekanismoak ez dira guztiz ezagutzen. Mekanismo hauek ulertzea nahitaezkoa da nanopartikulen tratamenduen iraupena eta burdinaren metabolismoaren alderdiak ezagutzeko. Orain arte, nanopartikula magnetikoak sintetizatzeeko gaitasuna soilik bakterioetan (**1. Irudia**) ematen zela pentsatu arren, azken urteotan zenbait ikerketak FeMNPen bilakaerari buruzko hainbat arlo argitu dituzte emaitza harrigarriak lortuz: nanopartikulak degradatzeaz gain, giza zelulak nanopartikulak sintetizatzeeko gai direla aurkitu dute [11, 12].



1. irudia. **A.** *Magnetospirillum gryphiswaldense* (MSR-1) bakterioa, nanopartikula magnetikoen katea barnean. Nanopartikula hauen izena magnetosoma da. **B.** Bakterioaren magnetosomak, magnetitaz (Fe_3O_4) osatutakoak.

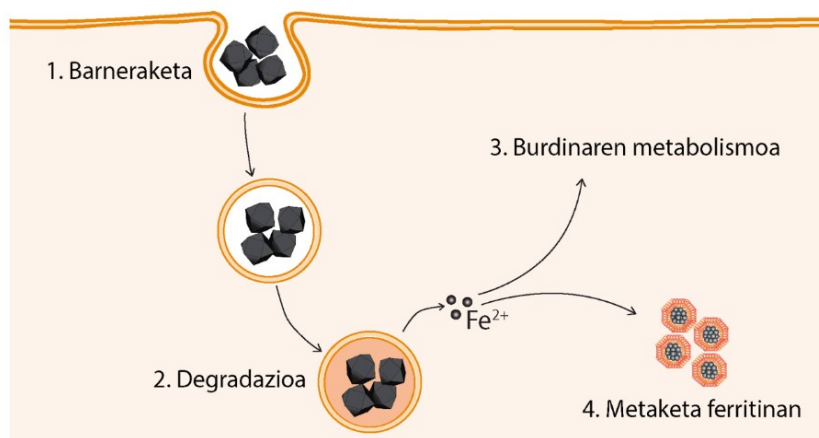
Eta zein da nanopartikula magnetiko hauek sintetizatzearen onura? Bakterio magnetotaktikoen kasuan, haien nanopartikulek (magnetosoma izenekoek) Lurreko eremu magnetikoan orientatzeko gaitasuna eskaintzen diete [13]. Gainera, espezie errektiboen aurkako babesa helarazten dute [14] eta Co, Mn, Ni, Zn eta Cu kontzentrazio altuekiko tolerantzia handitzen dute [15]. Giza zelulen kasuan, burdin kontzentrazio altuen aurkako mekanismoa izatea ere posiblea litzateke [11, 12, 16].

Berrikuspen honetan zehar giza zeluletan FeMNPek dituzten bilakaera prozesuak deskribatuko ditugu, bilakaera honen potentzial klinikoan eta burdinaren metabolismoaren arlo berri honetan zentratuz, eta bakterio magnetotaktikoen Fe-ren bilakaerarekin konparatuz.

2. NANOPARTIKULA MAGNETIKOEN DEGRADAZIO INTRAZELULARRA

2.1. Burdinaren ibilbidea

Giza zelulek FeMNPak ez dituzte soilik barneratzen, hauek aktiboki degradatzeko gaitasuna dute [11, 17], zelulen desintoxikazio mekanismo zabalago baten parte izan daitekeen prozesu baten bidez. Zelulan barneratu ostean, gehienetan FeMNPak endosometan bildu eta lisosometara garraiatzen dira, hidrolasekin aberastuta dagoen ingurune azido batekin aurkituz (**2. Irudia**). Ingurune azido honek nanopartikulak degradatzen ditu, burdin ioiak zitoplasmara askatuz.



2. Irudia: Zelulek nanopartikula magnetikoak barneratzeko gaitasuna daukate, lisosometara garraiatu eta bertako ingurune azidoan degradatzeko. Prozesu honetan burdin ioiak askatzen dira zelularen zitoplasmarara. Burdin ioiak ezinbestekoak dira zelularentzat, eta burdinaren metabolismoan parte har dezakete. Bestalde, burdin ioiak ferritina proteinan biltegitatu daitezke, burdinaren oreka mantentzeko.

Burdina bi oxidazio formatan egon daiteke, Fe^{2+} (ferrosoa) edo Fe^{3+} (ferrikoa), eta bakoitzak funtzio biologiko ezberdinak ditu. Burdin ferrosoa disolbagarriagoa da eta erredox erreakzioetan parte har dezake, burdinaren metabolismoan parte hartzen duen forma nagusia delarik. Bestalde, burdin ferrikoa uretan ez da ondo disolbatzen, eta beraz, burdinaren metaketan eta homeostasian du garrantzia. Nahiz eta Fe^{2+} metabolismorako beharrezkoa izan, beste molekula batzuekin erreakzionatzeko ahalmenak arriskutsua bihurtzen du; Fenton erreakzioetan parte har dezake, hau da, zelularen lipidoak oxidatu ditzake zelularen lisia eraginez [18]. Fe^{2+} ren toxikotasuna saihesteko, zelularen zitoplasman ferritina proteina konplexuak daude, burdinaren biltegitatze funtzioa dutenak.

Ferritina giza zeluletan agertzen den biribil formako proteina bat da, bi kate motaz osatuta dagoena: L-katea eta H-katea. H-kateak burdina Fe^{2+} formatik Fe^{3+} formara **oxidatzeko** ahalmena du, zelula babesteko. L-kateak ostera, burdin oxidozko kristalak sortzen ditu, burdinaren metaketa egonkortzeko [19]. Ferritinak sortzen dituen burdin kristalak, orokorrean ferrihidritazkoak ($\text{Fe}_5\text{HO}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) izaten dira, mineral oso egonkor baina ez magnetikoa, alegia.

2.2. Zelula mota eta estaldura desberdina, degradazio prozesu desberdina

2023ko Gandarias et al. ikerketak magnetitaren degradazioaren ulermen sakonagoa eskaintzen du zelula eukariotoetan, magnetosomen (bakterio magnetotaktikoek sortzen dituzten magnetita nanopartikulen) barneratzea eta degradazioa makrofago eta minbizi zeluletan aztertuz [17]. Ikerketa

honetan, magnetita (Fe_3O_4) lehenik maghemita ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) oxidatzen dela aurkitu zen, ostean, burdina ferrihidrita ($\text{Fe}_5\text{HO}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) mineral gisa kristalizatuz. Hortaz, FeMNPen degradazioaren ondoren, nanopartikula osatzen duen burdina, burdin endogenoaren ibilbideetan sartzeko gai dela adierazten du ikerketak.

Ikerketen emaitzek burdin oxidozko nanopartikulen degradazioa zelula motaren arabera aldatzen dela adierazi dute. Zelula ama mesenkimatikoetan, desberdintzapen bidearen arabera degradazioaren abiadura ere desberdina da: zelula mesenkimatikoen adipogenesi desberdintzapenean (gantz zelulen sorrera eragiten duena) kondrogenesi desberdintzapenean (kartilagoaren sorrera eragiten duena) baino degradazio txikiagoa ikusten da [16]. Hortaz, zelulen desberdintzapen egoerak, zeluletan gertatzen den nanopartikulen prozesamenduan eragin zuzena duela adieraz daiteke.

Makrofagoen eta minbizi zelulen arteko ezberdintasunak ere nabariak dira FeMNPen degradazioan: makrofagoak, giza gorputzeko fagozitoak, oso eraginkorrak dira magnetosomen degradazioan [17]. Makrofagoek partikula arrotzen eta hondakin zelularren kudeaketan rol garrantzitsua dute. Funtzio espezifiko honen ondorioz, magnetosomak lisatzeko gaitasuna agertzen dute, nanopartikulen garbiketan funtsezkoak izan daitezkeela iradokiz. Minbizi zelulek aldiz, magnetosomak astiroago degradatzen dituzte [17], honen arrazoia minbizi zelulen eta zelula osasuntsuen metabolismo profil desberdintasuna izan daitekeelarik. Aurkikuntza honek nanopartikulen helmuga zehazterakoan zelulen testuinguruak duen garrantzia azpimarratzen du.

Zelulen hazkuntza motak ere FeMNPen degradazioa alda dezake: ehunen egitura imitatzen duten 3D hazkuntzetan lan egiteak adibidez, nanopartikulen degradazioa asko aldatzen du. Zelula-zelula elkarrekintzek zelulen zatiketa ahalmena eta elikagaien eskuragarritasuna murrizten dute. Honek zelulen metabolismoa moteltzen du, orobat, nanopartikulen degradazioa motelduz [12].

Bestalde, nanopartikulen degradazio-abiaduran eragin handiena duten faktoreetako bat gainazaleko estaldura da. Estaldurek ez dute soilik nanopartikulen egonkortasuna eta biobanaketa baldintzatzen, baita zelulen mintzekin duten elkarrekintza, barneratze-bideak eta degradazio-ibilbideak ere [11, 12, 16]. Adibidez, azido poliakrilikoak nanopartikulak lisosoma-degradaziotik babesten ditu [21], 3-aminopropil-trietoxisilanoak barean metaketa eragiten du [22], eta azido dimerkaptosukzinikoak gibelean [22]. Horregatik, estaldura egokien aukeraketa aplikazio klinikoaren arabera egin behar da.

3. MAGNETITAREN BIOSINTESIA GIZA ZELULETAN ETA BAKTERIOETAN

Nanopartikulen ikerketan egindako aurkikuntza adierazgarrietako bat seguraski bermagnetizazio deritzona da, hau da, zelulek barneratutako partikula magnetikoak degradatu ondoren berriak sintetizatzeko gaitasuna adierazten duen fenomeno. "Bermagnetizazio" terminoa 2019an Curcio et al. ikerketan azaldu zuten lehen aldiz [23]. Giza zelulek magnetitazko nanopartikulak degradatu ostean, askatutako burdina galtzen ez zela erakutsi zuten, horren ordez, zelulek partikula magnetiko berriak sortzeko berrerabiltzen zutelako. Aurkikuntza hau 2024ean Gubieda et al ikerketan berretsi zuten, eta bermagnetizazio prozesu hau sakontasun handiagoarekin deskribatu zuten [12]: ferritina proteinaren barnean, ferrihidritaz gain magnetita (Fe_3O_4) biosintetizatzen zela frogatuz. Orain arte, giza zeluletako ferritinan agertzen den burdina soilik ferrihidrita mineral gisa biltegitatzeko gaitasuna deskribatu da, nahiz eta *in vitro*, egoera zehatzetan nanopartikula magnetikoak sintetizatzeko gain den: anaerobiosian, tenperatura altuetan (60-65 °C) eta pH altuetan (8,5). Horrenbestez, emaitza hauek oso erakusgarriak dira.

Magnetitaren biomineralizazioa bereziki bakterio magnetotaktikoetan aztertzen den atala da, bakterio talde honek, 'magnetosoma' izeneko organuluetan magnetita sintetizatzeko gaitasuna duelako [24]. Magnetosomak lipidozko geruza bikoitz batez inguratutako kristal magnetikoak dira, eta haien sintesia prozesu konplexua da, 30 genek kontrolatzen dutelako: *mam* eta *mms* taldeko geneek. Hauen bitartez, magnetosomen sintesia bi ataletan bereizten da: mintzaren sintesia eta magnetita kristalaren sintesia. Giza genomak ez dira *mam* eta *mms* geneak aurkitzen, beraz, giza zelulen bermagnetizazioa prozesu berria da, orain arte ezezaguna.

3.1. Magnetitaren biosintesiaren zergatia

Eta zertarako sintetizatzen dituzte giza zelulek eta bakterio magnetotaktikoek nanopartikula magnetiko hauek? Magnetosomek hainbat funtzio betetzen dituzte bakterioetan, haien artean magnetotaxia izenekoa: magnetotaxiak bakterioei Lurreko eremu magnetikoan orientatzea baimentzen die, iparrorratz magnetiko gisa jokatzuz. Beste espezie batzuek ere badute magnetismoa nabaritzeko gaitasuna, hegazti eta arrain migratzaileek adibidez nabigatzeko erabiltzen baitute [25]. Gizakion zelulek ere badirudi *in vitro* magnetismoa nabaritzeko gaitasuna dutela [26], baina honen mekanismo edo helburu biologikoak ez daude argi oraindik.

Beste alde batetik, magnetosomek babes funtzioa betetzen dute: oxigeno espezie errektiboen aurkako babesak ematen dute [14] bakterioak Fe eduki altuko medioan hazten direnean. Izan ere, burdin askeak (Fe^{2+}) hidroxilo erradikalak bezalako espezie errektibo gehiegi katalizatu ditzake [27]. Giza zelulen bermagnetizatzeko gaitasuna Fe eduki altuaren aurkako babesari lotuta egon daiteke, izan ere,

ferritina proteinaren H-katearen sintesia handitzen da giza zelulak FeMNPekin inkubatzen direnean, eta proteina honek Fe^{2+} -a Fe^{3+} -ra oxidatzeko ahalmena dauka [12].

Gainera, nanopartikulen biosintesia ez da soilik metal eduki altua duten zeluletako burdinaren metabolismoaren fenomeno espezifikoa. Giza fibroblastoetan urrezko NPak degradatu ondoren, NP hauek birsortzeko gaitasuna dutela frogatu da, estres oxidatiboak eragindako eta metalotionein proteinen bidez egonkortu daitekeen prozesu baten bidez [28]. Testuinguru honetan, metalezko nanoegituren biosintesia estres oxidatzailetik babesteko mekanismo bat izan daiteke [12]; adibidez, neuronetako mitokondrioetan agertzen den ferritinak ferroptosia saihestu dezake burdin askearen maila jaisten duelako, burdin kontzentrazio handien ondoriozko heriotza, alegia [29]. Bestalde, baliteke gainkarga egoeretatik babesteaz gain, burdina biomineralizatzearen arrazoia burdin bioerabilgarri iturri bat bermatzea izatea.

Aipatzekoa da nanopartikula magnetikoak neurodegenerazioa pairatzen duten giza garunetan aurkitu direla, neurodegenerazioa burdinaren metabolismoarekin lotuta dagoela iradokiz [30]. Hortaz, giza zelulek *in vitro* nanopartikula magnetikoak ekoizteko duten gaitasunaren deskribapenak neurodegenerazioa hobeto ulertzera eraman gaitzake.

4. FeMNPen ERABILERA MINBIZIAREN AURKAKO TRATAMENDUETAN

Aipatu dugun bezala, FeMNPek potentzial handia dute medikuntzan, adibidez hipertermia magnetikoa deritzon tratamenduan aplikatzen direlako. Tratamendu honen bidez ingurune tumoraleko tenperatura igotzen da, minbizi zelulen heriotza eraginez. Hipertermia magnetikoa FeMNPei eremu magnetiko alternoa aplikatzean oinarritzen den teknika bat da, 2011. urtean minbiziaren tratamendu gisa onartu zena [31].

FeMNPen erabilera medikoak ordea, burdin kontzentrazio altuak erabiltzearen ondoriozko toxikotasuna sor dezake. Izan ere, 2012an heriotza mota berri bat deskribatu zen, ferroptosia [32]. Ferroptosia Fe^{2+} kantitate handiek indusitutako heriotza da, eta hainbat baldintza klinikotan, hala nola garuneko gaixotasun, tumore eta iskemia-erreperfusioaren ondoriozko ehuneko kalteei lotuta dagoela dirudi [33, 34]. Ferroptosia mitokondrioen gandorren murrizketa, mintzen dentsitatearen areagotze eta mitokondrioen atrofiarekin definitzen da [35].

Hala ere, ferroptosiaren indukzioa ere tratamendu gisa proposatu da kasu batzuetarako, adibidez, minbizi tratatzeko [36]. Tratamendu hau minbizi zelulek duten burdinaren behar altuan oinarritzen

da, haien zatiketa gaitasuna mantentzeko zelula osasuntsuek baino burdin kantitate handiagoa behar dutelako. Honen ondorioz, zeluletako erredox sistemak orekatik kanpo egoteko joera du, zelula osasuntsuek baino ferroptosirako joera handiago bat sortuz [37]. Horregatik, ferroptosia minbizi zelulen heriotzaren espazio eta denboraren jarraipen bat egiteko prozesu gisa proposatu da, nanopartikula biobateragarriak eta agente erreduktoreak erabiliz. Ferroptosia indultzeko proposatu diren FeMNPren artean, bakterioen magnetosomak daude [38].

Ferroptosiarekin lotutako saiakera askok eraginkortasuna erakutsi dute minbiziaren tratamenduan, baita tratamendu tradizionaletikiko erresistenteak diren minbizietan ere [39, 40]. Gainera, ferroptosiaren mekanismoa, erradioterapiaren eta immunoterapiaren mekanismo berdintsua da, erradioterapiak eta CD8⁺ T zelulek ferroptosia eragiten dutelako [41, 42]. Ferroptosian oinarritutako terapien konbinazioak estrategia oso itxaropentsua dirudi, tratamendu konbentzionalen eraginkortasuna handitzeko gaitasuna izateaz gain, tumore erresistenteak tratatzeko eta tumorearen berragertzea saihesteko balio baitezake.

5. ONDORIOAK

Giza zelulek burdin oxidozko nanopartikula magnetikoak (FeMNP) degradatzeko eta berriz sintetizatzeke duten gaitasunak paradigma aldaketa bat ekarri du nanomedikuntzan. Aurkikuntza honek burdinaren metabolismoaren eta zelulen desintoxikazioaren mekanismoetan sakontzeko aukera ematen du.

Bestalde, FeMNPen eta giza zelulen arteko interakzioa zelula motaren, hazkuntza-ingurunearen eta nanopartikulen estalduraren arabera aldatzen da, hauek tratamendu pertsonalizatuak diseinatzea ahalbidetu dezaketelarik. Ferroptosian oinarritutako tratamenduak ere minbiziaren aurkako tresna eraginkorrak izan daitezke baina hauen erabilera testuinguru klinikoaren arabera egokitu behar da. Era berean, burdinaren pilaketak eta urritasunak garunaren funtzioan eta gaixotasun neurologikoetan duten eragina aztertzea funtsezkoa da tratamendu berriak garatzeko.

Horrenbestez, eremu honek bide berriak irekitzen ditu nanopartikula magnetikoen erabilera klinikoan sakontzeko. Giza zeluletan FeMNPen degradazio eta biosintesi prozesuak ulertzeak ezagutza berriak eskaintzen ditu burdinaren homeostasiari, zelulen babes mekanismoei eta tratamendu terapeutikoen garapenari buruz. Bakterio magnetotaktikoen ereduek prozesu hauek argitzeko lagungarriak izaten jarraitzen dute, eta haien konparazioak giza zelulen gaitasun berriak ulertzeko tresna baliotsuak dira. Oro har, ikerketa honek potentzial handia erakusten du nanomedikuntzan

aplikazio berritzaileak garatzeko, minbiziaren eta neurodegenerazioaren tratamenduetan aurrerapen esanguratsuak lortzeko aukera eskainiz.

ESKER ONAK

Ikerketa lan hau hurrengo proiektuek finantziatu dute: Eusko Jaurlaritzaren IT-1479-22 proiektuak, eta Espainiako Gobernuaren Zientzia eta Berrikuntza Ministerioaren PID2023-146448OB-21 proiektuak (MCIU/AEI/10.13039/501100011033/FEDER, UE).

BIBLIOGRAFIA

- [1] STIUFIUC, G.F. eta STIUFIUC, R.I. 2024. «Magnetic nanoparticles: synthesis, characterization, and their use in biomedical field», *Applied Sciences*, **14**, 1623.
- [2] CHAVAN, N., DHARMARAJ, D., SARAP, S. eta SURVE, C. 2022. «Magnetic nanoparticles – a new era in nanotechnology», *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **77**, 103899,
- [3] AVASTHI, A., CARO, C., POZO-TORRES, E. LEAL, M. P. eta GARCÍA-MARTÍN, M. L. 2020. «Magnetic nanoparticles as MRI contrast agents», in *Surface-modified Nanobiomaterials for Electrochemical and Biomedicine Applications*, A. R. Puente-Santiago eta D. Rodríguez-Padrón, Arg., Cham: Springer International Publishing, 49–91.
- [4] ZHUANG, X., XU, J., LUO, X., CHEN, C., OUYANG, C., RUECKERT, D., ... eta LI, L. 2022. «Cardiac segmentation on late gadolinium enhancement MRI: a benchmark study from multi-sequence cardiac MR segmentation challenge», *Medical Image Analysis*, **81**, 102528.
- [5] ESTELRICH, J. eta BUSQUETS, M. A. 2018. «Iron oxide nanoparticles in photothermal therapy», *Molecules*, **23**, 1567.
- [6] SZWED, M. eta MARCZAK, A. 2024. «Application of nanoparticles for magnetic hyperthermia for cancer treatment—the current state of knowledge», *Cancers*, **16**, 1156.
- [7] VILLANUEVA, D., G. GUBIEDA, A., GANDARIAS, L., ABAD DÍAZ DE CERIO, A., ORUE, I., ÁNGEL GARCÍA, J., ... eta FDEZ-GUBIEDA, M. L. 2024. «Heating efficiency of different magnetotactic bacterial species: influence of magnetosome morphology and chain arrangement», *ACS Applied Materials & Interfaces*, **16**, 67216-67224.
- [8] CASPANI, S., MAGALHÃES, R., ARAÚJO, J. P. eta SOUSA, C. T. 2020. «Magnetic nanomaterials as contrast agents for MRI», *Materials (Basel)*, **13**, 2586.
- [9] YU, Y., CHRISTENSEN, S., OUYANG, J., SCALZO, F., LIEBESKIND, D. S., LANSBERG, M. G., ... eta ZAHARCHUK, G. 2023. «Predicting hypoperfusion lesion and target mismatch in stroke from diffusion-weighted MRI using deep learning», *Radiology*, **307**, e220882.
- [10] MALHOTRA, N., LEE, J. S., LIMAN, R. A. D., RUALLO, J. M. S., VILLAFLORES, O. B., GER, T. R., eta HSIAO, C. D. 2020. «Potential toxicity of iron oxide magnetic nanoparticles: a review», *Molecules*, **25**, 3159.

- [11] VAN DE WALLE, A., ABOU-HASSAN, A., LUCIANI, N. eta WILHELM, C. 2019. «Human stem cells can neo-biosynthesize magnetic nanoparticles after degrading man-made nanoparticles», *Medecine Sciences: M/S*, **35**, 725–727.
- [12] GUBIEDA, A. G., GANDARIAS, L., PÓSFAL, M., PATTAMMATTEL, A., FDEZ-GUBIEDA, M. L., ABAD-DÍAZ-DE-CERIO, A., eta GARCÍA-PRIETO, A. 2024. «Temporal and spatial resolution of magnetosome degradation at the subcellular level in a 3D lung carcinoma model», *Journal of Nanobiotechnology*, **22**, 529.
- [13] VILLANUEVA, D., GUBIEDA, A. G., GARCÍA-ARRIBAS, A., ABAD-DIAZ-DE-CERIO, A., FEUCHTWANGER, J., DE COS, D., eta FDEZ-GUBIEDA, M. L. 2025. «Collective response and navigation dynamics of *Magnetospirillum gryphiswaldense* under rotating magnetic fields», *Small*, **16**, 67216-67224.
- [14] GUO, F. F., YANG, W., JIANG, W., GENG, S., PENG, T. eta LI, J. L. 2012. «Magnetosomes eliminate intracellular reactive oxygen species in *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1», *Environmental Microbiology*, **14**, 1722–1729.
- [15] MUÑOZ, D., MARCANO, L., MARTÍN-RODRÍGUEZ, R., SIMONELLI, L., SERRANO, A., GARCÍA-PRIETO, A., ... eta MUELA, A. 2020. «Magnetosomes could be protective shields against metal stress in magnetotactic bacteria», *Scientific Reports*, **10**, 11430.
- [16] CURCIO, A., CURÉ, G., ESPINOSA, A., MENGUY, N., GALARRETA-RODRIGUEZ, I., ABOU-HASSAN, A., ... eta VAN DE WALLE, A. 2024. «Elucidating the dynamics of biodegradation and biosynthesis of magnetic nanoparticles in human stem cells», *Small*, **20**, 2407034.
- [17] GANDARIAS, L., JEFREMOVAS, E. M., GANDIA, D., MARCANO, L., MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, V., RAMOS-CABRER, P., ... eta MUELA, A. 2023. «Incorporation of Tb and Gd improves the diagnostic functionality of magnetotactic bacteria», *Materials Today Bio*, **20**, 100680.
- [18] RYNKOWSKA, A., STĘPNIAK, J. eta KARBOWNIK-LEWIŃSKA, M. 2020. «Fenton reaction-induced oxidative damage to membrane lipids and protective effects of 17 β -estradiol in porcine ovary and thyroid homogenates», *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, 6841.
- [19] SUDAREV, V.V., DOLOTOVA, S.M., BUKHALOVICH, S.M., BAZHENOV, S.V., RYZHYKAU, Y.L., UVERSKY, V.N., ... eta VLASOV, A.V. 2023. «Ferritin self-assembly, structure, function, and biotechnological applications», *International Journal of Biological Macromolecules*, **224**, 319–343.
- [20] AVASTHI, A., FERNANDEZ-AFONSO, Y., GUTIÉRREZ, L., DE LA FUENTE, J. M., LEAL, M. P., CARO, C., eta GARCIA-MARTIN, M. L. 2025. «Protein corona as the key factor governing the *in vivo* fate of magnetic nanoparticles», *Biomaterials Science*, **13**, 3840–3852.
- [21] SANGNIER, A. P., VAN DE WALLE, A. B., CURCIO, A., LE BORGNE, R., MOTTE, L., LALATONNE, Y., eta WILHELM, C. 2019. «Impact of magnetic nanoparticle surface coating on their long-term intracellular biodegradation in stem cells», *Nanoscale*, **11**, 16488–16498.
- [22] PORTILLA, Y., FERNÁNDEZ-AFONSO, Y., PÉREZ-YAGÜE, S., MULENS-ARIAS, V., MORALES, M. P., GUTIÉRREZ, L., eta BARBER, D. F. 2022 «Different coatings on magnetic nanoparticles dictate their degradation kinetics *in vivo* for 15 months after intravenous administration in mice», *Journal of Nanobiotechnology*, **20**, 543.

- [23] CURCIO, A., VAN DE WALLE, A., SERRANO, A., PREVERAL, S., PÉCHOUX, C., PIGNOL, D., ... eta WILHELM, C. 2019. «Transformation cycle of magnetosomes in human stem cells: from degradation to biosynthesis of magnetic nanoparticles anew», *ACS Nano*, **14**, 1406–1417.
- [24] FDEZ-GUBIEDA, M. L., MUELA, A., ALONSO, J., GARCÍA-PRIETO, A., OLIVI, L., FERNÁNDEZ-PACHECO, R., eta BARANDIARÁN, J. M. 2023. «Magnetite biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense*: time-resolved magnetic and structural studies», *ACS nano*, **7**, 3297–3305.
- [25] BELLINGER, M. R., WEI, J., HARTMANN, U., CADIOU, H., WINKLHOFFER, M. eta BANKS, M. A. 2022. «Conservation of magnetite biomineralization genes in all domains of life and implications for magnetic sensing», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **119**, e2108655119.
- [26] CHAE, K. S., KIM, S. C., KWON, H. J., eta KIM, Y. 2022. «Human magnetic sense is mediated by a light and magnetic field resonance-dependent mechanism», *Scientific Reports*, **12**, 8997.
- [27] FENTON, H. J. H. 1984. «LXXXIII.—Oxidation of tartaric acid in presence of iron», *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **65**, 899–910.
- [28] BALFOURIER, A., LUCIANI, N., WANG, G., LELONG, G., ERSÉN, O., KHELFA, A., ... eta CARN, F. 2020. «Unexpected intracellular biodegradation and recrystallization of gold nanoparticles», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **117**, 103–113.
- [29] WANG, Y. Q., CHANG, S. Y., WU, Q., GOU, Y. J., JIA, L., CUI, Y. M., ... eta CHANG, Y. Z. 2016. «The protective role of mitochondrial ferritin on erastin-induced ferroptosis», *Frontiers in Aging Neuroscience*, **8**, 308.
- [30] LEVI, S., RIPAMONTI, M., MORO, A. S., eta COZZI, A. 2024. «Iron imbalance in neurodegeneration», *Molecular Psychiatry*, **29**, 1139–1152.
- [31] MAIER-HAUFF, K., ULRICH, F., NESTLER, D., NIEHOFF, H., WUST, P., THIESEN, B., ... eta JORDAN, A. 2011. «Efficacy and safety of intratumoral thermotherapy using magnetic iron-oxide nanoparticles combined with external beam radiotherapy on patients with recurrent glioblastoma multiforme», *Journal of Neuro-Oncology*, **103**, 317–324.
- [32] DIXON, S. J., LEMBERG, K. M., LAMPRECHT, M. R., SKOUTA, R., ZAITSEV, E. M., GLEASON, C. E., ... eta STOCKWELL, B. R. 2012. «Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death», *Cell*, **149**, 1060–1072.
- [33] CONRAD, M., ANGELI, J. P. F., VANDENABEELE, P. eta STOCKWELL, B. R. 2016. «Regulated necrosis: disease relevance and therapeutic opportunities», *Nature Reviews Drug Discovery*, **15**, 348–366.
- [34] STOCKWELL, B. R. 2022. «Ferroptosis turns 10: emerging mechanisms, physiological functions, and therapeutic applications», *Cell*, **185**, 2401–2421.
- [35] VITALAKUMAR, D., SHARMA, A. eta FLORA, S. J. S. 2021. «Ferroptosis: a potential therapeutic target for neurodegenerative diseases», *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, **35**, e22830.
- [36] ZHANG, C., LIU, X., JIN, S., CHEN, Y. eta GUO, R. 2022. «Ferroptosis in cancer therapy: a novel approach to reversing drug resistance», *Molecular Cancer*, **21**, 47.
- [37] HANGAUER, M. J., VISWANATHAN, V. S., RYAN, M. J., BOLE, D., EATON, J. K., MATOV, A., ... eta MCMANUS, M. T. 2017. «Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition», *Nature*, **551**, 247–250.

- [38] ZHANG, F., LI, F., LU, G. H., NIE, W., ZHANG, L., LV, Y., ... eta XIE, H. Y. 2019. «Engineering magnetosomes for ferroptosis/immunomodulation synergism in cancer», *ACS Nano*, **13**, 5662–5673.
- [39] FRIEDMANN ANGELI, J. P., KRYSKO, D. V. eta CONRAD, M. 2019. «Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion», *Nature Reviews Cancer*, **19**, 405–414.
- [40] CHEN, Y., LIU, Y., LAN, T., QIN, W., ZHU, Y., QIN, K., ... eta WANG, C. 2018. «Quantitative profiling of protein carbonylations in ferroptosis by an aniline-derived probe», *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 4712–4720.
- [41] WANG, W., GREEN, M., CHOI, J. E., GIJÓN, M., KENNEDY, P. D., JOHNSON, J. K., ... eta ZOU, W. 2019. «CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy», *Nature*, **569**, 270–274.
- [42] BERETTA, G. L. eta ZAFFARONI, N. 2023. «Radiotherapy-induced ferroptosis for cancer treatment», *Frontiers in Molecular Biosciences*, **10**, 1216733.