

Nanotecnologie, magnetismo e tecniche di analisi dati in medicina

Alessandro LASCIALFARI, Francesca BRERO, Linda BIANCHINI

Risonanza Magnetica per Immagini (MRI)

Tecnica utilizzata in radiologia per formare immagini dell'anatomia e dei processi fisiologici del corpo.

- ❖ Non invasivo
- ❖ Buona risoluzione spaziale
- ❖ Buona risoluzione temporale



L'intensità dell'immagine MRI (il contrasto) dipende da

PARAMETRI INTRINSECI

Densità locale del protone (acqua, grasso, ..)

Tempi di rilassamento nucleare (T_1 e T_2)

Differenze nella suscettività magnetica

PARAMETRI ESTRINSECI

Campo magnetico (di solito 1.5 T)

Tempi della sequenza di impulsi

Agenti di contrasto (CA)

Risonanza Magnetica per Immagini (MRI)

Tecnica utilizzata in radiologia per formare immagini dell'anatomia e dei processi fisiologici del corpo.

- ❖ Non invasivo
- ❖ Buona risoluzione spaziale
- ❖ Buona risoluzione temporale



Con gli AGENTI DI CONTRASTO i tempi di rilassamento nucleare cambiano

Migliore contrasto dell'immagine e evidenza di patologie

Segnale MRI: $s(t) = \rho(H) e^{-TE/T_2} (1 - e^{-TR/T_1})$

tempi di rilassamento nucleare (T_1 e T_2)

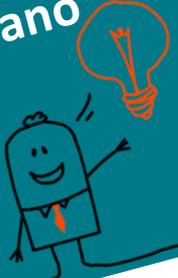
variazioni nella suscettività magnetica

PARAMETRI ESTRINSECI

Campo magnetico (di solito 1.5 T)

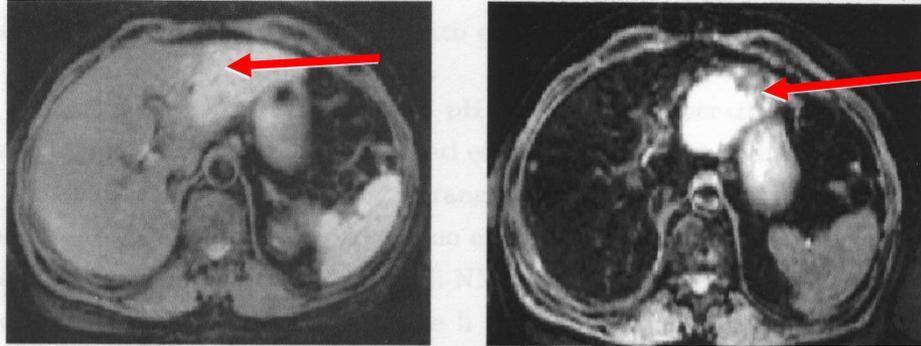
Tempi della sequenza di impulsi

Agenti di contrasto (CA)



Efficienza degli Agenti di Contrasto

L'efficienza di un mezzo di contrasto nel ridurre T_1 e T_2 viene valutata misurando la **RILASSIVITÀ NUCLEARE** r_i ($i = 1,2$), che rappresenta la velocità di rilassamento dei nuclei di idrogeno in presenza di 1mM di centro magnetico



Il rate di rilassamento nucleare è la somma del **contributo diamagnetico** (assenza di CA) e di quello **paramagnetico** (presenza di CA)

$$r_i = \frac{1}{C} \left(\frac{1}{T_{i\text{obs}}} - \frac{1}{T_{i\text{dia}}} \right) \quad i = 1, 2$$

Angiografia RM



Studio di risonanza magnetica dei vasi sanguigni → uso della RM per rilevare, diagnosticare e aiutare il trattamento di disturbi cardiaci, ictus e malattie dei vasi sanguigni.



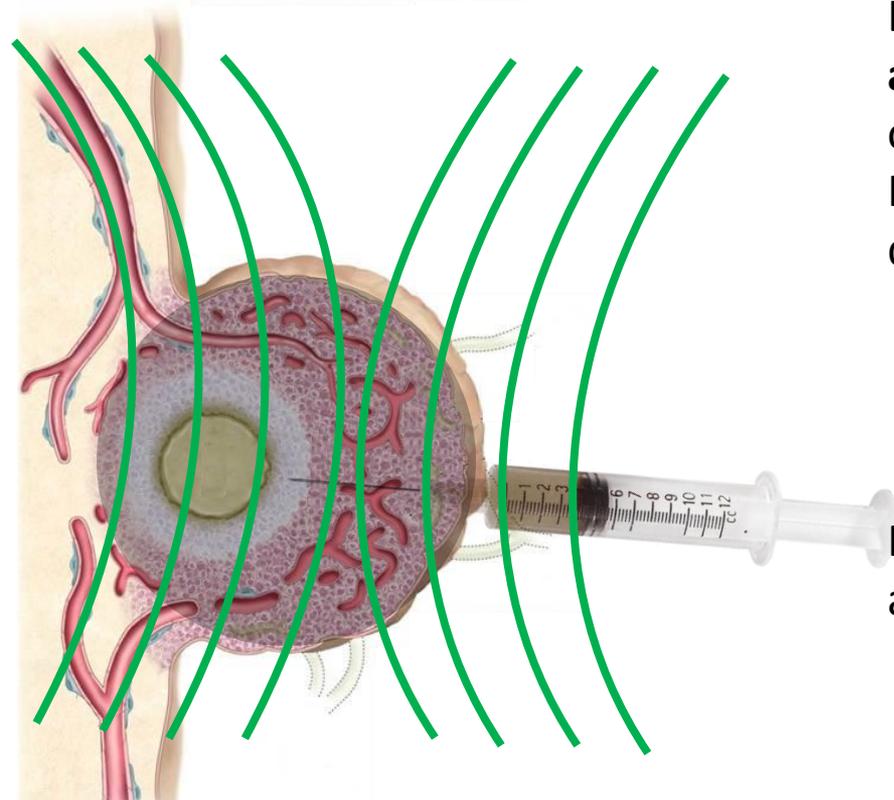
MEZZI DI CONTRASTO per via endovenosa (in particolare quelli a base di Gd) per accorciare il T_1 del sangue → immagini luminose del sangue

Ipertermia magnetica

L'energia viene assorbita dal **campo magnetico alternato** e trasformata in calore mediante uno o una combinazione dei seguenti meccanismi:
Inversione della magnetizzazione all'interno della nanoparticella



Rotazione della nanoparticella rispetto all'ambiente circostante



Ipertermia magnetica

L'energia viene assorbita dal **campo magnetico alternato** e trasformata in calore mediante uno o una combinazione dei seguenti meccanismi:
Inversione della magnetizzazione all'interno di un materiale magnetico



Rotazione del materiale magnetico rispetto all'ambiente circostante

www.magforce.com

È utilizzata in clinica?



magforce[®]
THE NANOMEDICINE COMPANY

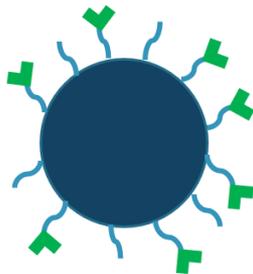


12 nm Fe_3O_4 MNPs
Frequenza $\nu = 100$ kHz,
Ampiezza 15 kA/m

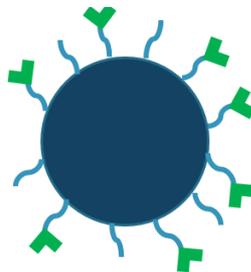
Indicazione	N pazienti
Glioblastoma Multiforme	80
Cancro alla prostata	29
Cancro esofageo	10
Cancro al pancreas	7
Altre tipologie	~20

Teranostica

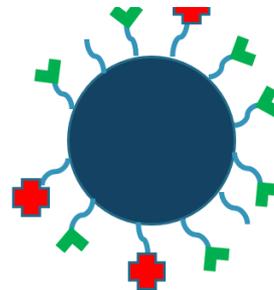
Diagnosi



Ipertermia magnetica



Rilascio di farmaci



Agenti di
contrasto MRI



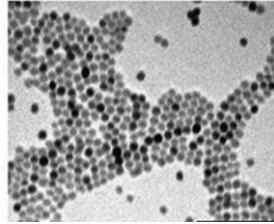
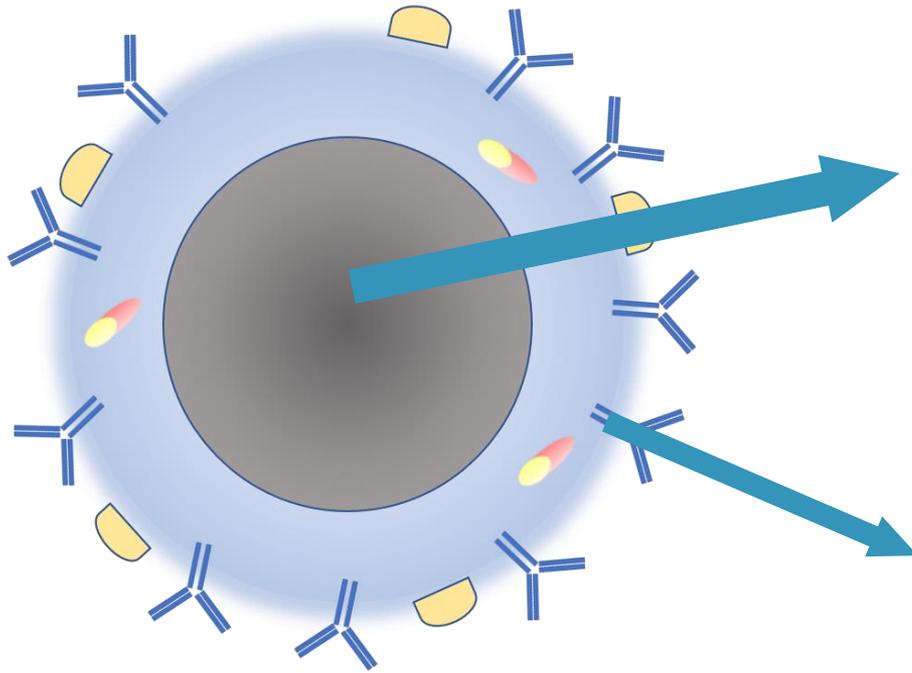
Temperatura
 $T=42^{\circ}\text{C}$



Rilascio di
molecole
anti-tumorali



Nanoparticelle magnetiche



CORE MAGNETICO

Generalmente ossidi di ferro come la magnetite (Fe_3O_4) e la maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$).
Ben tollerati dal corpo umano

COATING

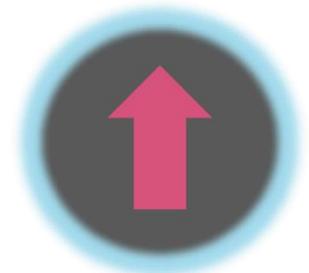
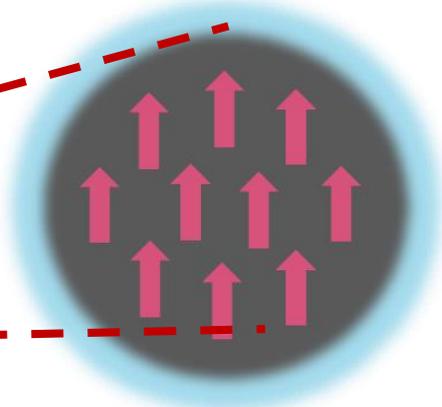
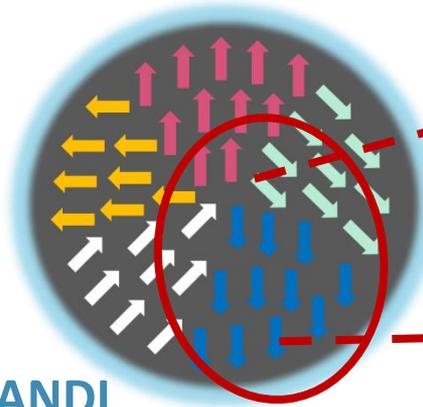
Modifica della superficie della particella per renderla **biocompatibile** e **specifica**

Configurazione multi/singolo dominio

Multi dominio

Singolo dominio

Superspin



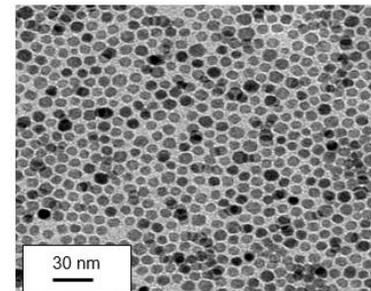
PIÙ GRANDI

PIÙ PICCOLE

Valori tipici di diametro critico:

$$d_c = \frac{0.27 \mu \gamma}{M_s^2}$$

Co	70 nm
Ni	55 nm
NdFeB	100 nm
Fe ₃ O ₄	128 nm
γ-Fe ₂ O ₃	166 nm



Superparamagnetismo

Minimi a $\theta = 0$ e $\theta = \pi$ separati
dalla barriera energetica

$$E = KV$$

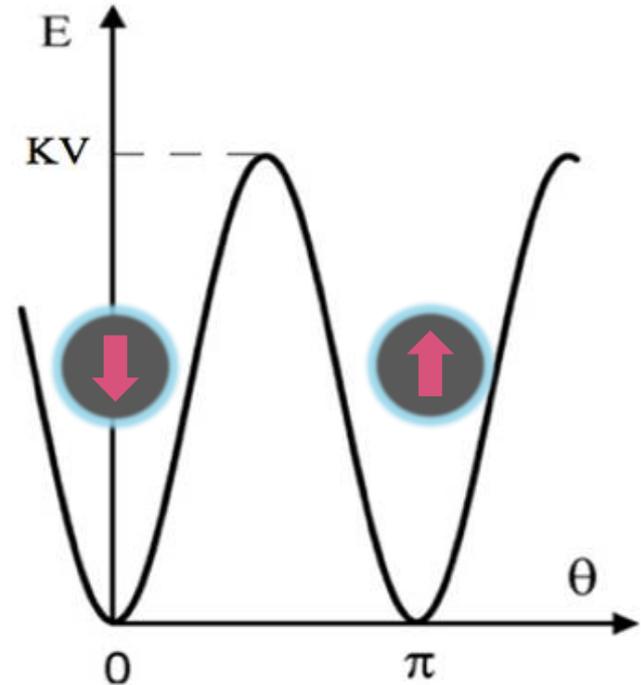
$$k_B T \geq KV$$

M flippa!

Il tempo di rilassamento di Néel è

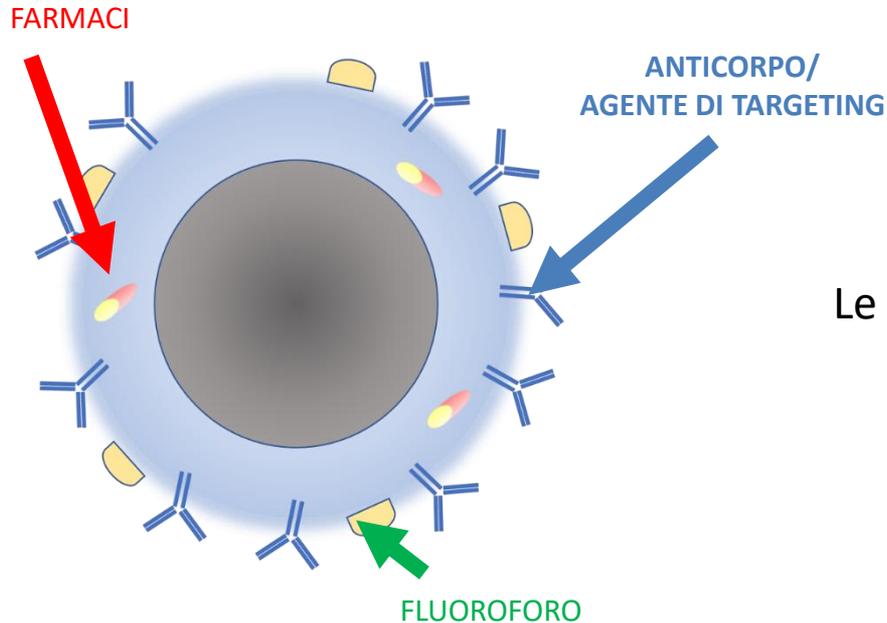
$$\tau = \tau_0 e^{KV/k_B T}$$

Anche quando $H=0$!



Coating

PERCHÉ È IMPORTANTE?



Stabilità

Biocompatibilità

Le MNP possono interagire o legarsi a un'entità biologica

Funzionalizzazione superficiale

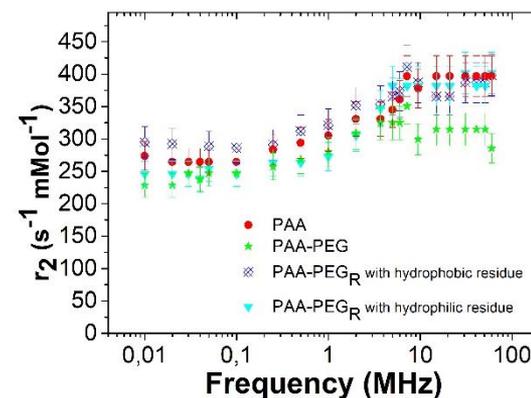
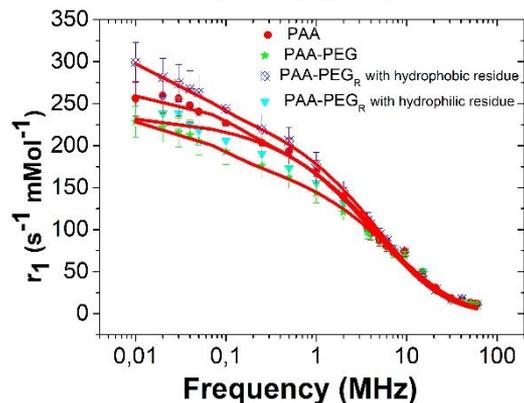
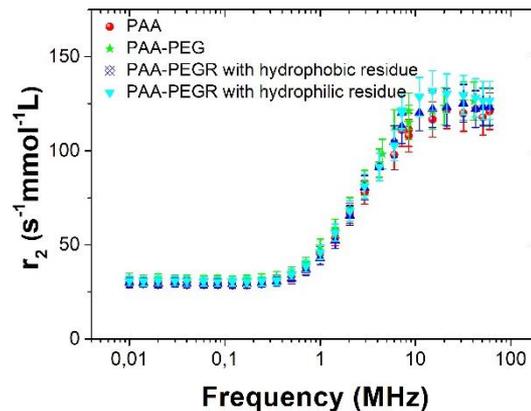
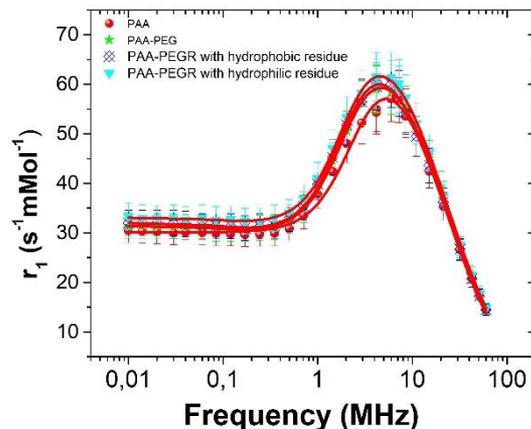
Effetto del coating sull'efficienza di contrasto MRI



NP di maghemite con
4 coatings differenti.



In questi materiali r_1 and r_2
non dipendono dal tipo di
coating



Effetto del coating sull'efficienza di contrasto MRI

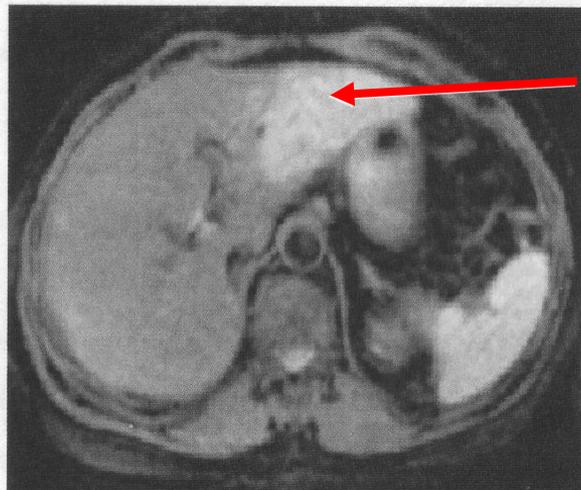
$r_1, r_2 \rightarrow$ efficienza di contrasto MRI



NP di maghemite con
4 coatings differenti.

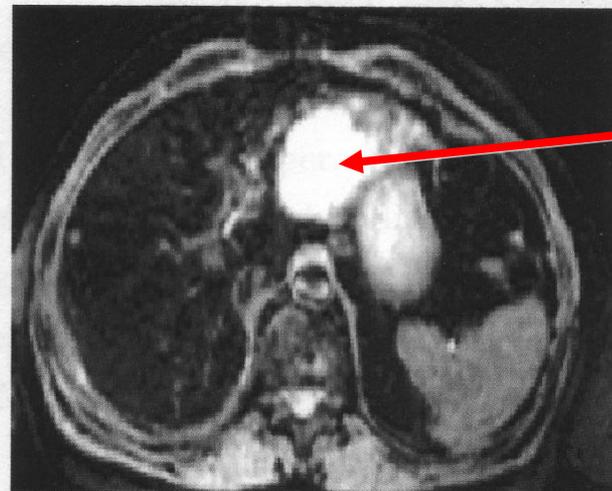


In questi materiali r_1 and r_2
non dipendono dal tipo di
coating



(a)

senza CA

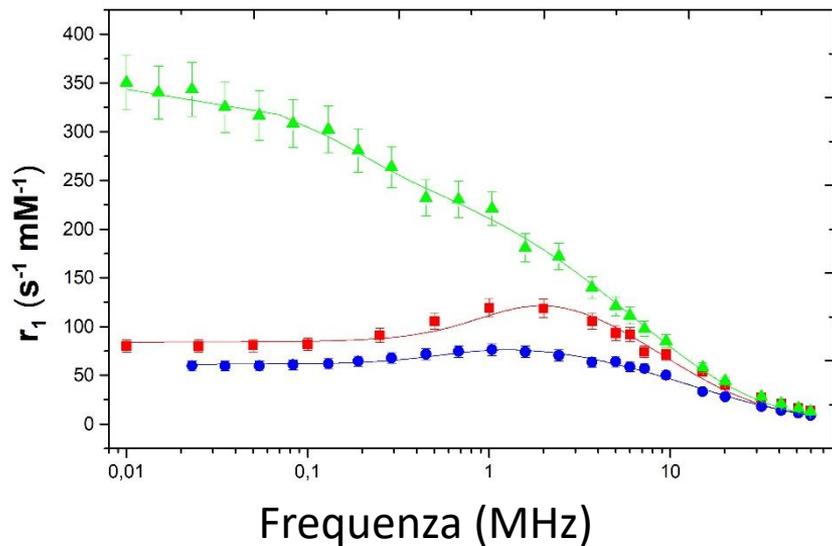


(b)

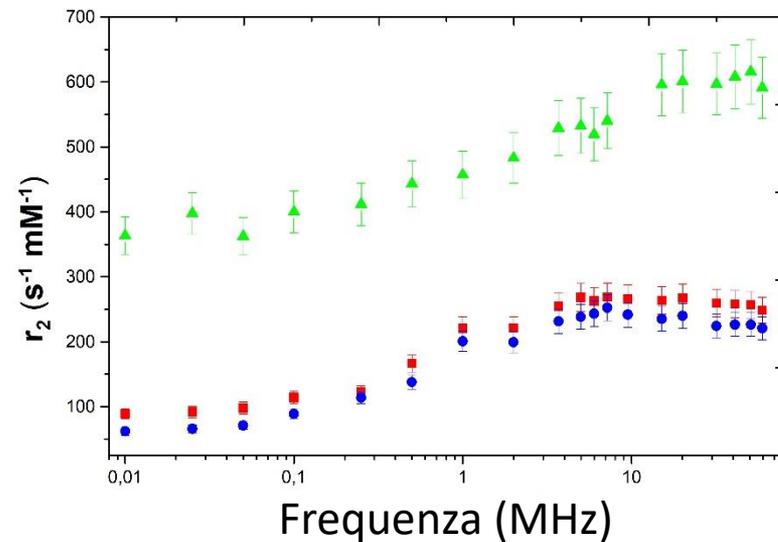
con CA

Size

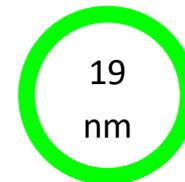
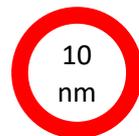
r_1



r_2



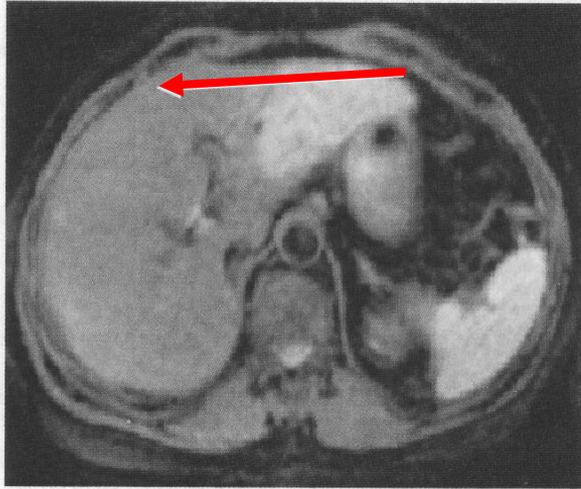
γ -Fe₂O₃@PAA



Le nanoparticelle più grandi hanno valori di r_1, r_2 più alti \rightarrow maggior contrasto nelle immagini RM.

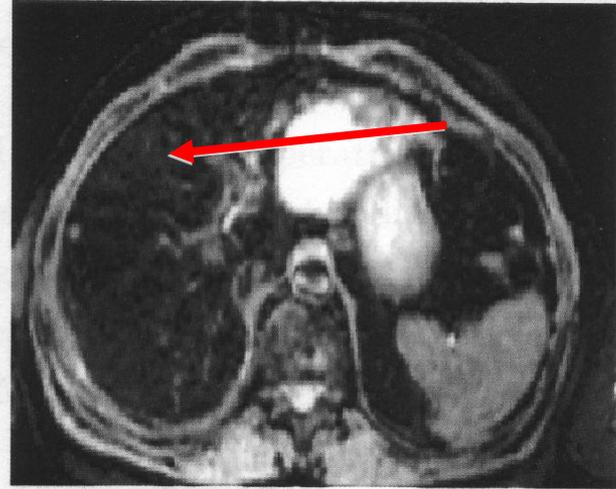
Size

$r_1, r_2 \rightarrow$ efficienza di contrasto MRI



(a)

senza CA



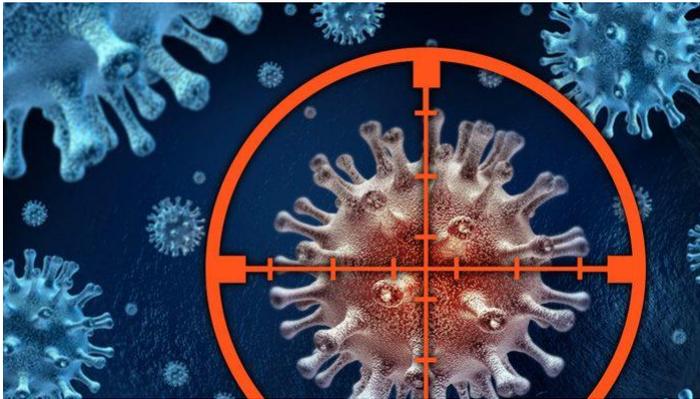
(b)

con CA

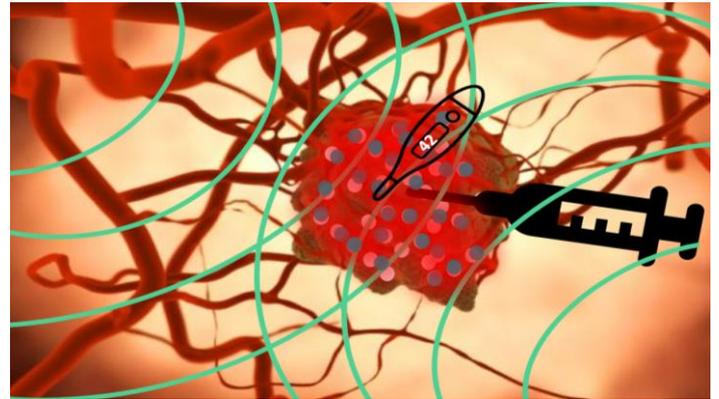
Le nanoparticelle più grandi hanno valori di r_1, r_2 più alti \rightarrow maggior contrasto nelle immagini RM.

Ipertermia + Adroterapia

ADROTERAPIA

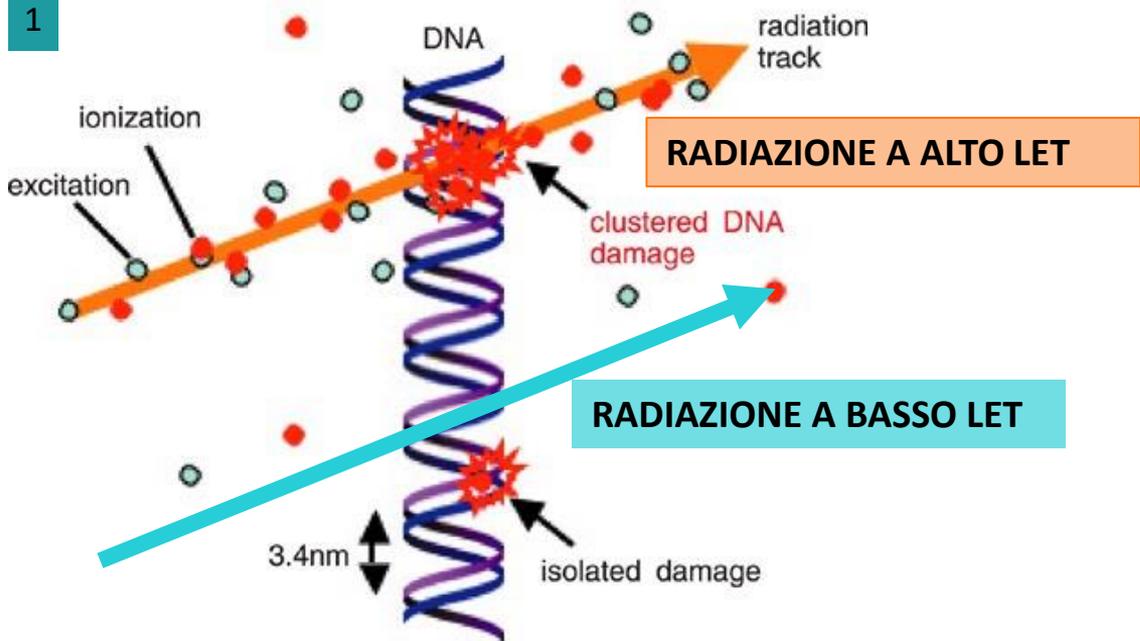


IPERTERMIA MAGNETICA



Caratteristiche e vantaggi della Adroterapia

1



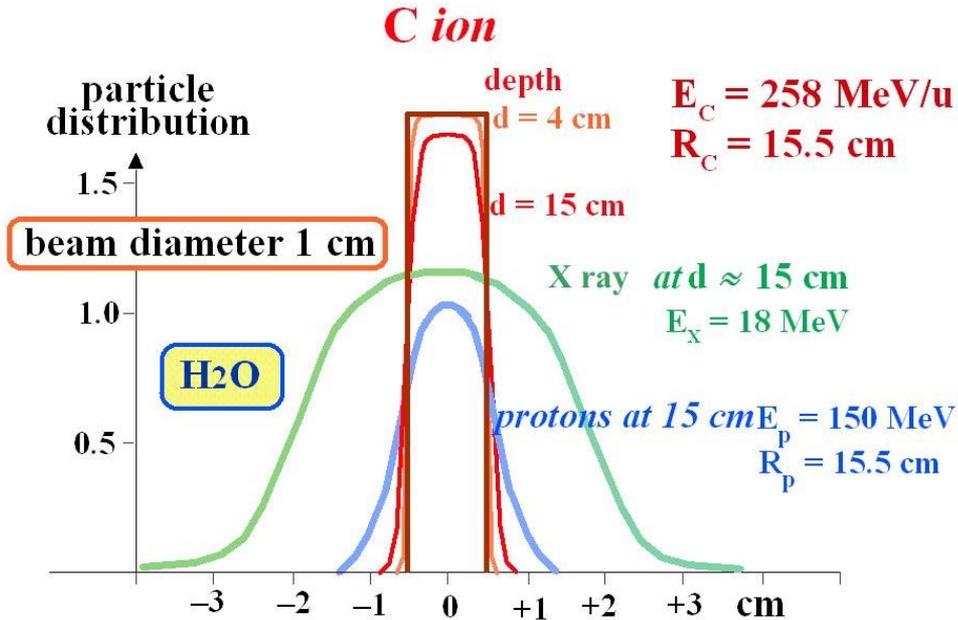
LET Linear Energy Transfer
[LET]=keV/um

**CLUSTER DI
LESIONI LUNGO
LA TRACCIA,
DIRETTAMENTE
SUL DNA**

→ **Distruzione anche dei tumori
radioresistenti alla terapia
tradizionale**

Caratteristiche e vantaggi della Adroterapia

2



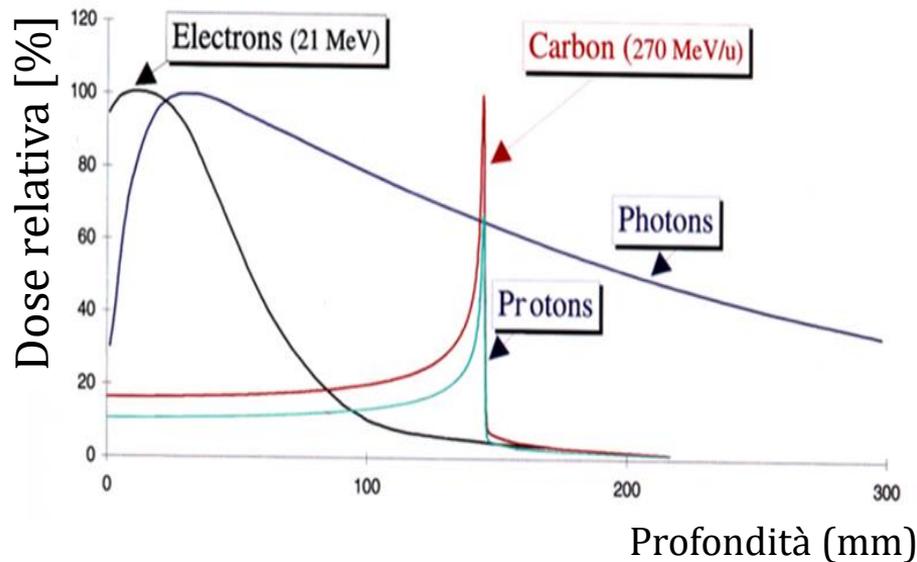
**ELEVATA COLLIMAZIONE
DEL FASCIO**

→ **Minimizzazione del
danno ai tessuti sani**

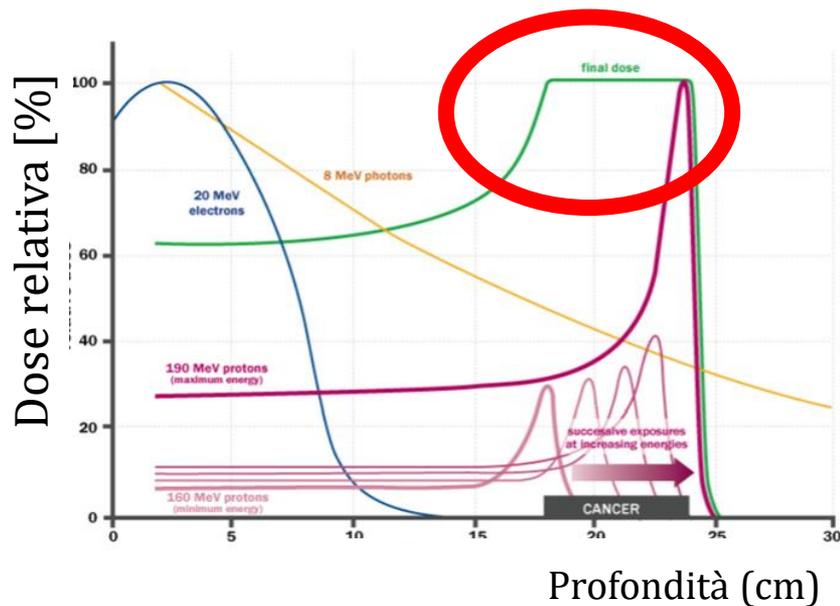
Caratteristiche e vantaggi della Adroterapia

3

Plot della perdita di energia di protoni e ioni di carbonio durante il percorso attraverso la materia → si verifica un picco immediatamente prima che le particelle si fermino (BRAGG PEAK)



Modulando l'energia del fascio possiamo cambiare la profondità del picco per coprire tutto il volume del tumore.



Ioni Carbonio (4800 MeV)

Media di 4 esperimenti @CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica)

Dosi $^{12}_6C$: 0, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 Gy

