

Azione IV.4 – Tematiche dell’Innovazione

Riferimenti a PNR
2021-2027

5.1 Salute

1. 5.1.3 Biotecnologie
Articolazione 1. Oncologia
2. 5.1.4 Tecnologie per la salute
Articolazione 9. Nanotecnologie per la nanomedicina

Tematica di ricerca

Nanoparticelle superparamagnetiche caricate in globuli rossi come nuovi agenti di contrasto per tecniche diagnostiche in vivo in campo biomedico

(Superparamagnetic nanoparticles loaded in the red blood cells as novel contrast agents for in vivo diagnostic techniques in the biomedical field)

Dottorato di Ricerca

DOTTORATO DI RICERCA XXXVII CICLO - A.A. 2021/2022 IN: - BIOMOLECULAR AND HEALTH SCIENCES

Tipologia di Impresa (ambito)

Impresa in ambito biomedicale

Caratteristiche della formazione prevista per lo sviluppo del progetto di ricerca

Il presente progetto intende contribuire alla realizzazione di nuovi sistemi di imaging *in vivo* capaci di identificare in tempo reale eventuali anomalie del sistema circolatorio (stroke) e di realizzare una procedura che permetta di raccogliere informazioni sulle risposte cerebrali a seguito di stimoli esterni quali impulsi luminosi, termici, elettrici e sonori (functional MRI). Tali approcci necessitano dell’impiego di nanoparticelle superparamagnetiche (SPIO) quali mezzi di contrasto. Sfortunatamente tali nanomateriali sono rapidamente rimossi dal circolo e pertanto sono poco utili allo scopo di raccogliere le informazioni cliniche e fisiologiche necessarie a fini diagnostici e terapeutici. Per superare questi limiti sono stati realizzati e brevettati dal nostro gruppo nuovi costrutti cellulari dove le nanoparticelle superparamagnetiche sono incapsulate nei globuli rossi (RBCs, red blood cells) che sono poi re-infusi nello stesso paziente dal quale sono stati ottenuti. I dati prodotti in precedenza dai proponenti dimostrano inoltre che tali costrutti sono stabili in vivo e permettono finestre di immagine più ampie e durature in MRI, in particolar modo vantaggiosi per analisi MRA (Magnetic Resonance Angiography). Nell’ambito del progetto di dottorato saranno valutati questi *tracers* oltre che in MRI anche in Magnetic Particle Imaging (MPI), una emergente modalità tomografica di immagine introdotta dalla Philips e capace di fornire in tempo reale una rapida visualizzazione tridimensionale della concentrazione locale del materiale magnetico. I globuli rossi saranno caricati con differenti sospensioni di nanoparticelle superparamagnetiche; 1) commerciali, quale il Ferucarbotran (Meito Sangyo Company, Ltd. Japan) costituito da cristalli di ossido di ferro, magnetite (Fe_3O_4) e maghemite ($\gamma-Fe_2O_3$), ricoperti con carbossidestrano, e 2) di nuova sintesi.

Lo svolgimento del dottorato prevede l’accoglienza nei laboratori della Sezione di Biochimica e Biotecnologie del Dipartimento di Scienze Biomolecolari (DISB), Università degli Studi di Urbino (Prof. Mauro Magnani, mauro.magnani@uniurb.it, tutor individuato nella persona della Dott.ssa Antonelli Antonella, antonelli.antonella@uniurb.it) e nei laboratori di Nanochimica e Nanomedicina dell’Università del Salento (almeno 6 mesi) (Prof. Rosaria Rinaldi, ross.rinaldi@unisalento.it, e Dr. Riccardo Di Corato, riccardo.dicorato@cnr.it) dove avverranno le sintesi e caratterizzazione dei nuovi nanomateriali, quali nanoparticelle SPIO, che in seguito saranno testati per l’incapsulamento negli RBCs. La disponibilità di un apparato quale il RED CELL LOADER presente in EryDel S.p.A (Via Statale, 135, 41036 Medolla, Modena, <http://www.erydel.com>) che permette l’automatizzazione della procedura di incapsulamento delle nanoparticelle superparamagnetiche in globuli rossi umani autologhi renderà la strategia sperimentale proposta in tale progetto immediatamente disponibile per l’uso clinico. Si prevede quindi un periodo di svolgimento del dottorato di ricerca (almeno 6 mesi) in tale azienda. La possibilità di automatizzare il sistema potrebbe portare all’industrializzazione e produzione degli SPIO-loaded RBCs da utilizzarsi in ambito sanitario come nuovo sistema diagnostico impiegabile in vivo.

English version:

This project aims to contribute to the development of new *in vivo* imaging systems capable of identifying in real time any abnormalities of the circulatory system (stroke, aneurism) and of creating a procedure that allows to collect information on brain responses following external stimuli such as light impulses, thermal, electrical and sound (functional MRI). These approaches require the use of superparamagnetic nanoparticles as contrast agents. Unfortunately, these nanomaterials are rapidly removed from the circulation and therefore are of little use for the purpose of gathering the clinical and physiological information necessary for diagnostic and therapeutic purposes. To overcome these limitations, new cellular constructs have been produced and patented by our group where superparamagnetic nanoparticles are encapsulated in red blood cells (RBCs) which are then re-infused in the same patient from which they were obtained. The data previously produced by the proponents also demonstrate that these constructs

are stable in vivo and allow for larger and more durable image windows in MRI, particularly advantageous for Magnetic Resonance Angiography (MRA) analysis. As part of the PhD project, these tracers will be evaluated not only in MRI but also in Magnetic Particle Imaging (MPI), an emerging tomographic imaging modality introduced by Philips and capable of providing in real time a rapid three-dimensional visualization of the local concentration of the magnetic material. Red blood cells will be loaded with different suspensions of superparamagnetic nanoparticles; 1) commercial ones, such as Ferucarbotran (Meito Sangyo Company, Ltd. Japan) consisting of crystals of iron oxide, magnetite (Fe_3O_4) and maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$), coated with carboxydextran, and 2) newly synthesized ones.

Most of the activities planned will be located in different laboratories at the Section of Biochemistry and Biotechnology of the Department of Biomolecular Sciences (DISB), University of Urbino (Prof. Mauro Magnani, mauro.magnani@uniurb.it, tutor identified in the person of Dr. Antonelli Antonella, antonelli.antonella@uniurb.it) and in the laboratories of Nanochemistry and Nanomedicine of the University of Salento (Prof. Rosaria Rinaldi, ross.rinaldi@unisalento.it, and Dr. Riccardo Di Corato, riccardo.dicorato@cnr.it) (at least 6 months) where the synthesis and characterization of the new nanomaterials, such as SPIO nanoparticles, which will be held before their encapsulation in the RBCs.

The availability of an apparatus such as the RED CELL LOADER present in EryDel SpA (Via Statale, 135, 41036 Medolla, Modena, <http://www.erydel.com>) which allows the automation of the encapsulation procedure of superparamagnetic nanoparticles in autologous human red blood cells will make the experimental strategy proposed in this project immediately available for clinical use. A period of PhD research activity (at least 6 months) is planned at EryDel. The possibility of automating the system could lead to the industrialization and production of SPIO-loaded RBCs to be used in the healthcare sector as a new in vivo diagnostic system.