

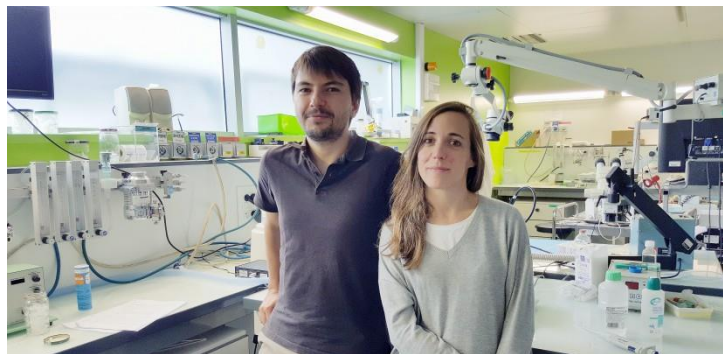
23.Luglio 2022  
da Punta Molino.Ischia

## Immuno-MRI: microsonde MP3 per l'esplorazione endoteliale in vivo

*Mille cose avanzano,  
novecentonovantanove regrediscono:  
questo è il progresso.*  
Henri Frédéric Amiel

La **risonanza magnetica molecolare (MRI)** è molto promettente per la diagnosi e il monitoraggio terapeutico in un'ampia gamma di malattie. Tuttavia, la bassa sensibilità intrinseca della risonanza magnetica per rilevare agenti di contrasto esogeni e la mancanza di *microsonde biodegradabili* ne hanno impedito lo sviluppo clinico.

Il team di ricercatori del **Normandie Université, UNICAEN, INSERM, PhIND (Physiopathology and Imaging of Neurological Disorders)** coordinato da **Sara Martinez de Lizarondo**



Ha sintetizzato un agente di contrasto, **M3P**, per la risonanza magnetica molecolare basato su un meccanismo precedentemente sconosciuto di autoassemblaggio di *nanocristalli di magnetite* rivestiti di *catecolo* in particelle a base di matrice microdimensionate.

Le risultanti *microsonde biodegradabili* (per particelle magnetiche a matrice microdimensionata) trasportano quantità fino a **40.000** volte superiori di *materiale superparamagnetico* rispetto alle nanoparticelle utilizzate in modo classico, mantenendo una biocompatibilità favorevole e un'eccellente disperdibilità in acqua.

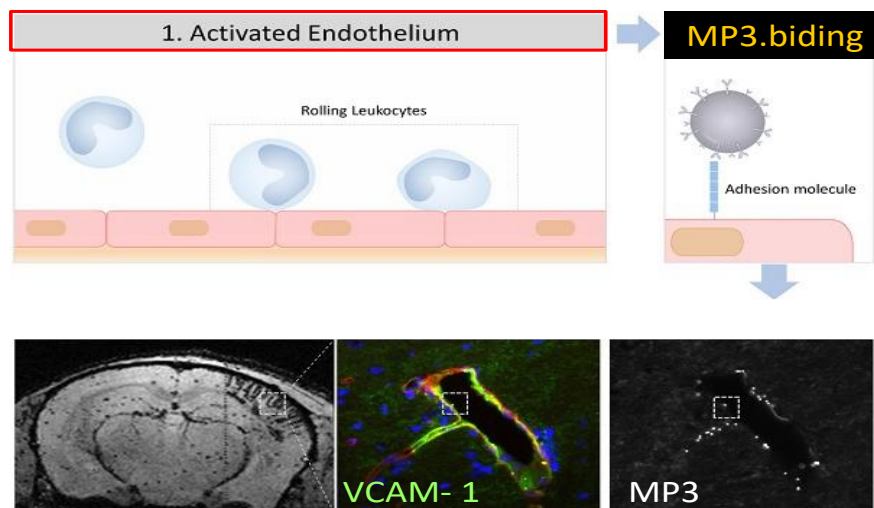
Dopo coniugazione con anticorpi monoclonali, **M3P** mirato mostra un'elevata sensibilità e specificità per rilevare l'infiammazione in vivo nel cervello, nei reni e nella mucosa intestinale. L'elevato carico utile del materiale superparamagnetico, l'eccellente profilo di tossicità, la breve emivita di circolazione e la reattività diffusa delle particelle **M3P** forniscono una piattaforma promettente per la traduzione clinica dell' **immuno-MRI**.

Il 13 luglio **Science Insider** ha pubblicato il report **Tracking the immune response by MRI using biodegradable and ultrasensitive microprobes** che rappresenta un primo passo per l'esplorazione endoteliale in clinica attraverso la risonanza magnetica molecolare

**M3P** è una nuova classe di agente di contrasto basato su un meccanismo precedentemente sconosciuto di autoassemblaggio di *nanocristalli di magnetite* rivestiti di *dopamina (MNcs)* in particelle magnetiche microdimensionate. Utilizzando solo tre reagenti comuni (*cloruro di ferro, dopamina e ammoniaca*), si ottengono **M3P** con diametri medi regolabili da **300 a 700 nm** e indice di polidispersione  $<0,2$ . Grazie a una

matrice di polidopamina (PDA) biocompatibile, idrofila e reattiva **M3P** può essere funzionalizzato in modo efficiente con porzioni mirate come anticorpi monoclonali (immuno-MRI). La sintesi si basa sulla scoperta che **MNC@Dopaminesi** autoassemblano in particelle microdimensionate in presenza di ammoniaca. La dimensione di **M3P** può essere regolata da 300 a 700 nm variando la concentrazione di ammoniaca durante la sintesi.

**M3P** consente di tracciare la risposta immunitaria in modo non invasivo ad esempio utilizzando molecole di **adesione cellulare vascolare-1 (VCAM-1)** e di **adesione cellulare mucoso-1 (MAdCAM-1)** due proteine espresse dalle cellule endoteliali attivate e coinvolte nel traffico dei leucociti.



Le particelle di **MP3** sono dispersibili in acqua, biocompatibili e biodegradabili e mostrano proprietà superparamagnetiche favorevoli. Possono essere possono essere mirati attraverso la complessazione ad anticorpi monoclonali (teoricamente a qualsiasi molecola con gruppi amminici o tiolici liberi), e rappresentano uno strumento promettente per una immuno-MRI.

In particolare, è stato dimostrato che **M3P** rivestiti con anticorpi **anti-VCAM-1** e **anti-MAdCAM-1** sono altamente sensibili e specifici per **rivelare l'infiammazione** mediante risonanza magnetica in diversi modelli sperimentali clinicamente rilevanti

Oltre a una migliore sensibilità, le dimensioni delle microsonde impedisce anche lo stravasamento passivo e l'accumulo delle particelle che trasportano il contrasto e, quindi, migliora la specificità del segnale. Ciò avviene a scapito di una biodistribuzione strettamente intravascolare, limitando l'imaging ai bersagli vascolari, con una breve emivita dovuta al rapido assorbimento da parte del sistema reticoloendoteliale

Di conseguenza, l'emivita plasmatica dell' **M3P** mirato a 700 nm è molto breve, con una clearance plasmatica quasi completa raggiunta un paio di minuti dopo l'iniezione endovenosa. Questo profilo farmacocinetico consente di eseguire la risonanza magnetica post-contrasto quasi immediatamente dopo l'iniezione endovenosa, estremamente utile nella pratica clinica per facilitare il flusso di lavoro del paziente.

Sebbene l'aumento della sensibilità per rilevare *l'attivazione endoteliale* consentita da grandi particelle che trasportano il contrasto sia prezioso per l'immagine della risposta immunitaria, presenta anche alcune limitazioni.

In primo luogo, è possibile osservare un certo livello di attivazione endoteliale e di espressione della molecola di adesione nei tessuti quiescenti, sebbene a un'intensità molto inferiore rispetto ai tessuti infiammati. Pertanto, è importante considerare il grado di variazione del segnale dopo l'iniezione di **M3P** per identificare accuratamente il tessuto infiammatorio rispetto a quello quiescente.

È anche importante riconoscere che l'imaging molecolare dell'attivazione endoteliale utilizzando **M3P** mirato fornisce solo un'informazione semiquantitativa sull'entità dell'infiammazione. In secondo luogo, nel contesto della lesione focale, la reazione infiammatoria può essere così intensa che l'imaging altamente sensibile può rilevare *l'attivazione endoteliale* lontano dal sito della lesione.

Complessivamente **M3P** presenta caratteristiche favorevoli per una traduzione clinica. La sintesi è facile da eseguire a temperatura ambiente e pressione atmosferica e dovrebbe essere suscettibile di produzione su larga scala, i reagenti richiesti sono economici e ampiamente disponibili. La sensibilità per la risonanza magnetica molecolare dell'attivazione endoteliale è sufficientemente alta da rilevare l'infiammazione in un modello clinicamente rilevante e con una risoluzione spaziale clinicamente rilevante.

Tuttavia per consentire una traduzione clinica, restano da affrontare diverse potenziali limitazioni di **M3P**, inclusa la valutazione del *rischio di anafilassi* che è stato riportato per le nanoparticelle di ossido di ferro, i presunti effetti a breve e lungo termine del rapido accumulo di fegato e milza dopo l'iniezione endovenosa, il rischio di aggregazione di particelle una volta nel sangue e successiva embolizzazione di piccoli vasi e rischio di reazioni immunologiche.

*I problemi sono il prezzo da pagare per il progresso.(Charles F. Kettering)*

Tra le applicazioni più semplici della immuno-MRI, vi sono la *diagnosi precoce* delle malattie autoimmuni, la *previsione della risposta al trattamento* agli inibitori del checkpoint immunitario nel cancro e il *monitoraggio non invasivo* delle terapie immunomodulatorie.

Una volta risolti gli ostacoli traslazionali **M3P** costituirà una piattaforma promettente per la traduzione clinica immuno-MRI.

*All'inizio la gente rifiuta di credere che una nuova cosa strana possa essere fatta, poi iniziano a sperare che possa essere fatta, poi vedono che è possibile farla – poi è fatta e tutto il mondo si chiede perché non è stata fatta secoli prima.(Frances Hodgson Burnett)*

## **Un anno fa... Baedeker/Replay del 23 luglio 2021**

*Ageismo pandemico: cinismo sommerso (parte terza)*

Anche se i miei tamponi molecolare ed antigenici sono negativi e sono un "sintomatico bivaccinato astrale" ( da Astra zeneca) , sospetto lo stesso di aver contratto il COVID-19 . Infatti, da diversi mesi ho un persistente difetto alla vista che non mi dà tregua e mi fa vedere le cose come realmente sono e non come dovrebbero essere secondo il racconto che i media e la "scienza" fanno di questa pandemia. Questo ha determinato in me uno stato di indignazione permanente, una condizione che mi fa vedere gli accadimenti

quotidiani non come l'eterna lotta tra il "bene" e il "male", piuttosto la quotidiana rissa tra il "male" ed il "peggio".

Poiché a noi italiani, sostiene Marco Paolini, l'indignazione dura meno dell'orgasmo, passiamo dalla sofferenza alla indignazione, per poi addormentarci e dal momento che la falsa indignazione è la più ripugnante forma d'ipocrisia, ho deciso di condividere questo mio stato d'animo. Consapevole di non avere un talento naturale per la scrittura mi consola Giovenale

"Si natura negat, facit indignatio versum" ed è l'indignatio o l'indignazione, che mi spinge a questo quotidiano crono-racconto pandemico inevitabilmente intriso di cinismo, il tentativo riuscito di vedere il mondo come è realmente.

Per lo scrittore James Gould Cozzens, premio Pulitzer un cinico è solo un uomo che ha scoperto quando aveva dieci anni che non esisteva Babbo Natale, ed è per questo ancora incazzato. Io penso che dentro ogni persona cinica, ci sia un idealista deluso, anche se sarebbe opportuno non aspettarsi dagli altri più di quanto noi stessi siamo. Ieri sera mi chiedevo se è la vecchiaia che ci rende cinici o è il cinismo che ci invecchia.

Oggi mi rendo conto che non so dare una risposta ma faccio mia quella di André Gide: la mia vecchiaia avrà inizio quando smetterò di indignarmi. Non ho ancora perduto la fede nella cattiveria dell'uomo.

Non è una scoperta che la civiltà occidentale nasconde, dietro la facciata, un branco di sciacalli e di iene pronti a speculare sulle disgrazie del mondo per arricchirsi. Non sappiamo ancora chi sia il paziente zero del Coronavirus, ma di sciacalli zero ce ne sono tanti a cominciare dai politici e dai loro elettori. Un popolo che elegge corrotti, impostori, ladri, traditori, non è vittima, è complice. (George Orwell).

Attraverso le elezioni la democrazia si trasforma in una **cleptocrazia** dove i più onesti non rubano per se stessi ma per il partito, un furto etico per il bene dello stesso paese derubato. Tuttavia lucrare sui dispositivi di sicurezza su farmaci salva vita e sulle risorse terapeutiche durante una pandemia va oltre il cinismo è un odioso e ributtante crimine contro l'umanità

Anche tra i giornalisti ci sono le solite canaglie che sparano titoli scandalistici sensazionali, mentre innocenti muoiono e soffrono e milioni di persone vivono nella paura disseminata da questi i sicari dell'odio. Oggi nel ricordo di Indro Montanelli non è possibile ricordare nelle loro diverse opinioni anche Giovanni Guareschi, Fortebraccio, Giorgio Bocca, Enzo Biagi... Noi fummo i Gattopardi, i Leoni: chi ci sostituirà saranno gli sciacalletti, le iene; e tutti quanti, gattopardi, sciacalli e pecore, continueremo a crederci il sale della terra. (Giuseppe Tomasi di Lampedusa, Il Gattopardo)

Con il crescente impatto della pandemia, il razionamento dei trattamenti sanitari e l'allocazione delle risorse hanno alimentato un dibattito continuo (Swiss Academy of Medical Sciences 2020) in cui è presente un cinismo sommerso che a tratti emerge lasciandoci interdetti.

Ad esempio, il Collegio Italiano di Anestesia aveva rilasciato una dichiarazione secondo cui potrebbe essere necessario porre un limite di età per l'accesso alla terapia intensiva al fine di risparmiare risorse per coloro che, tra le altre cose, hanno più anni di vita rimasti da vivere (Riccioni L 2020)

Coerentemente, in Spagna, che è stata duramente colpita dal virus, alcuni anziani sono stati completamente abbandonati per morire soli nei loro letti, in seguito alla fuga del loro personale di assistenza loro dedicato. Questo è un risultato diretto del razionamento del trattamento in base all'età cronologica e alla percezione degli anziani come un peso per l'economia e il sistema sanitario. Durante l'epidemia di COVID-19, la solidarietà intergenerazionale è stata brutalmente negata e l'allontanamento sociale piuttosto che il distanziamento fisico, è diventato la norma. La pandemia, tuttavia, si è sviluppata nel contesto di società già fortemente divise, attorno a molteplici questioni presentate come di natura generazionale. In Inghilterra si è pensato di limitare il diritto di voto per coloro la cui aspettativa di vita è inferiore a 18 anni.

In Germania, le giovani generazioni incolpano adulti più anziani per "aver rubato il loro futuro" (Morrison 2020). L'isolamento sociale e l'abbandono degli anziani non sono nuovi e sono stati osservati in altre

situazioni di emergenza, come ad esempio l'ondata di caldo di Chicago 1995 lo penso che l'età cronologica non dovrebbe essere utilizzata per l'assegnazione di beni e servizi o almeno non dovrebbe essere l'unico criterio per determinare le vulnerabilità, la prognosi o le opzioni di trattamento delle persone. Il linguaggio divisivo tra "noi" e "loro" o tra giovani e vecchi divide le società e ha un impatto dannoso non solo sugli anziani, ma anche sui giovani e sul nostro già fragile tessuto sociale . Dovremmo anche evitare di usare termini come distanziamento sociale e utilizzare invece il termine più neutro distanziamento fisico.

Quest'ultimo termine implica che mentre per la nostra sicurezza, il contatto fisico potrebbe essere minimo o inesistente, il contatto sociale dovrebbe essere mantenuto e persino rafforzato. In effetti, il capitale sociale compreso il contatto intergenerazionale, è una risorsa importante nelle situazioni di emergenza e la sua assenza rende gli anziani particolarmente vulnerabili. È nostro dovere garantire che l'autonomia dei membri più vulnerabili della società non sia ostacolata e che le loro voci siano ascoltate. I diritti delle persone anziane non dovrebbero essere compromessi e i diritti umani non dovrebbero essere allocati in modo differenziato in base all'età cronologica (United Nations Human rights)

La pervasività della ageismo nella pandemia non ha la finalità di contrapporre i giovani agli anziani è semplicemente un mezzo per indirizzare le risorse economiche ed i relativi investimenti nel mercato della pandemia. “It’s not personal, Sonny, it’s strictly business” lo ribadisce Al Pacino, nei panni di Michael Corleone nel film Il Padrino. Si rivolge così al fratello Sonny prima di architettare quella che può sembrare una delle più sanguinose vendette della Mafia ma invece non è una questione personale, contro gli anziani è solo business come indirizzare l’impiego delle risorse sottraendole agli anziani. Quello che conta in una pandemia o in una catastrofe ( ad esempio un terremoto ) non è quanto sia probabile un evento, ma quanto si guadagna o si perda quando quell’evento accade.

La prima regola è non perdere i soldi. La seconda regola è non scordare la prima(Warren Buffett)

**Un ennesimo consiglio per il prof. Mario Draghi.** Nei comitati tecnici non c’è bisogno di esperti ma di saggi. Diceva Solone che gli dei percepiscono le cose future, le persone normali le cose presenti, ma i saggi percepiscono le cose che stanno per accadere. Chi sono i saggi ? Quelli che hanno la capacità di prevedere che alcune cose non si possono prevedere . La SARS-2 è un “problema intrinsecamente spinoso”, fortunatamente gli affari più spinosi lasciano sempre una porta socchiusa per uscirne: il punto è trovarla.

**Per i riferimenti vai all’originale**

Un anno fa... Baedeker/Replay del 23luglio 2021

Ageismo pandemico: cinismo sommerso (parte terza) Bisogna essere molto cinici per dire sempre la verità. Efraim Medina Reyes Anche se i miei tamponi molecolare ed antigenici sono negativi e sono un "sintomatico bivaccinato astrale" ( da Astra zeneca) , sospetto lo stesso di aver contratto il COVID-19 . Infatti, da diversi mesi ho un persistente difetto alla vista che non mi dà tregua e mi fa vedere le cose come realmente sono e non come dovrebbero essere secondo il racconto che i media e la "scienza" fanno di questa pandemia. Questo ha determinato in me uno stato di indignazione permanente, una condizione che mi fa vedere gli accadimenti quotidiani non come l'eterna lotta tra il "bene" e il "male", piuttosto la quotidiana rissa tra il "male" ed il "peggio". Poiché a noi italiani, sostiene Marco Paolini, l'indignazione dura meno dell'orgasmo, passiamo dalla sofferenza alla indignazione, per poi addormentarci e dal momento che la falsa indignazione è la più ripugnante forma d'ipocrisia, ho deciso di condividere questo mio stato d'animo. Consapevole di non avere un talento naturale per la scrittura mi consola Giovenale "Si natura negat, facit indignatio versum" ed è l' indignatio o l'indignazione, che mi spinge a questo quotidiano crono-racconto pandemico inevitabilmente intriso di cinismo, il tentativo riuscito di vedere il mondo come è realmente. Per lo scrittore James Gould Cozzens, premio Pulitzer un cinico è solo un uomo che ha scoperto quando aveva dieci anni che non esisteva Babbo Natale, ed è per questo ancora incazzato . Io penso che dentro ogni persona cinica, ci sia un idealista deluso, anche se sarebbe opportuno non aspettarsi dagli altri più di quanto noi stessi siamo. Ieri sera mi chiedevo se è la vecchiaia che ci rende cinici o è il cinismo che ci invecchia. Oggi mi rendo conto che non so dare una risposta ma faccio mia quella di Andrè Gide : la mia vecchiaia avrà inizio quando smetterò di indignarmi. Non ho ancora perduto la fede nella cattiveria dell'uomo. Non è una scoperta che la civiltà occidentale nasconde, dietro la facciata, un branco di sciacalli e di iene pronti a speculare sulle disgrazie del mondo per arricchirsi. Non sappiamo ancora chi sia il paziente zero del Coronavirus, ma di sciacalli zero ce ne sono tanti a cominciare dai politici e dai loro elettori. Un popolo che elegge corrotti, impostori, ladri, traditori, non è vittima, è complice. (George Orwell). Attraverso le elezioni la democrazia si trasforma in una cleptocrazia dove i più onesti non rubano per se stessi ma per il partito, un furto etico per il bene dello stesso paese derubato. Tuttavia lucrare sui dispositivi di sicurezza su farmaci salva vita e sulle risorse terapeutiche durante una pandemia va oltre il cinismo è un odioso e ributtante crimine contro l'umanità Anche tra i giornalisti ci sono le solite canaglie che sparano titoli scandalistici sensazionali, mentre innocenti muoiono e soffrono e milioni di persone vivono nella paura disseminata da questi i sicari dell'odio. Oggi nel ricordo di Indro Montanelli non è possibile ricordare nelle loro diverse opinioni anche Giovanni Guareschi, Fortebraccio, Giorgio Bocca, Enzo Biagi... Noi fummo i Gattopardi, i Leoni: chi ci sostituirà saranno gli sciacalletti, le

iene; e tutti quanti, gattopardi, sciacalli e pecore, continueremo a crederci il sale della terra.(Giuseppe Tomasi di Lampedusa, *Il Gattopardo*) Con il crescente impatto della pandemia, il razionamento dei trattamenti sanitari e l'allocazione delle risorse hanno alimentato un dibattito continuo(Swiss Academy of Medical Sciences 2020) in cui è presente un cinismo sommerso che a tratti emerge lasciandoci interdetti. Ad esempio, il Collegio Italiano di Anestesia aveva rilasciato una dichiarazione secondo cui potrebbe essere necessario porre un limite di età per l'accesso alla terapia intensiva al fine di risparmiare risorse per coloro che, tra le altre cose, hanno più anni di vita rimasti da vivere (Riccioni L 2020) Coerentemente, in Spagna, che è stata duramente colpita dal virus, alcuni anziani sono stati completamente abbandonati per morire soli nei loro letti, in seguito alla fuga del loro personale di assistenza loro dedicato. Questo è un risultato diretto del razionamento del trattamento in base all'età cronologica e alla percezione degli anziani come un peso per l'economia e il sistema sanitario. Durante l'epidemia di COVID-19, la solidarietà intergenerazionale è stata brutalmente negata e l'allontanamento sociale piuttosto che il distanziamento fisico, è diventato la norma. La pandemia, tuttavia, si è sviluppata nel contesto di società già fortemente divise, attorno a molteplici questioni presentate come di natura generazionale. In Inghilterra si è pensato di limitare il diritto di voto per coloro la cui aspettativa di vita è inferiore a 18 anni. In Germania, le giovani generazioni incolpano adulti più anziani per "aver rubato il loro futuro" (Morrison 2020). L'isolamento sociale e l'abbandono degli anziani non sono nuovi e sono stati osservati in altre situazioni di emergenza, come ad esempio l'ondata di caldo di Chicago 1995 Io penso che l'età cronologica non dovrebbe essere utilizzata per l'assegnazione di beni e servizi o almeno non dovrebbe essere l'unico criterio per determinare le vulnerabilità, la prognosi o le opzioni di trattamento delle persone. Il linguaggio divisivo tra "noi" e "loro" o tra giovani e vecchi divide le società e ha un impatto dannoso non solo sugli anziani, ma anche sui giovani e sul nostro già fragile tessuto sociale . Dovremmo anche evitare di usare termini come distanziamento sociale e utilizzare invece il termine più neutro distanziamento fisico. Quest'ultimo termine implica che mentre per la nostra sicurezza, il contatto fisico potrebbe essere minimo o inesistente, il contatto sociale dovrebbe essere mantenuto e persino rafforzato. In effetti, il capitale sociale compreso il contatto intergenerazionale, è una risorsa importante nelle situazioni di emergenza e la sua assenza rende gli anziani particolarmente vulnerabili. È nostro dovere garantire che l'autonomia dei membri più vulnerabili della società non sia ostacolata e che le loro voci siano ascoltate. I diritti delle persone anziane non dovrebbero essere compromessi e i diritti umani non dovrebbero essere allocati in modo differenziato in base all'età cronologica (United Nations Human rights) La pervasività della ageismo nella pandemia non ha la finalità di contrapporre i giovani agli anziani è semplicemente un mezzo per indirizzare le risorse economiche ed i relativi investimenti nel mercato della pandemia. "It's not personal, Sonny, it's strictly business" lo ribadisce Al Pacino, nei panni di Michael Corleone nel film *Il Padrino*. Si rivolge così al fratello Sonny prima di architettare quella che può sembrare una delle più sanguinose vendette della Mafia ma invece non è una questione personale, contro gli anziani è solo business come indirizzare l'impiego delle risorse sottraendole agli anziani. Quello che conta in una pandemia o in una catastrofe ( ad esempio un terremoto ) non è quanto sia probabile un evento, ma quanto si guadagna o si perde quando quell'evento accade. La prima regola è non perdere i soldi. La seconda regola è non scordare la prima(Warren Buffett) Un ennesimo consiglio per il prof. Mario Draghi. Nei comitati tecnici non c'è bisogno di esperti ma di saggi. Diceva Solone che gli dei percepiscono le cose future, le persone normali le cose presenti, ma i saggi percepiscono le cose che stanno per accadere. Chi sono i saggi ? Quelli che hanno la capacità di prevedere che alcune cose non si possono prevedere . La SARS-2 è un "problema intrinsecamente spinoso", fortunatamente gli affari più spinosi lasciano sempre una porta socchiusa per uscirne: il punto è trovarla. Riferimenti -Swiss Academy Of Medical Sciences. COVID-19 pandemic: triage for intensive-care treatment under resource scarcity. *Swiss Med Wkly*. 2020 Mar 24;150:w20229. -Riccioni L et al Gruppo di Lavoro Siaarti-Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione E Terapia Intensiva F. Clinical ethics recommendations for the allocation of intensive care treatments, in exceptional, resource-limited circumstances.]. *Recenti Prog Med*.

2020 Apr;111(4):207-211. -Morrison, L. (2020). Il movimento ambientalista è anti-età? The Guardian Estratto il 2 aprile 2020: <https://www.theguardian.com/environment/2020/jan/20/is-the-environmental-movement-ageist>