

TITOLO DELLA TESI:

FATTIBILITA' DI VETTORI CELLULARI PLASMONICI PER APPLICAZIONI IN OTTICA BIOMEDICA

I vettori cellulari sono un mezzo innovativo di veicolazione di agenti funzionali nei tumori. Un esempio interessante dell'uso dei vettori cellulari riguarda il trasporto di agenti di contrasto per applicazioni in ottica biomedica, quali nanoparticelle plasmoniche.

Le nanoparticelle d'oro costituiscono un modello importante di nanoparticelle plasmoniche, che presentano proprietà ottiche peculiari. In particolare, queste particelle mostrano un intenso assorbimento ottico nella regione del vicino infrarosso, coincidente con la regione di massima trasmissione della luce nei tessuti biologici. Per particelle di forma cilindrica, la lunghezza d'onda corrispondente al picco di assorbimento ottico dipende dal rapporto tra lunghezza e diametro. I nanocilindri d'oro sono stati proposti per applicazioni in ambito biomedico, tra cui la terapia fototermica e l'*imaging* fotoacustico del cancro.

Affinché le tecniche proposte siano efficaci, è necessario un accumulo efficiente e selettivo delle particelle nel *target* biologico. A questo scopo sono stati proposti i vettori cellulari, ed in particolari i macrofagi TAM (*Tumor-associated Macrophages*, cellule atte a migrare verso il tumore), come strumenti capaci di caricare e veicolare le particelle nel tumore.

I nanocilindri d'oro presentano però una fotostabilità limitata: la somministrazione di radiazione di lunghezza d'onda prossima alla risonanza plasmonica, inducendo il surriscaldamento delle particelle, può determinarne un rimodellamento verso una forma più sferica, con conseguente modifica delle proprietà ottiche e quindi perdita di efficienza di conversione fototermica e fotoacustica.

Scopo di questa tesi è il confronto della stabilità di nanocilindri d'oro prima e dopo l'inclusione nei vettori cellulari, in regimi di irraggiamento rappresentativi di quelli utilizzati nelle due tecniche biomediche citate. Abbiamo eseguito questo studio sia da un punto di vista sperimentale, sia numerico, simulando i processi di conversione fototermica su scale di dimensioni diverse. Le simulazioni sono state realizzate con un *software* di modellizzazione agli elementi finiti.

Innanzitutto, abbiamo caratterizzato i campioni secondo le loro proprietà morfologiche ed ottiche. Il campione senza i vettori cellulari presenta una dispersione omogenea delle particelle, mentre nel campione contenente i vettori cellulari i nanocilindri d'oro costituiscono aggregati all'interno di vescicole o endosomi nei macrofagi. Il loro spettro di assorbimento presenta lo stesso andamento di quello delle particelle disperse in maniera uniforme.

Sperimentalmente, abbiamo eseguito misure con eccitazione continua e impulsata (impulsi di 5 ns e frequenza di ripetizione di 10 Hz), così da irraggiare i campioni in regimi simili a quelli utilizzati nella terapia fototermica e nell'*imaging* fotoacustico. Nel primo caso, abbiamo trovato che entrambi i campioni raggiungono temperature di circa 90-100 °C senza cambiamenti morfologici. Nel secondo, abbiamo riscontrato l'esistenza di una fluenza di soglia, oltre la quale inizia un rimodellamento delle particelle. Entro l'incertezza della misura, questo valore di soglia risulta uguale per entrambi i campioni e in accordo con valori riportati in letteratura per particelle simili.

Simulando l'interazione tra impulsi ottici di durate superiori a 100 ns ed i campioni rappresentati su di una scala confrontabile con quella degli aggregati, abbiamo stimato che le fluenze di soglia nei due campioni iniziano a differire solo per impulsi più brevi del millisecondo, quando gli aggregati fondono prima del campione disperso. Abbiamo associato questo effetto alla diffusione termica, che coinvolge distanze minori o maggiori di quelle tipiche tra gli aggregati per durate minori o maggiori di 1 ms.

Simulando invece l'interazione tra un impulso ottico di durata di 5 ns e i campioni rappresentati su di una scala confrontabile con quella delle distanze tra le particelle, abbiamo trovato una fluenza di soglia identica nei due casi. Il valore della soglia diminuisce solo quando le distanze tra le particelle risultano ancora più brevi di quelle stimate negli aggregati. Anche in questo caso, abbiamo attribuito questo comportamento alla diffusione termica, che determina un'interazione tra le particelle solo entro distanze minori di quelle accessibili sperimentalmente. Con l'impulso di 5 ns, abbiamo simulato anche il segnale fotoacustico, ottenendo un profilo di forma e intensità confrontabili con quello sperimentale e osservando che il segnale rivelato a distanze macroscopiche dal campione non dipende dallo stato di aggregazione delle particelle, in accordo con i risultati sperimentali.

Possiamo quindi affermare che l'inclusione dei nanocilindri d'oro nei vettori cellulari non ne altera né la stabilità fototermica né la stabilità fotoacustica. Le simulazioni effettuate confermano quanto trovato sperimentalmente e ci consentono di formulare previsioni su regimi di eccitazione ottica e configurazioni tra le particelle diversi da quelli esplorati negli esperimenti.

CANDIDATO: Alberto Cini

RELATORE: Dott. Fulvio Ratto f.ratto@ifac.cnr.it

CORRELATORE: Prof.ssa Anna Vinattieri anna.vinattieri@unifi.it