

Nanotehnologii și imagistica medicală

Daniel Cernica, András Mester, Diana Opincariu, Nora Rat, Monica Chițu, Theodora Benedek

Centrul de Cercetare Avansată în Imagistică Cardiacă Multimodală, Centrul Medical Cardio Med, Târgu Mureș, România

CORESPONDENȚĂ

Daniel Cernica

Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76
540124 Târgu Mureș, Romania
Tel: +40 265 217 333
E-mail: daniel.cernica@gmail.com

ISTORICUL ARTICOLULUI

Primit: 3 Decembrie 2020
Acceptat: 8 Februarie 2021
Publicat online 19 Februarie 2021

András Mester • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: andras.mester@yahoo.com

Diana Opincariu • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: diana.opincariu@yahoo.ro

Nora Rat • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124
Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333, E-mail:
ratnora@gmail.com

Monica Chițu • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76, 540124
Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333, E-mail:
iulia.chitu@yahoo.com

Theodora Benedek • Str. 22 Decembrie 1989 nr. 76,
540124 Târgu Mureș, Romania. Tel: +40 265 217 333,
E-mail: theodora.benedek@gmail.com

ABSTRACT

Nanotehnologia este procesul tehnologic care constă în manipularea materiei cu cel puțin o dimensiune de scalare de la nivel atomic, molecular, la supramolecular. Aceasta a cunoscut o dezvoltare constantă în ultimul deceniu, evidențiind potențialul său în multe domenii, de la produse de consum la aplicații biomedicale. Atunci când se adresează aplicațiilor biologice, utilizarea nanotehnologiei implică un proces complex ce constă în adaptarea la sistemul biologic gazdă într-un interval de timp de ordinal secundelor. Mecanismele de asimilare a nanoparticulelor în domeniul gazdei variază în funcție de caracteristicile nanoparticulelor și celulele țintă. Există mai multe categorii de nanoparticule care sunt actualmente utilizate și sunt împărțite pe categorii în funcție de caracteristicile nanoparticulelor cum ar fi formă, dimensiunea și caracteristicile funcționale. Strategiile de imagistică prin nanoparticule au apărut recent datorită caracteristicilor remarcabile ale conglomeratelor cu celulele țintă ca urmare a compoziției lor sau a modalității lor de livrare sau de conjugare. Experimentele *in vitro* și *in vivo* au demonstrat că nanoparticulele ar putea avea scopuri teranostice, semnificând utilizarea lor în scop diagnostic și terapeutic concomitent. Mai mult decât scopurile teranostice remarcabile, există experimente care sugerează că nanoparticulele sunt implicate în regenerarea țesuturilor, spre exemplu în leziunile cardiace determinate de sindroamele coronariene acute. În viitor este nevoie de experimente chimice suplimentare pentru a consolida proprietățile nanoparticulelor precum stabilitatea în diferite medii și dezvoltarea mai multor aplicații *in vivo* în sisteme biologice complexe.

Keywords: nanoparticule, imagistica multimodala, nanotehnologii, teranostic

GENERALITĂȚI

Mediul nanotehnologic s-a dezvoltat în mod constant în ultimul deceniu, evidențiind potențialul sau în multe domenii, de la produse de consum la aplicații biomedicale, cum ar fi administrarea specială de medicamente, teranostice, chimioterapice și biosenzori. Interesul crescând pentru nanotehnologii a fost consolidat de capacitatea de a proiecta nanomateriale utilizând tehnici complexe de microscopie începând din 1959 de către laureatul Nobel, Richard P. Feynman.¹⁻³ O definiție a nanotehnologiei a fost propusă de Inițiativa națională pentru nanotehnologie (NNNI) a statelor Unite în anul 2000, care a declarat că nanotehnologia este procesul tehnologic care constă în manipularea materiei cu cel puțin o dimensiune de scalare de la nivel atomic, molecular, la supramolecular. De exemplu, nanoparticulele (NP) sunt descrise ca particule cu dimensiuni

cuprinse între 1 și 100 nm și forme care pot fi 1D, 2D sau 3D. Ele au proprietăți diferite în funcție de dimensiunea lor și caracteristicile stratului extern.^{4,5}

NANOPARTICULE ȘI INTERACȚIUNEA CELULARĂ

Atunci când se adresează aplicațiilor biologice, utilizarea nanotehnologiei implică un proces complex de adaptare la sistemul biologic gazdă. Adaptarea biologică începe cu formarea într-un interval de timp de ordinal secundelor a unui strat de proteine pe nucleul NP datorită adeziunii de aminoacizi, glucide etc. așa numitul strat coronar rigid.⁶ În câteva ore se dezvoltă un al doilea strat exterior funcțional și apoi are loc adeziunea de celulă țintă. La nivelul membranei celulare, un strat dublu de lipide și proteine facilitează transferurile din interiorul spre exteriorul celulei. Proteinele care permit transferuri între exterior și interior au dimensiuni de ordinal nanometriilor și, prin urmare, nanomaterialele pot fi transferate.⁷ Dimensiunea porilor proteinelor de transfer variază între 0.3–12 Å.⁸ Simulările și studiile experimentale sugerează, de asemenea, că ruta NP constă în așa-numitul proces de internalizare.⁹ În funcție de caracteristicile nanoparticulelor și de ținta lor, mecanismele de internalizare includ: fagocitoză (de exemplu, NP din polistiren latex), formarea de caveole (de exemplu NP din 1,4-butandiol diacrilat-co-4-amino-1-butanol), endocitoză mediată de clatrin (de exemplu linia celulară MDA-MB231) sau pinocitoza (de exemplu, NP din aur).

TIPURI DE NANOPARTICULE

Considerând caracteristicile NP, cum ar fi forma, dimensiunea și caracteristicile funcționale, NP sunt împărțite în următoarele grupe majore:

1. Nanoparticulele formate din polimeri, utilizate pe scară largă în domeniul farmaceutic sub formă de nanosferă sau nanocapsulă.¹⁰ Cei mai utilizați polimeri biocompatibili sunt acidul poli lactic glicolic (PLGA) și chitosanul.^{11,12}
2. Nanoparticulele metalice:
 - a) NP pe bază de oxid de fier este un material biocompatibil cu proprietăți superparamagnetice.^{13,14} Utilizate în biosenzori, sunt adesea asociate cu examinările imagistice prin rezonanță magnetică (RMN).¹⁵
 - b) NP din aur sunt frecvent utilizate în sistemele teranostice în care diagnosticul, imagistica și tera-

pia pot fi combinate pentru o terapie îmbunătățită și cu o toxicitate redusă.^{16–18}

3. Nanoparticulele pe bază de carbon utilizate în general ca sistem de administrare terapeutică, ca vector de terapie genică și ajutor de imagistică. Cele mai utilizate NP de carbon sunt nanotuburi care au o stabilitate chimică ridicată.^{19–23}
4. Nanoparticulele pe bază de lipide formate dintr-un strat dublu lipidic, care cuprinde un nucleu hidrofilic sunt utilizate în mod obișnuit ca sisteme de administrare a medicamentelor. Conjugat cu polimeri, cum ar fi polietilen glicol (PEG), s-a demonstrat că sunt de o eficiență crescută în ceea ce privește încapsularea și timpul de persistență în circulație.^{24–27}
5. Nanoemulsia este un compus coloidal de 20 până la 200 nm utilizat adesea în vaccinuri și în industriile terapilor din bolile maligne. Un agentul tensioactiv, surfactantul, este adăugat în general pentru a stabiliza compusul. Nanoemulsia are o solubilitate scăzută în apă și este adecvată pentru a fi livrate pe diferite căi. Aceasta este capabilă să folosească diverși liganzi pentru a atinge celulele țintă, care este o caracteristică crucială în diagnosticul și tratamentul bolilor maligne.

NANOPARTICULELE ÎN APLICAȚIILE MEDICALE

Toate clasele majore de compuși ale nanoparticulelor au fost testate în studii clinice și preclinice de cercetare în scopuri farmaceutice și genetice.^{28,29} Multe medicamente au fost testate în combinație cu compuși de nanoparticule. S-a demonstrat că medicamentele încapsulate sunt mai stabile și mai puțin toxice.^{30–33} În cancerul de sân și sarcomului Kaposi nanoparticulele au fost aprobate pentru utilizarea la scară largă și s-a demonstrat că sporesc eficacitatea tratamentului.^{34,35} Și alte domenii au beneficiat de proprietăți remarcabile prin utilizarea de nanoparticule, cum ar fi domeniul geneticii ca sistem de administrare terapeutică, în bolile infecțioase ca tehnici de diagnosticare și în imagistică celulară pentru a detecta anomalii în vitro și în vivo. Că urmare a tuturor experimentelor în vitro și în vivo, s-a stabilit că nanoparticulele ar putea avea scopuri teranostice, semnificând utilizarea în scop diagnostic și terapeutic concomitent.^{36–40}

NANOPARTICULELE ȘI IMAGISTICA MEDICALĂ

Metodele non-invazive de estimare a riscului evenimentelor cardiovasculare majore sunt esențiale în epoca de ma-

ximă dezvoltare a tehnologiilor de diagnostic și terapeutice. Ele oferă posibilitatea de a prezice riscurile pe termen scurt și lung de a dezvolta evenimente acute.⁴¹ Pe măsură ce tehnicile moderne de diagnosticare au o curbă de dezvoltare continuă, au fost studiate procese celulare specifice care utilizează nanoparticule pentru a îmbunătăți algoritmi de diagnosticare și eficacitatea terapeutică. Au fost studiate experimental căi specifice ale metabolismului biologic, cum ar fi inflamația, utilizând agenți sintetici de contrast, care asigură detectarea sau marcarea celulelor studiate sau în mod specific a nivelului metabolismului celular. Deoarece bolile cardiovasculare sunt dominate de acumularea lipidelor la nivel celular și de inflamația celulelor în sine, metabolismul lipidelor și celulelor imune a fost studiat ținând căile proceselor celulare specifice.⁴² Imagistică biomedicală avansată include: imagistică prin rezonanță magnetică cu diferiți agenți de contrast (RMN), tomografia cu emisie de pozitroni (PET), tomografia computerizată cu emisie unică de fotoni (SPECT), imagistică optică, cum ar fi fluorescența, chemo-luminiscența, imagistică Raman și, în cele din urmă, imagistică acustică (US) și fotoacustică (PAI).⁴³ Fiecare dintre acestea are avantaje și dezavantaje în ceea ce privește rezoluția spațială, sensibilitatea și profunzimea imaginii. De exemplu, RMN oferă imagini de înaltă calitate în ceea ce privește rezoluția țesuturilor moi, dar cu o sensibilitate scăzută.⁴⁴ În mod obișnuit, tehnică PET oferă sensibilitate și adâncime ridicată, dar nivel redus al detaliilor anatomice. Pe de altă parte, metodele acustice (US) și fotoacustice (PAI) au o sensibilitate ridicată, dar au o rezoluție redusă a adâncimii.⁴⁵ Strategiile de imagistică pentru nanoparticule au apărut recent datorită caracteristicilor remarcabile ale conglomeratelor cu celulele țintă.⁴⁶ Diferitele semnale imagistice sunt furnizate că urmare a compoziției lor sau a modalității lor de livrare sau de conjugare.⁴⁷ În domeniul cardiovascular principala preocupare este procesul aterosclerotic, în special problematica plăcii lipidice și inflamația mediată de celule. Scopul modalităților imagistice emergente este de a detecta și evalua activitatea celulelor inflamatorii în cadrul plăcilor aterosclerotice prin sisteme bazate pe nanoparticule.⁴⁸ Acumularea lipidelor este factorul de progresie, în timp ce activitatea inflamatorie duce la perturbarea plăcii. Celulele spumoase, dezvoltate prin internalizarea lipoproteinelor, sunt clasa celulară principală care promovează acumularea lipidelor și progresia plăcii. Între celulele imune care concurează în procesul inflamator în ateroscleroză, macrofagele beneficiază de un interes principal în imagistică moleculară, având în vedere că joacă un rol cheie în progresia inflamatorie.⁴⁹ Prin urmare, modalitățile de imagistică se concentrează pe detectarea diferitelor căi lipidice, pre-

cum și a căilor inflamatorii ulterioare. Faza RMN T2 oferă o excelentă rezoluție spațială a plăcii aterosclerotice și a țesutului moale. Nanoparticule studiate pentru a detecta și a evalua placă lipidică în RMN-T2 sunt: Nanoparticule cu oxid de fier (NP-CD163) și nanoparticule de control cu strat de IgG (NP-IGG). În mod similar, imagistică acustică folosind nanosfere de siliciu tubular cu Fe (Fe-HSNs) care vizează macrofagele, furnizează date în timp real cu privire la activitatea plăcii aterosclerotice. În ceea ce privește metodele teranostice în boala aterosclerotică, Ye și colab. au studiat importanța receptorului de tip scavenger A (SR-A) supraexprimat în procesele de ateroscleroză activă. A fost experimentată o metodă teranostică prin utilizarea nanoparticulelor de oxid de fier per-fluorohexan (PFH). Prin imagistică RMN a fost folosit pentru a detecta placa aterosclerotică evidențiată și, ulterior, a fost efectuată ablație prin aplicarea ultrasunetelor de intensitate scăzută (LIFU). Această metodă a demonstrat importanța tehnicilor combinate de diagnostic și imagistică terapeutică, deși acestea necesită investigații experimentale suplimentare.⁵⁰ În plus, imagistică optică a fost utilizată pentru a evalua activitatea inflamatorie derivată din macrofage. Li și colab. au utilizat un compus complex de combinații de nanoparticule, cum ar fi bromură de perfluorocetil (PFOB), un strat de acoperire format din agent tensioactiv polilactic (PLA) și colorant fluorescent Cy5,5. S-a evidențiat avantajul utilizării acestei combinații de nanoparticule care îmbunătățesc specificitatea metodei optice și acustice.⁵¹ Mai mult decât scopurile teranostice remarcabile, există experimente care sugerează că nanoparticulele sunt implicate în regenerarea țesuturilor. Un exemplu este reprezentat de leziunile cardiace din cadrul sindroamelor coronariene acute. Evenimentele acute și deteriorarea țesuturilor declanșează un proces regenerativ intrinsec, care adesea nu este adecvat. În acest scop, Hua *et al.* au studiat administrarea celulelor stem pentru înlocuirea țesutului deteriorat. Ei au folosit RMN și nanoparticule pentru a evalua migrarea celulelor în infarctul miocardic la modelele animale. Deși rezultatele preliminare au fost satisfăcătoare, sunt necesare investigații suplimentare, deoarece semnalul RMN nu a fost distinctiv pentru a evalua migrarea celulelor stem la 21 zile după evenimentul acut.⁵² Studiile au sugerat că imagistica foto-acustică oferă un semnal de fundal mai bun decât în cadrul investigațiilor RMN în evaluarea celulelor. Experimentele în vivo sugerează că nanoparticulele de perfluorocarbon (PFCE) sunt mai adecvate pentru evaluarea migrării celulelor stem în timpul studiului RMN. Lemaster *et al.* au studiat o abordare multimodală a administrării și migrării celulelor stem. Au folosit nanoparticule magnetice cu formă sferică combinate cu imagistică foto-acustică.

Utilizarea acestei metode complexe multimodale a crescut rezoluția temporo-spațială în urmărirea căilor de migrare a celulelor stem.⁵³

CONCLUZII

Sistemele bazate pe nanoparticule sunt într-un progres rapid. Aplicațiile nanoparticulelor sunt numeroase și potențialul lor imens în domeniul farmaceutic și biomedical este stabilit de numărul de experimente în creștere. Este nevoie de experimente chimice suplimentare pentru a oferi nanoparticule cu o stabilitate crescută pentru aplicații în vivo în sisteme biologice complexe. În timp ce în prezent majoritatea studiilor sunt experimentale și efectuate în vitro, în anii următori expectativa este de a efectua studii clinice și experimente cu aplicații în vivo.

CONFLICT DE INTERESE

Nimic de declarat.

MENȚIUNE

Această cercetare a fost susținută prin intermediul grantului de cercetare nr. 103544/2016, contractul nr. 26/01.09.2016, intitulat „Creșterea capacității de cercetare în domeniul imagisticii vulnerabile a plăcilor, bazată pe nanoparticule avansate, imagistica prin fuziune și simulare computațională – PlaqueImage”, finanțat de Ministerul Fondurilor Europene din România Guvernul României și Uniunea Europeană.

REFERINȚE

- Sharma S, Jaiswal S, Duffy B. Nanostructured Materials for Food Applications: Spectroscopy, Microscopy and Physical Properties. Bioengineering (Basel) 2019, 6.
- Jin SE, Bae JW, Hong S. Multiscale observation of biological interactions of nanocarriers: From nano to macro. *Microsc Res Tech*. 2010;73:813-823.
- Banerjee R, Katsenovich Y, Lagos L. Nanomedicine: Magnetic nanoparticles and their biomedical applications. *Curr Med Chem*. 2010;17:3120-3141.
- Gwinn MR, Vallyathan V. Nanoparticles: Health effects—pros and cons. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1818-1825.
- Missaoui WN, Arnold RD, Cummings BS. Toxicological status of nanoparticles: What we know and what we don't know. *Chem Biol Interact*. 2018;295:1-12.
- Lesniak A, Fenaroli F, Monopoli MP. Effects of the Presence or Absence of a Protein Corona on Silica Nanoparticle Uptake and Impact on Cells. *ACS Nano*. 2012;6:5845-5857.
- Makarucha AJ, Todorova N, Yarovsky I. Nanomaterials in biological environment: a review of computer modelling studies. *Eur Biophys J*. 2011;40:103-115.
- Yanamala N, Kagan VE, Shvedova AA. Molecular modeling in structural nano-toxicology: Interactions of nano-particles with nano-machinery of cells. *Adv Drug Deliv Rev*. 2013;65:2070-2077.
- Livadaru L, Kovalenko A. Fundamental Mechanism of Translocation across Liquidlike Membranes: Toward Control over Nanoparticle Behavior. *Nano Lett*. 2005;6:78-83.
- Christianson HC, Belting M. Heparan sulfate proteoglycan as a cell-surface endocytosis receptor. *Matrix Biol*. 2014;35:51-55.
- Vauthier C, Bouchemal K. Methods for the preparation and manufacture of polymeric nanoparticles. *Pharm Res*. 2009;26:1025-1058.
- Wang Y, Li P, Truong-Dinh Tran T, Zhang J, Kong L. Manufacturing Techniques and Surface Engineering of Polymer Based Nanoparticles for Targeted Drug Delivery to Cancer. *Nanomaterials (Basel)*. 2016;6:26.
- Soppimath KS, Aminabhavi TM, AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release*. 2001;70:1-20.
- Xie J, Chen K, Huang J, Chen X. PET/NIRF/MRI triple functional iron oxide nanoparticles. *Biomaterials*. 2010;31:3016-3022.
- Wu W, Wu Z, Yu T. Recent progress on magnetic iron oxide nanoparticles: Synthesis, surface functional strategies and biomedical applications. *Sci Technol Adv Mater*. 2015;16:023501.
- Wu W, Jiang CZ, Roy VA. Designed synthesis and surface engineering strategies of magnetic iron oxide nanoparticles for biomedical applications. *Nanoscale*. 2016;8:19421-19474.
- Ashraf S, Pelaz B, del Pino P. Gold-Based Nanomaterials for Applications in Nanomedicine. *Topics Curr Chemistry*. 2016;370:169-202.
- Han G, Ghosh P, Rotello VM. Multi-functional gold nanoparticles for drug delivery. *Adv Exp Med Biol*. 2007;620:48-56.
- Connor EE, Mwamuka J, Gole A. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small*. 2005;1:325-327.
- Alshehri R, Ilyas AM, Hasan A. Carbon Nanotubes in Biomedical Applications: Factors, Mechanisms, and Remedies of Toxicity. *J Med Chem*. 2016;59:8149-8167.
- Zhang Y, Petibone D, Xu Y. Toxicity and efficacy of carbon nanotubes and graphene: The utility of carbon-based nanoparticles in nanomedicine. *Drug Metab Rev*. 2014;46:232-246.
- Kolosnjaj J, Szwarc H, Moussa F. Toxicity studies of carbon nanotubes. *Adv Exp Med Biol*. 2007;620:181-204.
- Lam CW, James JT, McCluskey R, Arepalli S, Hunter RL. A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks. *Crit Rev Toxicol*. 2006;36:189-217.
- Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomed*. 2015;10:975-999.
- Al-Azayzih A, Missaoui WN, Cummings BS, Somanath PR. Liposome-mediated delivery of the p21 activated kinase-1 (PAK-1) inhibitor IPA-3 limits prostate tumor growth in vivo. *Nanomedicine*. 2016;12:1231-1239.
- Yuan F, Leunig M, Huang SK. Microvascular permeability and interstitial penetration of sterically stabilized (stealth) liposomes in a human tumor xenograft. *Cancer Res*. 1994;54:3352-3356.
- Mock JN, Costyn LJ, Wilding SL. Evidence for distinct mechanisms of uptake and antitumor activity of secretory phospholipase A2 responsive liposome in prostate cancer. *Integr Biol (Camb)*. 2013;5:172-182.
- Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J*. 2005;19:311-330.
- Sabnis S, Sabnis NA, Raut S, Lacko AG. Superparamagnetic reconstituted high-density lipoprotein nanocarriers for magnetically guided drug delivery. *Int J Nanomed*. 2017;12:1453-1464.
- Nagesh PKB, Johnson NR, Boya VKN. PSMA targeted docetaxel-loaded superparamagnetic iron oxide nanoparticles for prostate cancer. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2016;144:8-20.
- Bao W, Liu R, Wang Y. PLGA-PLL-PEG-Tf-based targeted nanoparticles drug delivery system enhance antitumor efficacy via intrinsic apoptosis pathway. *Int J Nanomed*. 2015;10:557-566.
- Broz P, Ben-Haim N, Grzelakowski, Inhibition of macrophage phagocytotic activity by a receptor-targeted polymer vesicle-based drug delivery formulation of pravastatin. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51:246-252.
- Botella P, Abasolo I, Fernandez Y. Surface-modified silica nanoparticles for tumor-targeted delivery of camptothecin and its biological evaluation. *J Control Release*. 2011;156:246-257.
- Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: Entering the mainstream. *Science*. 2004;303:1818-1822.
- Gabizon A, Shmeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: Review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:419-436.
- Gopalan B, Ito I, Branch CD. Nanoparticle based systemic gene therapy for lung cancer: Molecular mechanisms and strategies to suppress nanoparticle-mediated inflammatory response. *Technol Cancer Res Treat*. 2004;3:647-657.
- Prabha S, Labhasetwar V. Nanoparticle-mediated wild-type p53 gene delivery results in sustained antiproliferative activity in breast cancer cells. *Mol Pharm*. 2004;1:211-219.

38. Kaul G, Amiji M. Tumor-targeted gene delivery using poly(ethylene glycol)-modified gelatin nanoparticles: In vitro and in vivo studies. *Pharm Res*. 2005;22:951-961.
39. Niemeyer CM, Adler M, Lenhart S. Nucleic acid supercoiling as a means for ionic switching of DNA–nanoparticle networks. *ChemBiochem Eur J Chem Biol*. 2001;2:260-264.
40. Wu T, Tang M. Review of the effects of manufactured nanoparticles on mammalian target organs. *J Appl Toxicol*. 2018;38:25-40.
41. Miao B, Hernandez Adrian V, Alberts Mark J. Incidence and predictors of major adverse cardiovascular events in patients with established atherosclerotic disease or multiple risk factors. *J Am Heart Assoc*. 2020;9:e014402.
42. Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res*. 2019;124:315-327.
43. Pysz MA, Gambhir SS, Willmann JK. Molecular imaging: current status and emerging strategies. *Clin Radiol*. 2010;65:500-516.
44. James ML, Gambhir SS. A molecular imaging primer: modalities, imaging agents, and applications. *Physiol Rev*. 2012;92:897-965.
45. Yi S, Allen SD, Liu Y-G. Tailoring nanostructure morphology for enhanced targeting of dendritic cells in atherosclerosis. *ACS Nano*. 2016;10:11290-11303.
46. Man F, Gawne PJ, de Rosales RTM. Nuclear imaging of liposomal drug delivery systems: a critical review of radiolabelling methods and applications in nanomedicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2019;143:134-160.
47. Mangge H, Almer G. Immune-mediated inflammation in vulnerable atherosclerotic plaques. *Molecules*. 2019;24:3072.
48. Ye M, Zhou J, Zhong Y, et al. SR-A-targeted phase-transition nanoparticles for the detection and treatment of atherosclerotic vulnerable plaques. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2019;11:9702-9715.
49. Li S, Gou T, Wang Q, Chen M. Ultrasound/optical dual- modality imaging for evaluation of vulnerable atherosclerotic plaques with osteopontin targeted nanoparticles. *Macromol Biosci*. 2020;20:1900279.
50. Hua P, Wang YY, Liu LB. In vivo magnetic resonance imaging tracking of transplanted superparamagnetic iron oxide-labeled bone marrow mesenchymal stem cells in rats with myocardial infarction. *Mol Med Rep*. 2015;11:113-120.
51. Constantinides C, McNeill E, Carnicer R. Improved cellular uptake of perfluorocarbon nanoparticles for in vivo murine cardiac 19F MRS/MRI and temporal tracking of progenitor cells. *Nanomed Nanotechnol Biol Med*. 2019;18:391-401.
52. Qin X, Chen H, Yang H. Photoacoustic imaging of embryonic stem cell-derived cardiomyocytes in living hearts with ultrasensitive semiconducting polymer nanoparticles. *Adv Funct Mater*. 2018;28:1704939.
53. Lemaster JE, Chen F, Kim T. Development of a trimodal contrast agent for acoustic and magnetic particle imaging of stem cells. *ACS Appl Nano Mater*. 2018;1:1321-1331.