

# Física Médica

**Martes 26 de septiembre**

Centro Cultural Pasaje Dardo Rocha

Sala B

**14:00 - Apertura de la reunión de división**

**Presentación investigadora invitada**

**14:10 - Formación en física médica y rol del físico médico clínico**

Liliana Mairal

Presidenta de la Sociedad Argentina de Física Médica

**Mesa redonda**

**14:40 - Situación de la física médica a nivel nacional/regional e internacional – Proyectos y líneas de investigación en Argentina**

**Presentaciones orales**

**15:30 - Targeting de tumores para dosimetría online detectando aniquilación de  $e^-$  y  $e^+$  por presencia de nanopartículas**

Leiva Genre A<sup>1</sup>, Geser F<sup>1 2</sup>, Figueroa R<sup>3 4</sup>, Vásquez M<sup>4</sup>, Malano F<sup>1 2</sup>, Mattea F<sup>1 4</sup>, Santibáñez M<sup>5 3</sup>, Velásquez J<sup>6</sup>, Valente M<sup>1 2 5 3</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Investigación e Instrumentación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes de Rayos X, FAMAFA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

<sup>2</sup> Instituto de Física Enrique Gaviola

<sup>3</sup> Centro de Física e Ingeniería en Medicina - CFIM, Universidad de La Frontera, Chile

<sup>4</sup> Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, CONICET, Córdoba, Argentina

<sup>5</sup> Departamento de Ciencias Físicas - Universidad de La Frontera, Temuco, Chile

<sup>6</sup> Instituto Clínico de Oncología del Sur, Inmunomédica, Temuco, Chile

La calidad del tratamiento en radioterapia moderna es fuertemente dependiente de técnicas dosimétricas precisas y confiables. Es deseable disponer de algún método para la determinación de carácter *in-situ* y *on-line* simultáneamente. El uso potencial de nanopartículas fue recientemente considerado para aplicaciones biomédicas alcanzando un buen desempeño para diagnóstico así como para prácticas terapéuticas [1-2]. El presente trabajo presenta una propuesta novedosa basada en el uso de nanopartículas de alto número atómico para una estimación *online* de la dosis absorbida durante el tratamiento de radioterapia convencional [3-5]. Se realiza un abordaje por medios de

tareas experimentales y teóricas para caracterizar variaciones del pico de aniquilación y su correlación con la presencia de nanopartículas de alto número atómico actuando como potenciadores de señales. También se presentan simulaciones Monte Carlo para complementar los resultados experimentales y modelos teóricos. En la primera etapa de esta investigación se logró confirmar la correlación entre el pico de aniquilación con la infusión de nanopartículas en el sistema, futuras investigaciones son todavía necesarias para poder estimar la dosis absorbida de forma factible desde la determinación de los picos de aniquilación.

[1]. Pottier A., Borghi E., Levy L. The future of nanosized radiation enhancers. *British Journal of Radiology* 88, 2015.

[2]. Hainfeld J., Slatkin D., Smilowitz H. The use of gold nanoparticles to enhance radiotherapy in mice. *Phys Med Biol.* 49, 2004.

[3]. Butterworth K., Coulter J., Jain S., Forker J., McMahon S., Schettino G., Prise K., Currell F., Hirst D., Evaluation of cytotoxicity and radiation enhancement using 1.9 nm gold particles: potential application for cancer therapy. *Nanotechnology.* 21, 2010.

[4]. Chithrani D., Jelveh S., Jalali F., van Prooijen M., Allen C., Bristow R., Hill R., Jaffray D., Gold nanoparticles as radiation sensitizers in cancer therapy. *Radiat Res.* 173, 2010.

[5]. Chithrani D., Jelveh S., Jalali F., van Prooijen M., Allen C., Bristow R., Hill R., Jaffray D. Recent, Progress in Cancer Thermal Therapy Using Gold Nanoparticles. *J. Phys. Chem. C*120, 2016.

### **15:45 - Evaluación de la contribución de electrones Auger y efectos relativistas en la determinación de valores-W por impacto de electrones**

Tessaro V<sup>1 2</sup>, Galassi M<sup>1 2</sup>, Gervais B<sup>3</sup>, Beuve M<sup>4</sup>

<sup>1</sup> *Facultad de Ciencias Exactas, Ingeniería y Agrimensura - Universidad Nacional de Rosario*

<sup>2</sup> *Instituto de Física de Rosario, CONICET-UNR*

<sup>3</sup> *Centre de recherche sur les Ions, les Matériaux et la Photonique, Caen, Francia*

<sup>4</sup> *Institute de Physique Nucléaire de Lyon, Université Lyon 1, Villeurbanne, Francia*

Los valores-W, definidos como la energía media requerida para generar un par iónico en un determinado medio por impacto de radiación ionizante, representan uno de los principales parámetros físicos que intervienen en dosimetría de referencia en radioterapia y hadronterapia [1]. En general, la dosimetría de referencia se realiza utilizando cámaras de ionización que contienen aire a humedad ambiente y un electrómetro que mide el porcentaje de ionización del gas en el interior de dicha cámara. Para pasar estos valores a dosis en agua (medio de referencia) se los debe multiplicar por varios parámetros, entre ellos los valores-W en aire húmedo. Datos experimentales de valores-W por impacto de electrones sobre vapor de agua presentan un perfil constante a energías de impacto altas. Cálculos realizados mediante la ecuación de Fowler [2] (basada en la aproximación de frenado continuo) en los que no se considera la emisión electrónica por Efecto Auger, o correcciones relativistas, no logran reproducir

estos resultados experimentales. En el presente trabajo se estudia la contribución de electrones Auger, y el efecto de considerar o no secciones eficaces de ionización por impacto de electrones con corrección relativista.

[1]. Reporte Técnico RT 398, IAEA (2000)

[2]. M. Inokuti, Rad. Res. 64, pp. 6-22, (1975)

## Miércoles 27 de septiembre

Centro Cultural Pasaje Dardo Rocha Sala B

### Presentación investigador invitado

#### 14:00 - Mejorando la resolución de imágenes por resonancia magnética nuclear para estudiar microestructuras en tejidos y órganos

Álvarez G A<sup>1,2</sup>, Zwick A<sup>1</sup>, Shemesh N<sup>3</sup>, Frydman L<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Centro Atómico Bariloche - CONICET, Comisión Nacional de Energía Atómica

<sup>2</sup> Instituto Balseiro - Universidad Nacional de Cuyo

<sup>3</sup> Champalimaud Neuroscience Programme, Champalimaud Centre for the Unknown, Portugal

<sup>4</sup> Weizmann Institute of Science, Israel

La resonancia magnética nuclear es una poderosa herramienta para investigar estructuras de sistemas químicos y biológicos. Combinada con gradientes de campo magnético a dado lugar a la técnica de imágenes por resonancia magnética nuclear (MRI), una herramienta muy utilizada en exámenes médicos no invasivos. La sensibilidad de detección de espines nucleares, limita la resolución espacial de las imágenes a decenas de micrómetros en estudios preclínicos y a milímetros en estudios clínicos. Sin embargo, otras fuentes de información como las suministradas por procesos de difusión molecular restringida permiten extraer información morfológica llegando hasta escalas micrométricas y sub-micrométricas. En esta charla presentaré una serie de métodos que hemos desarrollado que explotan la difusión, tanto isotrópica como anisotrópica, para detectar parámetros morfológicos en el rango de nm-mm [1-7]. Estos métodos por un lado explotan distribuciones de gradientes de campo magnético inducidos por cambios en la susceptibilidad magnética [3,5] y por otro, interferencias cuánticas generadas por reversiones en el tiempo inducidas con técnicas de MRI [1,2,8,9]. Estos métodos nos han permitido mejorar sustancialmente la sensibilidad para determinar tamaños de las cavidades donde ocurre la difusión molecular [1,2,4,6,7]. De esta manera, generamos nuevos contrastes en imágenes basados en parámetros que definen distribuciones de tamaños poros y fibras en tejidos (e.j. cerebro o medula espinal) [4] y en parámetros que definen geometrías de las cavidades [5] (e.j. orientaciones de fibras en la medula espinal). Esperamos que eventualmente estos métodos deriven en nuevas aplicaciones para el diagnóstico de enfermedades. Hasta el día de hoy, estos métodos han sido sólo implementados en equipos preclínicos, por lo que uno de los

objetivo centrales es abrir el camino para aplicarlos en estudios de rutina en equipos clínicos.

- [1]. G.A. Álvarez, N. Shemesh, and L. Frydman, Phys. Rev. Lett. 111, 080404 (2013)
- [2]. N. Shemesh, G.A. Álvarez, and L. Frydman, J. Magn. Reson. 237, 49 (2013)
- [3]. G.A. Álvarez, N. Shemesh, and L. Frydman, J. Chem. Phys. 140, 084205 (2014)
- [4]. N. Shemesh, G. A. Álvarez, and L. Frydman, PLoS ONE 10, e0133201 (2015)
- [5]. G.A.Álvarez, N. Shemesh, and L. Frydman. Sci. Rep. 7, 3311 (2017)
- [6]. A. Zwick, G. A. Álvarez, and G. Kurizki, Phys. Rev. Applied 5, 014007 (2016)
- [7]. A. Zwick, G.A. Álvarez, and Gershon Kurizki. Phys. Rev. A 94, 042122 (2016)
- [8]. G. A. Álvarez and D. Suter, Phys. Rev. Lett. 107, 230501 (2011)
- [9]. D. Suter and G.A. Álvarez. Rev. Mod. Phys. 88, 041001 (2016)

### Presentaciones orales

#### **14:30 - Diseño de un sistema de imágenes por RMN con campo ciclado para el desarrollo de nuevos medios físicos de contraste**

Rodríguez G G<sup>1</sup>, Romero A<sup>1</sup>, Anoardo E<sup>1</sup>, Berté A<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Laboratorio de Relaxometría y Técnicas Especiales, Grupo de Resonancia magnética Nuclear, FaMAF-UNC e IFEG-CONICET*

Se presenta un relaxómetro capaz de realizar imágenes por resonancia magnética (IRM) con ciclado rápido de campo desarrollado en nuestro laboratorio [1,2]. La capacidad de realizar IRM con ciclado rápido permite estudios de relaxometría localizados en muestras heterogeneas, y la posibilidad de producir imágenes pesadas a campos magnéticos bajos (unos pocos mT o menos) en muestras que poseen combinaciones de componentes muy y poco dispersivas de T1 y con tiempos cortos de relajación a campos bajos. El instrumento diseñado tiene potencial uso en animales pequeños y está particularmente desarrollado para el diseño de agentes de contraste para IRM con campo ciclado, y agentes químicos para hipertermia localizada por campo magnético, entre otras aplicaciones no-biomédicas. Se muestran detalles generales del hardware y resultados preliminares.

- [1]. S. Kruber, G.D. Farrher, E. Anoardo. "Air core notch-coil magnet with variable geometry for fast-field-cycling NMR ". Journal of Magnetic Resonance (2015)
- [2]. J. A. Romero, G. A. Domínguez, E. Anoardo Romero. "Longitudinal gradient coils with enhanced radial uniformity in restricted diameter: Single-current and multiple-current approaches". Journal of Magnetic Resonance (2017).

## **14:45 - Avalanchas de la actividad cerebral a gran escala para estados de consciencia alterada**

**Bocaccio H<sup>1 2 3</sup>, Sanchez S M<sup>1 2 3</sup>, De Pino G<sup>3 4</sup>, Castro M N<sup>2 3 5 6</sup>, Laufs H<sup>7</sup>, Villarreal M F<sup>1 2 3</sup>, Tagliazucchi E<sup>1 8</sup>**

<sup>1</sup> *Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales - Universidad de Buenos Aires*

<sup>2</sup> *CONICET*

<sup>3</sup> *Fundación para la Lucha contra las Enfermedades Neurológicas de la Infancia*

<sup>4</sup> *Centro Universitario de Imágenes Médicas, Escuela de Ciencia y Tecnología, UNSAM*

<sup>5</sup> *Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, UBA*

<sup>6</sup> *Departamento Salud Mental, Unidad Docente FLENI, Facultad de Medicina, UBA*

<sup>7</sup> *Departamento de Neurología, Universidad de Kiel. Kiel, Alemania*

<sup>8</sup> *Instituto del Cerebro y la Médula Espinal, Universidad Pierre y Marie Curie. Paris, Francia*

La complejidad de la dinámica cerebral medida por resonancia magnética funcional (fMRI) se puede explicar por analogía a los fenómenos críticos observados en sistemas físicos que presentan una transición de fase de segundo orden. Bajo esta hipótesis, los cambios asociados a distintos niveles de consciencia pueden ser comparados con los cambios cualitativos observados cuando el sistema se aleja de las transiciones de fase. En el régimen crítico, el sistema explora el mayor rango posible de estados meta-estables, que se corresponden precisamente con los patrones de actividad requeridos para desempeñar distintas funciones de manera integrada en el estado consciente. Por el contrario, lejos de la transición, las variables del sistema son más estables y cualquier perturbación decae rápidamente, lo cual es consistente con las propiedades de segregación espacial y de de-correlación temporal de la actividad, encontradas para estados mentales de consciencia alterada. En este trabajo se estudiaron las propiedades complejas de la actividad cerebral de distintos estados de consciencia, con el objetivo de analizar si la criticalidad en el cerebro emerge a medida que aumenta la demanda de procesamiento de información. Para estudiar la criticalidad en el cerebro definimos clusters de actividad para cada tiempo como el conjunto de regiones contiguas que co-activan. La distribución de tamaños de clusters define las avalanchas de actividad, la cual sigue una ley de potencia para sujetos controles despiertos en acuerdo con la propiedad de invarianza de escala asociada al régimen crítico. Se analizaron las distribuciones para estados de consciencia alterada, con el objetivo de poder observar si las avalanchas cambian su forma funcional mostrando cambios en el régimen en el que opera el cerebro para dichos estados. El objetivo general del trabajo es el estudio de las propiedades de criticalidad del cerebro como una posible técnica prometedora de evaluar niveles de consciencia de manera no-invasiva.

### **15:00 - Optimización del control de pureza radioquímica del $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI y su potencial en el mejoramiento de la capacidad diagnóstica del radiofármaco**

Guisande N<sup>1</sup>, Sanchez J<sup>1</sup>, Garavaglia L<sup>1</sup>, Pallares M<sup>1</sup>, Rosanskas S<sup>2</sup>, Pertusi K<sup>3</sup>, Dopta G<sup>3</sup>, Sanz V<sup>1 4</sup>, Mele A<sup>3</sup>, Illanes L<sup>1</sup>, Chain C Y<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Exactas - Universidad Nacional de La Plata

<sup>2</sup> CIMED Diagnóstico por Imágenes

<sup>3</sup> Instituto de Cardiología La Plata

<sup>4</sup> Comisión Nacional de Energía Atómica

Los radiofármacos son compuestos radiactivos que, administrados a un paciente, son útiles en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. La capacidad de un radiofármaco para lograr esos objetivos depende esencialmente de su pureza radioquímica, es decir, de la adecuada radiomarcación del compuesto. Existen impurezas radioquímicas que redundan en localizaciones inadecuadas de la marca radiactiva, hecho que conduce a exposiciones dosimétricas innecesarias en órganos no- blanco y a un detrimento de las imágenes obtenidas.

El radiofármaco  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI es el más utilizado en cardiología, ya que su biodistribución es indicativa de la perfusión miocárdica, contribuyendo al diagnóstico de infartos o isquemias cardíacas. Rutinariamente, la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI se controla por métodos basados en la extracción diferencial del compuesto radiomarcado y de sus impurezas radioquímicas en solventes de diferente polaridad. Este método, recomendado por el fabricante, es simple y arroja, en muchos casos, purezas radioquímicas muy bajas. Sin embargo, las imágenes obtenidas con esos radiofármacos tienen potencial diagnóstico, especialmente cuando son analizadas por profesionales de amplia experiencia en el campo de la cardiología. Nuestra hipótesis de trabajo es que la realización de controles de pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI que arrojen resultados confiables permitirá justipreciar debidamente la calidad del radiofármaco. De esta manera será posible optimizar la preparación del radiocompuesto y se aprovecharán a pleno las posibilidades diagnósticas del mismo.

El objetivo de este trabajo es definir un método de control de pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI que arroje resultados confiables y analizar si radiofármacos con mayor cantidad de impurezas radioquímicas rinden estudios de menor calidad diagnóstica. En cuanto al primer objetivo, se realizarán dos métodos de control de pureza radioquímica en paralelo: el recomendado por el fabricante (extracción por solventes) y otro basado en cromatografía por adsorción en sílica gel (que permite obtener resultados de mayor exactitud). Adicionalmente se hará un análisis retrospectivo del potencial diagnóstico de los centellogramas cardíacos en función de la pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI utilizado.

En base a los resultados obtenidos, se propondrán pequeñas modificaciones en los métodos de preparación y control de pureza radioquímica del  $^{99m}\text{Tc}$ - MIBI, de modo

de optimizar la radiomarcación del fármaco y así aumentar el potencial diagnóstico de los centellogramas cardíacos.

### **15:15 - Interacciones específicas de iones calcio con el hemicanal Cx26: Una visión desde la dinámica molecular**

Mussini N<sup>1</sup>, Albano J M R<sup>1</sup>, Toriano R<sup>2 3</sup>, Facelli J C<sup>4</sup>, Pickholz M<sup>1</sup>, Ferraro M B<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Depto. Física, FCEyN (UBA) - IFIBA - CONICET

<sup>2</sup> Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Laboratorio de Biomembranas, Universidad de Buenos Aires

<sup>3</sup> CONICET - Universidad de Buenos Aires, IFIBIO Houssay,

<sup>4</sup> Department of Biomedical Informatics, University of Utah, Salt Lake City, US

Los organismos multicelulares requieren múltiples tipos de comunicación intercelular para responder de manera organizada -en tejido u órgano- a estímulos del propio organismo o del entorno que lo rodea. La forma más común y omnipresente de esta comunicación intercelular en los tejidos animales es a través de los canales de unión de Gap (GJCs) [1], que funcionan como uniones cerradas y / o abiertas entre moléculas vecinas. El estado abierto y cerrado depende de muchos factores. Entre estos factores, está la concentración de calcio.

La GJ, está formada por dos Connexones de células adyacentes. El Connexón está formado por seis unidades de CX26 que se ha medido por rayos X [2]. GJCs también fueron cristalizados con y sin calcio [3] y ambas estructuras eran prácticamente idénticas, excepto a partir de los grandes cambios estructurales observados en la cercanía de los sitios de unión de calcio.

TEn este trabajo, se estudia el hemicanal Cx26 en una membrana lipídica en diferentes concentraciones de calcio y condiciones iniciales utilizando extensas simulaciones de dinámica molecular a nivel atómico. Se estudió la organización general del sistema, revelando las características clave de la dinámica de las interacciones iónicas.

Además, a través de estas simulaciones hemos sido capaces de identificar los sitios de unión de calcio, así como los arreglos supra moleculares responsables de la estabilización en estos sitios aminoácidos específicos. En algunos casos, los grupos carboxilo de estos aminoácidos actuaban como ligandos bidentados coordinadores con el ion calcio. En otros, se identificaron arreglos complejos. En relación con el poro, se observó que sólo los iones cloruro fueron capaces de atravesarlo. Esto podría estar relacionado con las barreras electrostáticas presentes en diferentes secciones del hemicanal. Además, se evaluó la distribución del agua revelando características interesantes.

[1]. Vinken M, Vanhaecke T, Papeleu P, Snykers S, Henkens T, Rogiers V. Connexins and their channels in cell growth and cell death. *Cellular signalling*. 2006;18(5):592-600.

[2]. Suga M, Maeda S, Nakagawa S, Yamashita E, and Tsukihara T, A description of the structural determination procedures of a gap junction channel at 3.5 Å resolution, *Acta Cryst.* (2009). D65,

758-766.

[3]. Bennett BC, Purdy MD, Baker KA, Acharya C, McIntire WE, Stevens RC, et al. An electrostatic mechanism for  $\text{Ca}^{2+}$ -mediated regulation of gap junction channels. Nature communications. 2016;7

### **15:30 - Resultados de la escuela de física médica y asamblea de la división**