

Presentazione del dott. ALBERTO FRINGUELLO MINGO
Dottorato di Ricerca in Fisica - XXIX Ciclo
Università degli Studi di Torino

Dottorando: Alberto Fringuello Mingo

Relatore Accademico: Prof.ssa Cristiana Peroni

Relatore Aziendale: Dr.ssa Sonia Colombo Serra, Ph.D.

Titolo della tesi:

Present and novel paramagnetic agents for Magnetic Resonance Imaging: a deep diving into the behavior and the mechanisms of relaxivity

Durante il triennio di dottorato il dott. Alberto Fringuello Mingo ha seguito e sostenuto con profitto l'esame relativo ai seguenti corsi della Scuola:

- Data Analysis Techniques - prof. Ramello (code 07) - 24 h;
- Magnetismo nei materiali e misure magnetiche - dott. Basso e dott.ssa Kuepferling - 20 h - Corso di III livello - Politecnico di Torino;
- Analisi statistica dei dati - prof.ssa Bellone - 15 h - Corso di III livello - Politecnico di Torino;
- Biofisica statistica - prof. Pelizzola - 30 h - Corso di III livello - Politecnico di Torino;

L'attività di ricerca del Dr. Alberto Fringuello Mingo si è svolta presso il Centro Ricerche Bracco (CRB - Bracco Imaging - Spa), nell'ambito di uno dei progetti strategici di Bracco denominato 'Gadoplus'. Questo progetto è stato interamente supportato da Bracco Imaging Spa ed ha visto anche il coinvolgimento dell'Università degli Studi di Torino e dell'Università degli Studi del Piemonte Orientale come partner accademici. Tale progetto di ricerca si è prefissato come obiettivo lo sviluppo di un nuovo agente di contrasto a base di gadolinio che fosse caratterizzato da:

- rilassività longitudinale superiore rispetto agli agenti di contrasto a base di gadolinio extravascolari attualmente utilizzati in clinica per applicazioni di MRI,
- stabilità rispetto al rilascio di ioni di Gadolinio in ambiente fisiologico uguale o superiore a quelle dei complessi macrociclici approvati per l'utilizzo clinico,

- struttura chimica macrociclica.

Tali scopi godono di una grande risonanza nell'ambito applicativo degli agenti di contrasto MRI in quanto lo sviluppo di un agente extravacolare ad alta rilassività può essere efficacemente utilizzato per aumentare la capacità diagnostica della procedura MRI con contrasto oppure per ridurre la quantità di Gadolinio somministrato nel paziente mantenendo le performance diagnostiche analoghe a quelle degli agenti di contrasto attualmente disponibili. Tale progetto ha visto il coinvolgimento di differenti dipartimenti di ricerca tutti insediati presso il CRB, nello specifico: Synthetic Chemistry, Analytical Chemistry, Biomedical Physics and Nonclinical Pharmacology. In tale progetto il Dr. Alberto Fringuello Mingo è stato impegnato sia in uno studio teorico sia in una caratterizzazione sperimentale dei meccanismi fisici coinvolti nella rilassività paramagnetica. In particolare, queste attività hanno consentito di isolare i principali contributi responsabili della differente rilassività in mezzi diversi. Infatti gli esperimenti in questo ambito si sono rivelati robusti e ripetibili al punto da poter fornire una buona predizione della rilassività attesa in plasma per ciascuno dei complessi presi in esame. Il candidato ha evidenziato, mediante questi esperimenti, come il contributo derivante dallo scambio prototropico risulti essere di interesse al fine di incrementare la rilassività di complessi di nuovo sviluppo. Tale effetto, insieme al ben noto incremento del tempo rotazionale ottenibile mediante una interazione con proteine, ha costituito una strategia premiante per il disegno di nuove molecole a base di Gadolinio ad alta rilassività.

Oltre alle attività di ricerca su complessi a base di Gadolinio, il candidato ha effettuato anche avanzate caratterizzazioni rilassometriche di due complessi paramagnetici a base di Manganese: un classico complesso blood-pool ed una nanoparticella. Le sue attività sperimentali in questo ambito hanno riguardato studi rilassometrici *in-vitro* e, solo sulla nanoparticella, il candidato ha effettuato uno studio di caratterizzazione *in-vivo* su di un modello tumorale noto in letteratura, interagendo con un gruppo di ricerca Svedese.

In entrambe le aree, la prima focalizzata sul Gadolinio e la seconda sul Manganese, il Dr. Alberto Fringuello Mingo ha utilizzato strumenti di misura dotati di tecnologie avanzate quali: rilassometri a campo fisso (con campo magnetico statico a 0.47 e 1.5 T), rilassometrico a ciclo di campo, rilassometro ad elettromagnete, scanner MRI pre-clinico (campo magnetico statico 3 T) e NMR ad alta risoluzione (campo magnetico statico 14 T).

I risultati ottenuti dall'attività di ricerca del Dr. Alberto Fringuello Mingo durante il suo triennio di dottorato hanno permesso, per la ricerca svolta su agenti di contrasto a base di Gadolinio, la sottomissione di un articolo

pubblicato sulla rivista '*Magnetic Resonance in Medicine*' come primo autore e la compilazione di 4 domande di brevetto in qualità di co-inventore; invece per la ricerca su complessi a base di Manganese, la pubblicazione come co-autore di un articolo pubblicato sulla rivista '*ChemistrySelect*' e la realizzazione di un report interno Bracco per solo uso interno.

Durante la sua attività di ricerca il dott. Alberto Fringuello Mingo ha mostrato, e ulteriormente migliorato nel corso del tempo, diverse qualità fondamentali per la figura di ricercatore, quali una notevole accuratezza e rigore scientifico nella raccolta dei dati sperimentali, un forte spirito critico nella analisi e discussione dei risultati, un approccio attento e dettagliato alla consultazione bibliografica della esistente letteratura, una dedizione all'approfondimento degli argomenti. Inoltre, nel corso del triennio il candidato ha potuto confrontarsi con varie tecniche, mostrando una notevole versatilità e spirito di adattamento per le diverse sfide sperimentali. Infine ha dimostrato di saper lavorare indipendentemente, occupandosi della gestione autonoma delle proprie attività, ma anche di avere una personalità capace di integrarsi facilmente in un gruppo di lavoro, soprattutto in quelle attività che hanno richiesto collaborazione e coordinazione con gli altri ricercatori del centro.

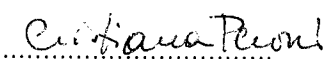
Pertanto si esprime grande apprezzamento per il lavoro svolto dal Dott. Alberto Fringuello Mingo durante il triennio del Dottorato di Ricerca.

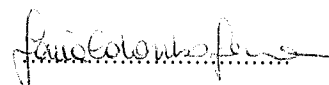
Torino, 12/11/2016

Il tutor Accademico

Il tutor Aziendale

Firma:





Partecipazione a scuole e conferenze

- **I anno (2014):**

- Corso ImageJ (03/04 February 2014) - Bracco Research Center (Ivrea, ITALY)
- CRB Day (11 March 2014) - Bracco Research Center (Ivrea, ITALY)
- Seminar: Molecular Imaging of Enzymatic Activity in Inflammation and Cancer (Dr. Alexei Bogdanov - 13 March 2014) - Università degli Studi di Torino
- NMR Day: HR MAS: applications in scientific and industrial fields (GIDRM, 31 March 2014) - Università degli Studi di Parma
- Mathematica WebSeminars: WS2.2 Il Workflow in un tipico scenario di analisi dati; WS2.3 Mathematica e Wolfram System Modeler (30 April 2014)
- CEST Workshop 2014: The 4th International workshop on Chemical Exchange Saturation Transfer Imaging (GIDRM, 08/09 May 2014)
- ISMRM-ESRMB 2014 annual meeting, (from 10 to 16 May 2014, Milan)
- NMR Day: NMR Relaxometry: Principles and Applications, (GIDRM, 07 July 2014), Università del Piemonte Orientale, Alessandria
- Summer Research and Development Meeting (18 July 2014) - Bracco Research Center (Ivrea, ITALY) - *Presentazione orale*
- Summer School: GIDRM - Scuola Nazionale di Risonanza Magnetica Nucleare - Advanced Year (from 1 to 5 September 2014)
- Bracco Imaging Workshop: FROM DIAGNOSIS TO SURGERY: EMERGING TOOLS (20 October 2014)
- XXIV GIORNATE DI STUDIO SUI RIVELATORI, Scuola F. Bonaudi (from 28 to 31 October 2014) - Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Torino
- Wolfram Virtual Conference 2014 (13 November 2014)
- Bracco Physics Meeting (20 November 2014) - Bracco Research Center (Ivrea, IT)

- Bracco Physics Meeting (4 December 2014) - Bracco Research Center (Ivrea, IT) - *Presentazione orale*
- Bracco Physics/Biology Meeting (10 December 2014) - Bracco Research Center (Ivrea, IT) - *Presentazione orale*
- **II anno (2015):**
 - Bracco Physics Meeting (8 January 2015) - Geneva Bracco Research Center (Geneva)
 - Corso Il Modello di organizzazione, Gestione e Controllo - Parte Generale (27 February 2015)
 - Corso Il Modello di organizzazione, Gestione e controllo - Parte Speciale (04 March 2015)
 - Corso Guida alla farmacovigilanza (04 March 2015)
 - Corso Manuale della Privacy (04 March 2015)
 - Global Bracco Research and Development Day (12 March 2015) - Geneva Bracco Research Center (Geneva)
 - Bruker Programming Course: ParaVision Programming Course (Bruker, from 23 to 27 March 2015), Ettlingen - Germany
 - ISMRM Italian Chapter (16/17 April 2015) Verona Italy - 16 h
 - Mathematica Italia 7° User Group Meeting (Wolfram Mathematica 28/29 May 2015), Università Federico II, Napoli, Italy - *Presentazione orale*
 - Global Bracco Scientific Summer Meeting (09 June 2015), Geneva Bracco Research Center, Geneva
 - Virtual Workshop: Wolfram Language Image Processing virtual Workshop 2015 (Wolfram Mathematica 23 June 2015)
 - On site course on Minitab 17 (18 June 2015), Bracco Research Center (Ivrea, IT)
 - On site training: IVIS Spectrum Training (1/2 July 2015), Bracco Research Center (Ivrea, IT)
 - European Congress on Magnetic Resonance (EUROMAR, from 4 to 10 July 2015), Prague
 - Physics and Imaging Scientific Meeting (14 July 2015), Bracco Research Center (Ivrea, IT) - *Presentazione orale*
 - Discovery Scientific Meeting (prof. Sardanelli) (17 July 2015), Bracco Research Center (Ivrea IT)

- Corso Il modello di organizzazione, gestione e controllo - Aggiornamento 2015 (18 September 2015)
- Global Bracco Scientific Winter Meeting (18 November 2015), Bracco Research Center (Ivrea IT)
- Intelligent optical imaging probes and approaches in molecular imaging (Dr. Kai Licha) (01 December), Bracco Research Center, (Ivrea, IT)

• **III anno** (2016):

- On site training: PharmaScan 7T (03/04 January 2016), Bracco Research Center (Ivrea, IT)
- Global Bracco Research and Development Day (08 March 2015) - Bracco Research Center (Ivrea, IT)
- IP Awareness Day (09 March 2016) - Bracco Research Center (Ivrea, IT)
- Seminar on Microfluids - prof. Abraham Lee (24 May 2016), Geneva Bracco Research Center, Geneva
- Corso Guida alla farmacovigilanza 2016 (25 may 2016)
- pNMR Satellite Event - Structure and dynamics of biomolecules by MAS NMR, (4 June 2016), Principina Terra (Grosseto, IT)
- Chianti Workshop - Magnetic Resonance for Cellular Biology, (5-10 June 2016) Principina Terra (Grosseto, IT) - *Poster*
- Giornata Scientifica Bioanalitica 2016, (4 July 2016), Accademia delle Scienze, Bologna (IT) - *Presentazione orale*
- GIDRM National Congress, (5-7 September 2016), Modena (IT)
- SIF National Congress - Societa' Italiana di Fisica, (26-30 September 2016), Padova (IT)
- Global Research and Development Scientific Meeting, (8 November 2016), Aosta (IT) - *Poster*

Attività didattiche

• **I anno** (2014):

- Corso: Laboratorio di Fisica Sanitaria; Titolare corso: prof.ssa Cristiana Peroni; (lezione pratica di MRI presso i laboratori del CEIP) - 27 ottobre 2014 - 4 h

- **II anno (2015):**
 - MRT School; Organizzatore: Dr.ssa Sonia Colombo Serra; 20 February 2015 - 4 h;
 - GIDRM - Scuola Nazionale di Risonanza Magnetica Nucleare - Universita' di Torino; Organizzatori: prof. Enzo Terreno, prof. Mauro Botta, prof. Michele Chierotti e prof.ssa Henriette Molinari; 2 h (Venerdi' 04.09.2015 - Titolo Lezione: Introduzione alla Risonanza Magnetica per Immagine (MRI));
 - EUROPEAN SCHOOL OF ANTENNAS (ESoA) - Diagnostic and Therapeutic applications of electromagnetism; Organizzatori: prof. Giuseppe Vecchi, prof Filippo Molinari (PolITO); 4 h
 - Corso: Laboratorio di Fisica Sanitaria; Titolare corso: prof.ssa Cristiana Peroni; (16-17 novembre) - 5 h;
- **III anno (2016):**
 - Corso: Laboratorio di Fisica Sanitaria; Titolare corso: prof.ssa Cristiana Peroni; (lezione pratica di MRI presso i laboratori del CEIP) - 15 gennaio 2016 - 4 h;
 - MRT School; Organizzatore: Dr.ssa Sonia Colombo Serra; 26 February 2016 - 4 h;

Elenco delle pubblicazioni

- **pubblicazioni:**
 - *Synthesis and Relaxometric Characterization of a New Mn(II)-EDTA-Deoxycholic Acid Conjugate Complex as a Potential MRI Blood Pool Agent* - Authors: S. Baroni, S. Colombo Serra, **A. Fringuello Mingo**, G. Lux, G. B. Giovenzana and L. Lattuada - (ChemistrySelect 2016; 1: 1-7) - DOI: 10.1002/slct.201600349;
 - *Macrocyclic paramagnetic agents for MRI: determinants of relaxivity and strategies for their improvement* - Authors: **A. Fringuello Mingo**, S. Colombo Serra, S. Baroni, C. Cabella, R. Napolitano, I. Hawala, I. M. Carnovale, L. Lattuada, F. Tedoldi and S. Aime - (Magnetic Resonance in Medicine 2016; Issue: page-page) - DOI: 10.1002/mrm.26519;
- **brevetti:**

- *EP Patent Application 15199220.3*, Filed on 10.December.2015,
Title: CONTRAST AGENTS;
- *EP Patent Application 16165016.3*, Filed on 13.April.2016,
Title: CONTRAST AGENTS;
- *EP Patent Application 16170953.0*, Filed on 24.May.2016,
Title: CONTRAST AGENTS;
- *EP Patent Application 16194814.6*, Filed on 20.October.2016,
Title: CONTRAST AGENTS;