

<https://doi.org/10.22643/JRMP.2021.7.2.133>

## Molecular imaging application of iron oxide nanoradiomaterial

Ran Ji Yoo<sup>1,2</sup>, Ji Yong Park<sup>3</sup>, Tae Hyeon Choi<sup>4</sup>, Jin Sil Kim<sup>3</sup>, Yun-Sang Lee<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

<sup>2</sup>Biomedical Research Institute, Seoul National University Hospital, Seoul, Republic of Korea

<sup>3</sup>Department of Nuclear Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Republic of Korea

<sup>4</sup>Department of Molecular Medicine and Biopharmaceutical Sciences, Graduate School of Convergence Science and Technology, Seoul National University, Seoul, Republic of Korea

### ABSTRACT

Various iron oxide nanoparticle-based radiomaterials (IO-NRM) can be used for multimodal imaging of magnetic resonance imaging and molecular imaging, can be easily sized, can be easily functionalized, and have biocompatibility, making them a very good platform for molecular imaging. Based on the previously revealed molecular imaging technology of iron oxide nanoparticles, this paper introduces the in vivo distribution and use in various diseases through iron oxide nanoparticles-based radiolabeled compounds for diagnosis and treatment of iron oxide nanoparticles-based molecular imaging platforms. We would like to look forward to its potential as a radiopharmaceutical.

**Key Word:** Iron Oxide Nanoradiomaterials (IO-NRM), Radioisotope labeling, molecular imaging, Multimodal imaging, Biodistribution.

### Molecular imaging of Nanotechnology

분자영상은 세포 및 분자 수준에서 생물학적 상호작용의 특성화 평가 및 정량적 측정에 기여하고(1, 2), 비침습적으로 생체 내 영상을 제공함으로써 임상에서는 불필요한 수술을 전임상에서는 동물의 희생을 감소시켜 생물학적, 의학적 연구 및 약물 비용을 절감할 수 있는 장점이 있다. 동일한 생체 내에서 투여물질 및 외부 자극에 대해 지속적으로 수행될 수 있기 때문에 통계적으로 더 적절한 결과를 제공하고, 질환 연구에서 조기 병변 검출을 돕고, 개별화된 치료 모니터링 및 용량 최적화에 도움이 된다(3). 분자 영상기법에는 광학영상으로 발광, 형광 영상이 있고, 표적 초음파기법, 자기 공명 영상(MRI), 자기 공명 분광법(MRS), 단일광자방출컴퓨터단층촬영 (SPECT)

및 양전자방출단층촬영(PET)이 포함된다(2). 이러한 영상기법 중 두 가지 이상을 결합한 다중영상시스템이 이미 상용화 되어 있고, 영상화를 위한 영상tracer들이 활발히 개발 중이다(4-6).

분자영상을 위한 tracer로 나노기술의 활용은 화학, 공학, 생물학, 의학 등의 학제간 연구분야에서 질병의 조기 발견, 정확한 진단, 맞춤형 치료에 큰 잠재력을 가지고 있다. 나노기술의 주요 응용 중 하나는 생물학으로, 나노물질은 많은 생물학적, 생물-물리학적 및 생물-의학적 장벽을 극복함으로써 약물 및 이미징 라벨의 효과적이고 표적화된 전달을 위한 나노플랫폼으로 설계될 수 있다(7-14). 나노물질은 고유한 자기 또는 광학적 특성으로 인해 다양한 이미징 방식에 적용할 수 있고 생체 내 순환 시간이 길어 표적 전달에 유리하므로 분자 영상을

Received: December 07, 2021 / Revised: December 23, 2021 / Accepted: December 28, 2021

Corresponding Author : Yun-Sang Lee, Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital, 101, Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea,  
Tel: +82-2-3668-8906, Fax: +82-745-7690, E-mail: wonza43@snu.ac.kr

Copyright©2021 The Korean Society of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes

위한 강력한 도구로 부상했다. 나노물질은 일반적으로 1 - 100 nm 범위의 크기를 갖는 입자로, 이러한 나노구조 재료는 다양한 이미징 방식 및 약물 전달 수단에서 조영제로 오랜 역사를 가지고 있다.

## Iron Oxide Nanoradiomaterial

대표적으로 산화철 나노물질(IONM)은 MRI의 조영제로 적용되고 있으며, 나노입자의 크기와 조성을 변화시켜 조영효과를 향상시켰다(15, 16). 본 리뷰에서 분자 이미징에서 특히 중요한 종류의 나노물질인 산화철 나노입자를 이용한 영상을 알아보려고 한다.

자기 공명 영상에서 IONM의 이용은 높은 대비 영상을 얻기 용이하고, 크기 조절이 쉬우며, 표면 기능화의 용이성, 생체 적합성 또는 자기 입자 이미징(17) 등이 가능하다는 장점이 있고 이러한 나노물질과 방사화학의 결합은 분자영상의 새로운 접근법 개발의 가장 좋은 예일 것이다. 나노 물질의 크기 의존적 특성과 핵 이미징 기술의 정교한 감도의 조합은 분자 이미징의 새로운 패러다임을 만든다. 본 리뷰에서는 산화철 나노입자를 활용한 다중복합적 영상, 동위원소가 표지된 산화철 나노입자의 생체 분포, 약동학 및 투여 용량의 개념과 같은 생물 의학 영상을 위한 tracer가 활용된 연구들을 소개하고자 한다.

분자영상을 위한 산화철 나노입자의 합성 방법(공침 전법, 열분해법, 마이크로파 합성법)과 산화철 나노입자의 방사성동위원소 표지 방법(나노입자표면 표지법, 나노입자 코어 도핑법)은 기존 Park의 논문에서 소개하였다(18). 이러한 합성방법으로 제작된 산화철 나노물질 기반 방사화합물(IO-NRM, Iron Oxide Nanoradiomaterial) 들은 다양한 기법으로 분자영상 획득에 활용되어 지고 있다.

## Application of IO-NRM

IONM은 방사성 핵종과 표적 부분이 통합될 수 있는 매우 흥미로운 플랫폼으로 다양한 분야에 적용이 가능

하다. 방사핵종과 결합된 산화철 나노화합물(IO-NRM)은 자기공명영상과 핵의학영상을 확인할 수 있는 하이브리드 특성 덕분에 PET/MRI 및 SPECT/MRI 영상(19, 20) 또는 MRI가 필요하지 않은 PET/CT에서도 직접 사용할 수 있다. 이러한 의미에서 IONM은 방사성 동위원소에 대한 새로운 종류의 "킬레이트 리간드"로 사용될 수 있다. 이 챕터에서는 IO-NRM을 이용한 분자영상으로 생체내 약물 동태평가의 가능성을 확인한 연구와 암과 심장질환의 진단 및 치료제로써의 활용 가능성에 대한 연구들에 대해 살펴보고자 한다.

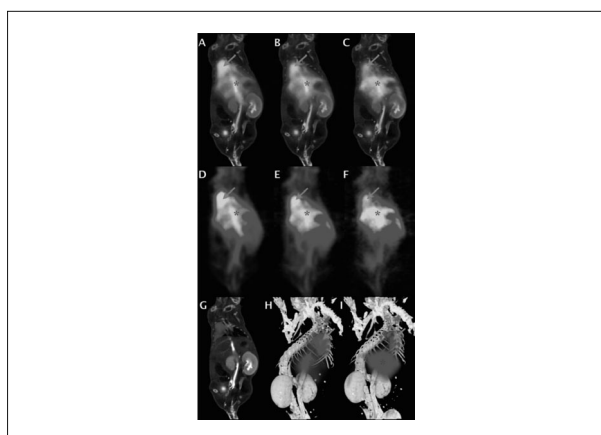
## Biodistribution

기존 연구들에서 생체 분포를 평가하기 위해 생체 적합성이 확인된 IO-NRM을 이용하여 전임상 모델에서 생체 내 영상을 획득하였다. Devaraj(21)는 Dextran으로 코팅하고  $^{18}\text{F}$ 로 표지한 산화철 나노 입자를 클릭 화학 반응을 통해 합성하여 생체 분포와 혈액 내 클리어언스를 확인하기 위해 마우스에 주입한 연구에서  $^{18}\text{F}$ -CLIO 입자는 초상자성 산화철 코어에 고정되고 클릭 화학을 통해 높은 수율로 표지되었고,  $^{18}\text{F}$ 로 나노 입자의 검출 임계치를 낮추고 빠르고 효율적인 나노 입자 라벨링 플랫폼으로 영상을 획득할 수 있었다(Figure 1).

생체 내 영상을 획득하였고 PET과 MR 영상에서 나노 Stelter(22)는  $^{68}\text{Ga}$ -DTPA-IONP를 이용하여 마우스 생체 내 영상을 획득하였고 PET과 MR 영상에서 나노 입자의 간과 비장에서의 축적을 확인하였다. 추가적인 연구로 Sharma(23)는 표지를 위한 방사성핵종을 변형하여  $^{11}\text{C}$ -IONP를 합성. 건강한 마우스에 주입하여 같은 나노 입자의 축적 경향을 비교하여 보고하였다.

Glaus(24)는 DOTA 킬레이트를 통해  $^{64}\text{Cu}$ 를 표지한 IONP-micelle을 제작하여 마우스에서의 PET과 MRI 생체 분포를 연구한 결과 143분의 순환 반감기와 나노 입자 주입 24시간 후 간과 비장의 축적을 확인하였다.

Sun(25)는 NOTA를 이용하여  $^{18}\text{F}$ 와 comb-like oleylamine polyacrylic acid (COBP) IONP의 방사성 표지화합물 제작하여 마우스에서 PET과 MR 영상을 얻어 간과 비장에



**Figure 1.** Organ biodistribution and blood clearance over time of IO-NRM.

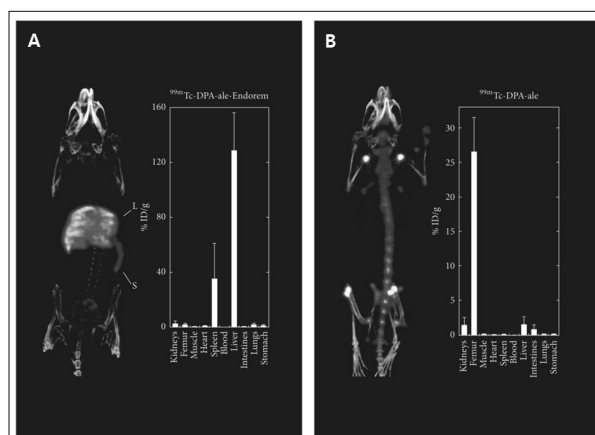
Dynamic PET/CT imaging of mouse injected with F-CLIO. Fused PET/CT coronal images at 2 h (A), 7 h (B), and 16 h (C) postinjection of  $^{18}\text{F}$ -CLIO. PET only coronal images at 2 h (D), 7 h (E), and 16 h (F) postinjection of  $^{18}\text{F}$ -CLIO. CT only coronal image (G). Threedimensional rendering of fused PET-CT images at 2 h (H) and 16 h (I) postinjection. Arrow (green) indicates blood pool region of interest (ROI) and asterisk indicates liver ROI (21).

나노입자가 섭취되고 뼈에는 축적이 없다는 것을 증명하였다. De Rosales (26)는 Endorem (간 MRI 조영제)에  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPA-alendronate (bisphosphonate SPECT 조영제)를 사용하여 IONP 코어에 직접 결합하는 방사성 표지 화합물을 개발한 후 생체 내 SPECT와 MR 영상에서 간과 비장의 축적을 관찰하였고, 이 복합체의 생체 분포가 뼈 조직에 축적되는  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPA-alendronate보다 Endorem 과 더 유사하다는 것을 검증하였다 (Figure 2).

Lee (27)는 lactobionic acid가 기능화된  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DTPA-IONP 를 이용하여 생체 내 asialoglycoprotein을 표적화하여 마우스 생체 내 SPECT 영상에서 간에 나노 입자의 축적을 확인하였다.

## Oncology

비침습적 영상으로 종양진단이 가능한 방사성동위원소가 표지된 방사화합물을 이용한 연구는 종양의 위치와 진행상황을 조기 진단할 수 있게 해주는 이점으로 종양생물학에서 그 중요성이 점점 커지고 있다(28). IO-NRM을 이용한 다중영상으로 종양의 진단 및 치료



**Figure 2.**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Bisphosphonate-Iron Oxide Nanoparticle Conjugates for Dual-Modality Biomedical Imaging.

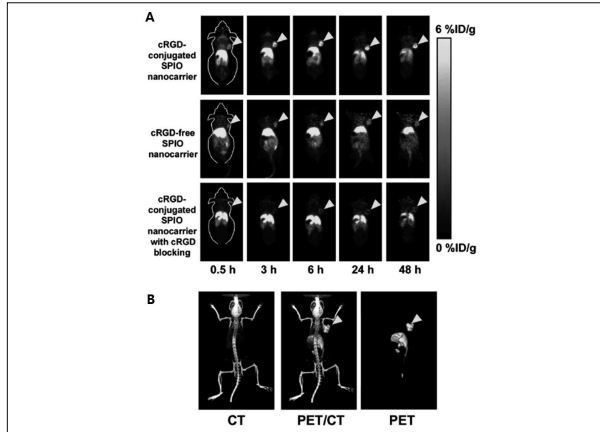
In vivo SPECT/CT maximum intensity projection (left) and biodistribution studies (right) of (A)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPA-alendronate-Endorem and (B)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DPA-alendronate (25).

물질로의 가능성을 확인한 연구들을 소개하고자 한다. Aryal (29)은 PET/MR 영상에 효과적인 다중모드 조영제의 개발을 위해 산화철과 PLGA를 사용하여 자성의 나노구조체인 조영제 ( $^{64}\text{Cu}$ -labeled PLGA-coated IONP)를 개발 유방암마우스 모델을 이용한 영상을 통해 체내 순환시간이 늘어남에 따라 종양에 장기간 축적되는 결과를 확인하였다.

Liu (30)는 산화철을 감싸고 있는 MoS<sub>2</sub> 나노시트의 표면에 PEG를 처리한 IO-NRM을 개발하여 다중 영상 획득이 가능하며 동시에 뛰어난 종양 축적기능을 가지고, 광열요법을 통해 유방암의 크기가 효과적으로 감소하는 것을 영상으로 확인하였다.

Lee (31)는 Integrin  $\alpha_v\beta_3$ 이 발현하는 종양을 PET과 MR을 사용해서 이중 방식으로 영상화 할 수 있는 프로브를 개발하기 위해 PASP로 코팅된 산화철에 Integrin  $\alpha_v\beta_3$ 을 추적하는 기능을 가진 RGD를 결합시키고, 교모세포종 세포주인 U87MG 종양을 이식한 마우스를 이용하여 높은 정확도로 암을 조기엔 진단할 수 있다는 것을 확인하였다. Yang (32)도 마찬가지로 Integrin  $\alpha_v\beta_3$  을 발현하는 종양을 PET과 MR로 영상화 할 수 있는 다중기능을 가진 프로브를 개발하기 위해 SPIO 나노입자의 표면에 Doxorubicin과 cRGD를 결합시키고, 교모세포종 세포주인

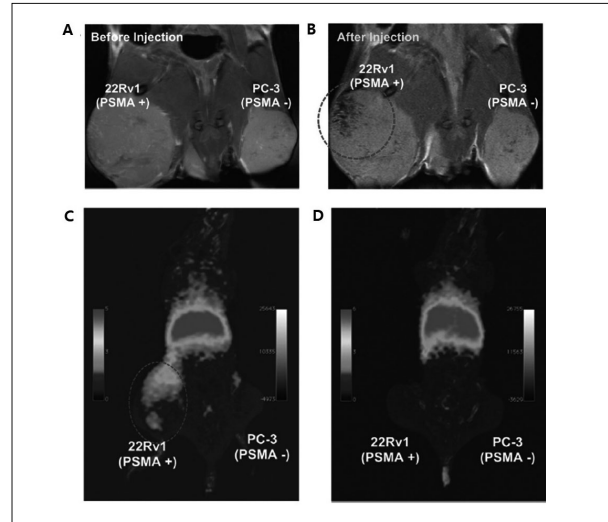
U87MG을 이식한 마우스에서 항암제 전달과 PET과 MR을 사용한 이중 방식을 통해 종양의 진단과 치료효과를 영상화하는데 성공하였다(Figure 3).



**Figure 3.** *In vivo* investigation of <sup>64</sup>Cu-labeled SPIO nanocarriers. (A) Serial coronal PET images of U87MG tumor-bearing mice at various time points post-injection of <sup>64</sup>Cu-labeled SPIO nanocarriers (cRGD-conjugated, cRGD-free, and cRGD-conjugated with a blocking dose of cRGD). (B) Representative PET/CT images of a U87MG tumor-bearing mouse at 6 h postinjection of <sup>64</sup>Cu-labeled cRGD-conjugated SPIO nanocarriers (31).

Deng (33)은 유방암세포를 이식한 마우스를 사용해서 USPIO에 cRGD를 처리한 나노입자가 생체내 순환 반감기가 길고, 종양에 축적이 잘 되며, SPECT 과 MR의 다중영상을 통해 효과적으로 유방암을 조기진단 할 수 있는 나노 입자라는 것을 입증했다. Pellico(34)는 마이크로파 구동 방법을 사용해서 Dextran으로 코팅된 산화철의 코어에 <sup>68</sup>Ga를 표지하고, 표면에는 신생혈관을 형성하고 있는 cell의 integrin을 추적할 수 있는 RGD를 처리해서 악성 흑색종 세포를 이식한 마우스를 이용하여 PET/MR 영상을 통해 신생혈관을 형성하는 부위를 효과적으로 추적할 수 있다는 것을 확인하였다. Kim(35)은 결장암세포를 표적 및 성장을 억제 시킬 수 있는 Oleanolic acid를 산화철의 표면에 결합시켜서 PET/MR 영상을 통해 결장암 병변 표적능이 높고, 종양 진단의 해상도를 높일 수 있는 나노입자 개발에 성공하였다. Moon(36)은 산화철에 PEG를 이용하여 전립선특이막항원 (PSMA)을 추적할 수 있는 리간드가 함유된 물질을 합성, PET과 MR를 사용한 다중영상으로 PSMA를 발현하는 종양을 특이적으로

영상화 할 수 있는 방사성의약품을 개발하였다(Figure 4).



**Figure 4.** Prostate cancer multimodal imaging of IO-NRM in mouse model.

Left tumor is PSMA positive (22Rv1) and right tumor is PSMA-negative (PC-3). In MRI image, (A) Before injection, control image; (B) after injection of DOTA-IO-GUL through the tail vein (1 h). Red circle demonstrates the selective uptake of DOTA-IO-GUL to the positive tumor. In PET imaging, (C) PSMA-selective uptake result in micro PET imaging. <sup>68</sup>Ga-DOTA-IO-GUL tail vein injection after 1 h imaging. (D) Blocking study result with co-injection of MIP-1072 (50 mg/kg) (35).

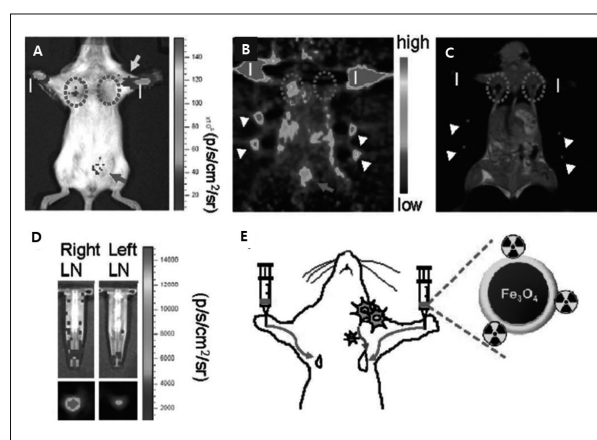
Weissleder (37)은 IO-NRM을 이용하여 비장암을 가진 18명의 환자를 대상으로 MR 영상을 확인한 결과, 18명 중에서 4명의 비장암을 진단해내어 산화철을 이용한 MR 영상으로 비장암을 영상화 할 수 있다는 가능성을 확인하였다. Reimer (38)는 초상자성 성질을 가진 산화철 (SPIO, Superparamagnetic iron oxide)을 이용하여 35명의 환자 (26명은 악성종양, 9명은 양성 간암)를 대상으로 MR 및 나선 CT 영상을 확인한 결과, 산화철을 주입한 후에 찍었을 때, 간암을 더 효과적으로 영상화 할 수 있다는 가능성을 입증하였다. 추가적인 연구로 Reimer (39)는 산화철에 간의 표면에 발현되는 Asialoglycoprotein (ASG) 수용체를 추적할 수 있는 Arabinogalactan (AG)를 코팅하여 간암 모델 (Rat)을 통해 질환부위를 MR로 영상화 할 수 있다는 것을 확인하였다. Dai (40)는 췌장암을 추적할 수 있는 amino-terminal fragment (ATF)를 결합시킨 산화철을 이용하여 광음향 및 형광을 이용한 이중방식을 통해

효과적으로 췌장암을 조기진단 할 수 있는 다중 프로브를 개발하였다. 다음으로는 종양의 진행 정도를 판단할 수 있는 종양 주변의 감시림프절을 영상으로 진단하는데 IO-NRM을 이용한 연구들을 소개하고자 한다.

Torres Martin de Rosales (41)은 PET/MRI 조영제로 SPIO 나노입자에 Bisphosphonate (BP) 기반 PET tracer를 표지한 물질을 사용하여 체내에 있는 림프절을 효과적으로 영상화할 수 있다는 것을 증명하였다. 또한, Madru (42)은 SPIO나노입자에 체렌코프 방사선을 방출할 수 있는 PET tracer를 표지한 화합물을 이용하여 감시림프절을 영상화 하였으며, 체렌코프 형광 이미지로도 확인할 수 있다는 것을 확인하였고, Evertsson (43)은 SPIO를 PET tracer에 표지한 화합물을 Rat에 주입하여 체내에 있는 감시림프절을 PET/MR로 영상화할 수 있을 뿐만 아니라 자기초음파 (MMUS) 방법으로도 영상화 하는데 성공하였다. Yang (44)은 양친매성 물질로 코팅한 산화철에 감시림프절의 위치를 추적할 수 있는 Mannose를 결합시킨 화합물을 이용하여 PET/MRI로 감시림프절을 효과적으로 영상화 하였다. Kim (45)은 물질내부에 근적외선 형광염료를 가지고 있는 실리카에 PET tracer를 표지하여 생체 내 감시림프절을 PET/MR로 영상화 할 수 있을 뿐만 아니라 근적외선 형광으로도 충분히 영상화 할 수 있다는 것을 증명했다. Choi (46)는 혈청 알부민으로 코팅한 산화철에 방사성동위원소를 표지한 물질을 이용하여 감시림프절을 PET/MR로 영상화하였다. Park (47)은 PET, MR, 형광을 사용해서 삼중 방식으로 영상화할 수 있는 프로브를 개발하기 위해 산화철 나노입자에 PEG와 체렌코프 방사선을 방출할 수 있는 PET tracer를 표지한 물질을 사용하여 감시림프절을 PET, MR, 형광의 삼중 방식으로 효과적으로 영상화할 수 있다는 것을 증명했다(Figure 5). Thorek (48)은 DFO 킬레이터를 통해  $^{89}\text{Zr}$ 을 Ferumoxytol에 표지한 후 PET과 MR 다중영상에서 체내에 있는 림프절을 효과적으로 영상화할 수 있다는 것을 전임상의 전립선암 모델을 통해서 확인하였다. Cui (49)는  $\text{Co}_x\text{Fe}_{8-x}\text{O}_4@/\text{NaYF}_4$  코어-셸 구조를 가지는 나노입자의 표면에 PEG를 결합시킨 물질이 마우스 염증 모델의 blood pool

에서 오래 유지되며, PET과 MR 다중영상으로 체내 림프절을 영상화할 수 있다는 것을 검증하였다.

Chakravarty (50)는 PEG로 코팅된 산화철 내부에 PET tracer인  $^{68}\text{Ge}$ 를 함입하여 정상 마우스 모델에서 PET과 MR을 획득하였고, Madru (51)는 Chakravarty 이 개발한 PEG화합물에 SPECT tracer인  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 를 표지한 방사화합물을 이용하여 Rat 모델에서 SPECT과 MR을 통해 체내 감시림프절을 영상으로 확인하였다.



**Figure 5. Triple-modality lymph node imaging of IO-NRM.**

(A) optical, (B) microPET, and (C) MRI of  $^{124}\text{I}$ -labeled SPIONs injected into the front paws of a mouse bearing a 4T1 tumor implanted on its shoulder. Tumor: yellow arrow; sentinel lymph node: red dotted circle; injection site: "I"; bladder: red arrow; fiduciary markers: white arrow head. (D) Ex vivo luminescence (top) and microPET (bottom) images of the dissected lymph nodes. (E) Schematic diagram of tumor metastasis model and injection route of radiolabeled nanoparticles (46).

## Cardiovascular diseases

심혈관질환은 전 세계적으로 주된 사망원인이며, 연간 1700만 명 이상의 사망자를 발생시킨다 (52). 이러한 심장질환의 진단 및 치료를 위해 가장 중요한 요소는 조기 진단이고, 분자 영상이 심장질환의 발병 초기를 확인할 수 있는 핵심 기법으로 주목받고 있다. IO-NRM을 이용하여 심장질환을 진단한 몇 가지 연구들을 소개하고자 한다. Nahrendorf (53)는 대동맥류에서 대식세포를 검출하기 위해  $^{18}\text{F}$  표지된 가교된 dextran을 코팅한 IONP를 이용하여 다기능 프로브를 개발하였고, 이 프로브는 Murine 모델의 생체내 영상에서 동맥류 혈관벽의 대식세포를 표적한 나노 입자 축적을 확인할 수 있었다.

Ueno (54)는 마우스 심장 동종이식에서 대식 세포의 침투를 정량하기 위해 dextran으로 코팅된  $^{64}\text{Cu}$  - IONP를 합성하여 영상화 하였다. 위 연구들에서 확인할 수 있다시피 Dextra-IO-NRM은 활성화된 대식세포를 표적한 동맥경화성 죽상판 파열 여부를 평가하기 위해 여러 연구에 사용되었다(55-57) (Figure 6). 이는 동맥경화성 죽상판 파열은 관상 동맥 질환의 급속한 진행과 연관되어 있기 때문에 심장질환의 진행 여부를 판단 하는데 중요한 요소로 작용한다.

## Conclusion

방사성 동위원소와 결합된 산화철 나노물질은 분자 이미징에 다양한 화합물로 활용되고 있다. 생체내 이미징 기술을 사용하여 환자들이 가진 다양한 병리학적 상태들을 영상화하고 진단하는 것에 대해 많은 정보들이 쏟아져 나오고 있는 요즘, 종양 및 심혈관 질환 치료를 위해서 다기능을 가진 산화철과 나노시스템을 이용한 복합 진단 및 치료 시스템이 발전되어지고 있다(58). 본 리뷰를 통해 다중영상 이미징에 대한 향상된 성능으로 맞춤형 약동학, 제어된 생체 분포, 진단과 치료의 조합을 위해 설계하는 것이 가능하다는 것을 확인하였다. 산화철 나노물질의 새로운 개발은 단순히 구성 요소를 추가하는 것보다 더 흥미로운 기능을 보여주는 나노방사성 물질을 생산하는 중점을 두어야 한다. 이렇게 개발된 방사성 동위원소가 표지된 산화철 나노물질은 기존의 분자영상학적 진단 및 치료기술을 넘어 시너지 효과를 통해 전임상 연구와 임상에서의 유망한 가능성을 보일 것으로 기대 된다.

## Acknowledgments

This work was supported by the National Research Foundation of Korea(NRF) grant funded by the Korea government (MSIT)(No. 2021R1C1C2004706 and 2021R1A2C3009427)

## References

1. Ralph Weissleder UM. Molecular Imaging. *Radiology* 2001;219:316-33.
2. Massoud TF, Gambhir SS. Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light. *Genes Dev* 2003;17:545-80.
3. Cai W, Rao J, Gambhir SS, Chen X. How molecular imaging is speeding up antiangiogenic drug development. *Mol Cancer Ther* 2006;5:2624-33.
4. Beyer T, Townsend DW, Brun T, Kinahan PE, Charron M, Roddy R, et al. A combined PET/CT scanner for clinical oncology. *J Nucl Med* 2000;41:1369-79.
5. Einat Even-Sapir HL, Genady Lievshitz, Avi Khaffif, Dan M. Fliss, Arnon Schwartz, Eyal Gur, Yehuda Skornick, Shlomo Schneebaum. Lymphoscintigraphy for Sentinel Node Mapping Using a Hybrid SPECT/CT System. *J Nucl Med* 2003;44:1413-20.
6. Ciprian Catana YW, Martin S. Judenhofer, Jinyi Qi, Bernd J. Pichler, Simon R. Cherry. Simultaneous Acquisition of Multislice PET and MR Images: Initial Results with a MR-Compatible PET Scanner. *J Nucl Med* 2006;47:1968-76.
7. Marcel Bruchez Jr. MM, Peter Gin, Shimon Weiss, A. Paul Alivisatos. Semiconductor Nanocrystals as Fluorescent Biological Labels. *SCIENCE* 1998;281:2013-6.
8. Warren C. W. Chan SN. Quantum Dot Bioconjugates for Ultrasensitive Nonisotopic Detection. *SCIENCE* 1998;281:2016-8.
9. Balasubramanian K, Burghard M. Chemically functionalized carbon nanotubes. *Small*. 2005;1:180-92.
10. Lacerda L, Bianco A, Prato M, Kostarelos K. Carbon nanotubes as nanomedicines: from toxicology to pharmacology. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:1460-70.
11. Hirsch LR, Gobin AM, Lowery AR, Tam F, Drezek RA, Halas NJ. Metal nanoshells. *Ann Biomed Eng* 2006;34:15-22.
12. Thorek DL, Chen AK, Czupryna J, Tsourkas A. Superparamagnetic iron oxide nanoparticle probes for molecular imaging. *Ann Biomed Eng* 2006;34:23-38.
13. Ferrari M. Cancer nanotechnology: opportunities and challenges. *Nat Rev Cancer* 2005;5:161-71.
14. Piotr Grodzinski MS, Linda K Molnar. Nanotechnology for cancer diagnostics : promises and challenges. *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:307-18.
15. Lee N, Hyeon T. Designed synthesis of uniformly sized iron oxide nanoparticles for efficient magnetic resonance imaging contrast agents. *Chem Soc Rev* 2012;41:2575-89.
16. Lee N, Yoo D, Ling D, Cho MH, Hyeon T, Cheon J. Iron Oxide Based

- Nanoparticles for Multimodal Imaging and Magnetoresponse Therapy. *Chem Rev* 2015;115:10637-89.
17. Yu EY, Bishop M, Zheng B, Ferguson RM, Khandhar AP, Kemp SJ, et al. Magnetic Particle Imaging: A Novel in Vivo Imaging Platform for Cancer Detection. *Nano Lett* 2017;17:1648-54.
  18. Ji Yong Park Y-SL, Jae Min Jeong. Preparation of iron oxide nanoparticle combined with radioisotope for molecular imaging. *Journal of Radiopharmaceuticals and Molecular Probes* 2018;4:36-42.
  19. Kiani A, Esquevin A, Lepareur N, Bourguet P, Le Jeune F, Gauvrit J. Main applications of hybrid PET-MRI contrast agents: a review. *Contrast Media Mol Imaging* 2016;11:92-8.
  20. Ai F, Ferreira CA, Chen F, Cai W. Engineering of radiolabeled iron oxide nanoparticles for dual-modality imaging. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 2016;8:619-30.
  21. Neal K, Devaraj EJK, Greg M, Thurber, Matthias Nahrendorf, Ralph Weissleder. <sup>18</sup>F labeled nanoparticles for in Vivo PET-CT imaging. *Bioconjugate Chem* 2009;20:397-401.
  22. Stelter L, Pinkernelle JG, Michel R, Schwartlander R, Raschzok N, Morgul MH, et al. Modification of aminosilanzed superparamagnetic nanoparticles: feasibility of multimodal detection using 3T MRI, small animal PET, and fluorescence imaging. *Mol Imaging Biol* 2010;12:25-34.
  23. Sharma R, Xu Y, Kim SW, Schueller MJ, Alexoff D, Smith SD, et al. Carbon-11 radiolabeling of iron-oxide nanoparticles for dual-modality PET/MR imaging. *Nanoscale* 2013;5:7476-83.
  24. Glaus C, Rossin R, Welch MJ, Bao G. In vivo evaluation of (64)Cu-labeled magnetic nanoparticles as a dual-modality PET/MR imaging agent. *Bioconjug Chem* 2010;21:715-22.
  25. Ziyang Sun KC, Fengyu Wu, Hongguang Liu, Xiaowei Ma, Xinhui Su, Yang Liu, Liming Xia, Zhen Cheng. Robust surface coating for a fast, facile fluorine-18 labeling of iron oxide nanoparticles for PET-MR dual-modality imaging. *Nanoscale* 2016;8:19644-53.
  26. Torres Martin de Rosales R, Tavare R, Glaria A, Varma G, Protti A, Blower PJ. <sup>99m</sup>Tc-bisphosphonate-iron oxide nanoparticle conjugates for dual-modality biomedical imaging. *Bioconjug Chem* 2011;22:455-65.
  27. Lee CM, Jeong HJ, Kim EM, Kim DW, Lim ST, Kim HT, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles as a dual imaging probe for targeting hepatocytes in vivo. *Magn Reson Med* 2009;62:1440-6.
  28. Gambhir SS. Molecular imaging of cancer with positron emission tomography. *Nat Rev Cancer* 2002;2:683-93.
  29. Aryal S, Key J, Stigliano C, Landis MD, Lee DY, Decuzzi P. Positron emitting magnetic nanoconstructs for PET/MR imaging. *Small* 2014;10:2688-96.
  30. Teng Liu SS, Chao Liang, Sida Shen, Liang Cheng, Chao Wang, Xuejiao Song, Shreya Goel, Todd E. Barnhart, Weibo Cai, Zhuang Liu. Iron oxide decorated MoS<sub>2</sub> nanosheets with double PEGylation for chelator-free radiolabeling and multimodal imaging guided photothermal therapy. *ACS Nano* 2015;27:950-60.
  31. Lee HY, Li Z, Chen K, Hsu AR, Xu C, Xie J, et al. PET/MRI dual-modality tumor imaging using arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated radiolabeled iron oxide nanoparticles. *J Nucl Med* 2008;49:1371-9.
  32. Yang X, Hong H, Grailer JJ, Rowland IJ, Javadi A, Hurley SA, et al. cRGD-functionalized, DOX-conjugated, and <sup>64</sup>Cu-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for targeted anticancer drug delivery and PET/MR imaging. *Biomaterials* 2011;32:4151-60.
  33. Deng S, Zhang W, Zhang B, Hong R, Chen Q, Dong J, et al. Radiolabeled cyclic arginine-glycine-aspartic (RGD)-conjugated iron oxide nanoparticles as single-photon emission computed tomography (SPECT) and magnetic resonance imaging (MRI) dual-modality agents for imaging of breast cancer. *Journal of Nanoparticle Research* 2015;17.
  34. Pellico J, Ruiz-Cabello J, Saiz-Alia M, Del Rosario G, Caja S, Montoya M, et al. Fast synthesis and bioconjugation of (68) Ga core-doped extremely small iron oxide nanoparticles for PET/MR imaging. *Contrast Media Mol Imaging* 2016;11:203-10.
  35. Kim SM, Chae MK, Yim MS, Jeong IH, Cho J, Lee C, et al. Hybrid PET/MR imaging of tumors using an oleanolic acid-conjugated nanoparticle. *Biomaterials* 2013;34:8114-21.
  36. Moon SH, Yang BY, Kim YJ, Hong MK, Lee YS, Lee DS, et al. Development of a complementary PET/MR dual-modal imaging probe for targeting prostate-specific membrane antigen (PSMA). *Nanomedicine* 2016;12:871-9.
  37. Ralph Weissleder PFH, David D. Stark. Sanjay Jack, Guillermo Elizondo, Sanjay Saini, Luis E. Todd, Jack Wittenberg, Joseph T. Ferrucci. Superparamagnetic iron oxide-Enhanced detection of focal splenic tumors with MR imaging. *Radiology.* 1988;169:399-403.
  38. Peter Reimer NJh, Martin Fiebich, Wolfgang Schima, Filip Deckers, Christian Marx, Nicolaus Holzknicht, Sanjay Saini,. Hepatic lesion detection and characterization\_ Value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology* 2000;217:152-8.
  39. Peter Reimer RW, Albert S. Lee, Jack Wittenberg, Thomas J. Brady. Receptor imaging\_Application to MR imaging of liver cancer. *Radiology* 1990;177:729-34.
  40. Dai X, Qian W, Yang H, Yang L, Jiang H. Targeted Molecular Imaging of Pancreatic Cancer with a Miniature Endoscope. *Appl Sci* (Basel) 2017;7.
  41. Torres Martin de Rosales R, Tavare R, Paul RL, Jauregui-Osoro M, Protti A, Glaria A, et al. Synthesis of <sup>64</sup>Cu(II)-bis(dithiocarbamatebisphosphonate) and its conjugation with superparamagnetic iron oxide

- nanoparticles: in vivo evaluation as dual-modality PET-MRI agent. *Angew Chem Int Ed Engl* 2011;50:5509-13.
42. Renata Madru TAT, Johan Axelsson, Christian Ingvar, Adnan Bibic, Freddy Ståhlberg, Knutsson, Sven-Erik Strand. <sup>68</sup>Ga-Labeled Superparamagnetic Iron Oxide Nanoparticles (SPIONs) for Multi-Modality PET-MR-Cherenkov Luminescence Imaging of Sentinel Lymph Nodes. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2014;4:60-9.
  43. Evertsson M, Kjellman P, Cinthio M, Andersson R, Tran TA, In't Zandt R, et al. Combined Magnetomotive ultrasound, PET/CT, and MR imaging of (68)Ga-labelled superparamagnetic iron oxide nanoparticles in rat sentinel lymph nodes in vivo. *Sci Rep* 2017;7:4824.
  44. Yang BY MS, Seelam SR, Jeon MJ, Lee YS, Lee DS, Chung JK, Kim YI, Jeong JM. . Development of a multimodal imaging probe by encapsulating iron oxide nanoparticles with functionalized amphiphiles for lymph node imaging. *Nanomedicine (Lond)* 2015;10:1899-910.
  45. Jun Sung Kim Y-HK, Jin Hyun Kim, Keon Wook Kang, Eunju Lee Tae, Hyewon Youn, Daehong Kim, Seok-Ki Kim, Jung-Taek Kwon, , Myung-Haing Cho Y-SL, Jae Min Jeong, June-Key Chung, Dong Soo Lee. Development and in vivo imaging of a PET-MRI nanoprobe with enhanced NIR fluorescence by dye encapsulation. *Nanomedicine* 2012;7:219-29.
  46. Choi JS, Park JC, Nah H, Woo S, Oh J, Kim KM, et al. A hybrid nanoparticle probe for dual-modality positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Angew Chem Int Ed Engl* 2008;47:6259-62.
  47. Park JC, Yu MK, An GI, Park SI, Oh J, Kim HJ, et al. Facile preparation of a hybrid nanoprobe for triple-modality optical/PET/MR imaging. *Small* 2010;6:2863-8.
  48. Thorek DL, Ulmert D, Diop NF, Lupu ME, Doran MG, Huang R, et al. Non-invasive mapping of deep-tissue lymph nodes in live animals using a multimodal PET/MRI nanoparticle. *Nat Commun* 2014;5:3097.
  49. Xianjin Cui DM, Noémi Kovács, Ildikó Horváth, Maite Jauregui-Osoro, Rafael T. M. de Rosales, Gregory E. D. Mullen, Wilson Wong, Yong Yan, Dirk Krüger, Andrei N. Khlobystov, Maria Gimenez-Lopez, Mariann Semjéni, Krisztián Szigeti, Dániel S Veres, Haizhou Lu, Ignacio Hernández, William P. Gillin, g Andrea Protti, Katalin Kis Petik, Mark A. Green, Philip J. Blower Synthesis, Characterization, and Application of Core-ShellCo<sub>0.16</sub>Fe<sub>2.84</sub>O<sub>4</sub>@NaYF<sub>4</sub>(Yb,Er) and Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>@NaYF<sub>4</sub>(Yb, Tm) Nanoparticle as Trimodal (MRI,PET-SPECT, and Optical) Imaging Agents. *Bioconjug Chem* 2016;17:319-28.
  50. Chakravarty R, Valdovinos HF, Chen F, Lewis CM, Ellison PA, Luo H, et al. Intrinsically germanium-69-labeled iron oxide nanoparticles: synthesis and in-vivo dual-modality PET/MR imaging. *Adv Mater* 2014;26:5119-23.
  51. Madru R, Kjellman P, Olsson F, Wingardh K, Ingvar C, Stahlberg F, et al. <sup>99m</sup>Tc-labeled superparamagnetic iron oxide nanoparticles for multimodality SPECT/MRI of sentinel lymph nodes. *J Nucl Med* 2012;53:459-63.
  52. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
  53. Nahrendorf M, Keliher E, Marinelli B, Leuschner F, Robbins CS, Gerszten RE, et al. Detection of macrophages in aortic aneurysms by nanoparticle positron emission tomography-computed tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011;31:750-7.
  54. Ueno T, Dutta P, Keliher E, Leuschner F, Majmudar M, Marinelli B, et al. Nanoparticle PET-CT detects rejection and immunomodulation in cardiac allografts. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:568-73.
  55. Jarrett BR, Correa C, Ma KL, Louie AY. In vivo mapping of vascular inflammation using multimodal imaging. *PLoS One* 2010;5:e13254.
  56. Tu C, Ng TS, Jacobs RE, Louie AY. Multimodality PET/MRI agents targeted to activated macrophages. *J Biol Inorg Chem* 2014;19:247-58.
  57. Nahrendorf M, Zhang H, Hembador S, Panizzi P, Sosnovik DE, Aikawa E, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation* 2008;117:379-87.
  58. Marciello M, Pellico J, Fernandez-Barahona I, Herranz F, Ruiz-Cabello J, Filice M. Recent advances in the preparation and application of multifunctional iron oxide and liposome-based nanosystems for multimodal diagnosis and therapy. *Interface Focus* 2016;6:20160055.