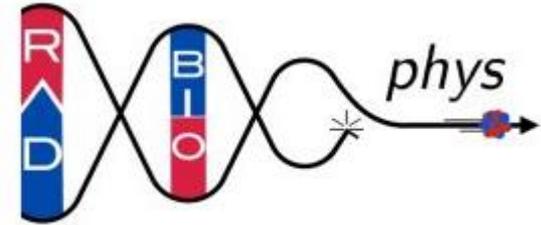




UNIVERSITÀ  
DI PAVIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA  
DIPARTIMENTO DI FISICA



## INCONTRO DI ORIENTAMENTO PER LA LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE FISICHE

**MERCOLEDI' 17 MAGGIO 2017, AULA 102**

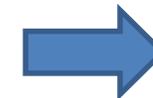
**Gruppo di Biofisica delle Radiazioni e Radiobiologia:** Prof. Andrea Ottolenghi, Gabriele Babini, Giorgio Baiocco, Sofia Barbieri, Jacopo Morini, Vere Smyth e Daniele Alloni (LENA)

*Dipartimento di Fisica UniPv, in collaborazione con altri Dipartimenti*

Emails: gabriele.babini@unipv.it  
andrea.ottolenghi@unipv.it  
giorgio.baiocco@unipv.it

**Website:** <http://radbiophys.unipv.eu/>

<http://fisica.unipv.it/ricerca/RicAppl/ITA/SaluteFisBiomed.htm>



Radiobiologia

# Attività di ricerca del gruppo

Track structure studies  
and neutron effects

(Progetti Europei, INFN)

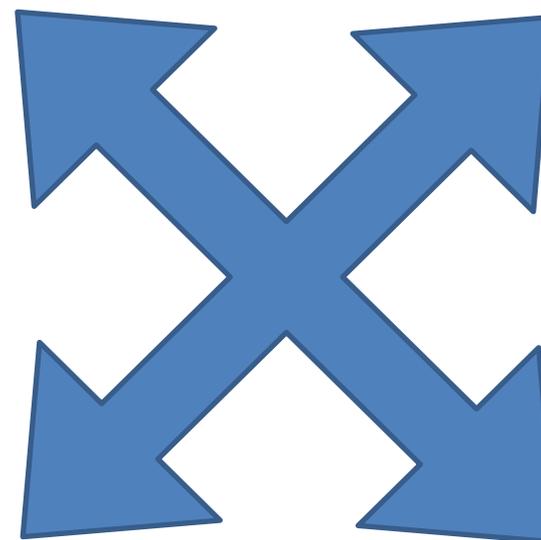
*Baiocco et al.*

Non-targeted effects  
e Systems Radiation

Biology

(Progetti Europei, INFN)

*Babini et al.*



Individual  
radiosensitivity  
and rare diseases

(Associazione Italiana Sindrome  
di Shwachman)

*Morini et al.*

Space Risks  
Assessment and  
Countermeasures

(Agenzia Spaziale Italiana  
“ASI” ed Europea “ESA”)

*Baiocco et al.*

Attività di ricerca a livello **sperimentale e teorico** sugli **effetti delle radiazioni ionizzanti sulle strutture biologiche** con applicazioni in **radioterapia, radiodiagnostica e radioprotezione** (in particolare per gli effetti di **basse dosi** e delle **radiazioni spaziali**).

Forte caratterizzazione interdisciplinare: **fisici**, biologi, medici, epidemiologi e ingegneri....

Cominciamo dagli aspetti teorici:

## **MODELLIZZAZIONE**

→ le interazioni della radiazione con la materia possono essere simulate, a livello **MACROSCOPICO** - codici di trasporto, PHITS, GEANT4, MCNP simulazioni di apparati sperimentali di grandi dimensioni, di apparecchiature cliniche, di ambienti spaziali...

...ma anche distribuzioni di dose a tessuti o organi per i piani di trattamento in radioterapia

## Es. AMBIENTE MACROSCOPICO, LO SPAZIO

### Obiettivo del progetto:

Studiare e realizzare un prototipo di un innovativo sistema di **protezione indossabile per astronauti**, per mitigare l'effetto dei **Solar Particle Events**: emissione solare nello spazio interplanetario, improvvisa e imprevedibile, di particelle energetiche (principalmente protoni, con  $E$  fino a  $\sim 100$  MeV)

→ legati ad effetti deterministici (a differenza dei Galactic Cosmic Rays **GCR**)

→ **RISCHIO** per gli astronauti, specie se l'evento accade durante **EVA** (Extra Vehicular Activity), e non c'è abbastanza tempo per raggiungere una zona di sicurezza all'interno dell'habitat (**SHELTER**)

→ per dosi di  $\sim 2$  Gy: danni al sistema ematopoietico, midollo osseo (produzione degli elementi corpuscolati del sangue)

## PROGETTO **PERSEO**



ESA - European Space Agency  
(studio preliminare)

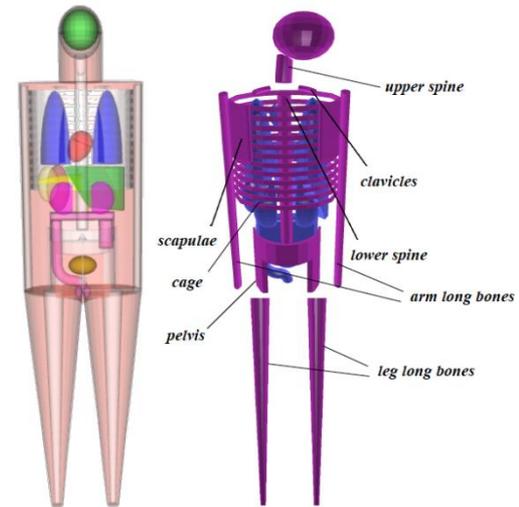


ASI- Agenzia Spaziale Italiana  
realizzazione del prototipo

## PROGETTO PERSEO

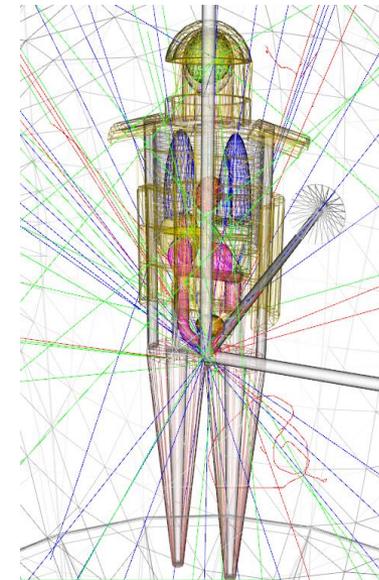
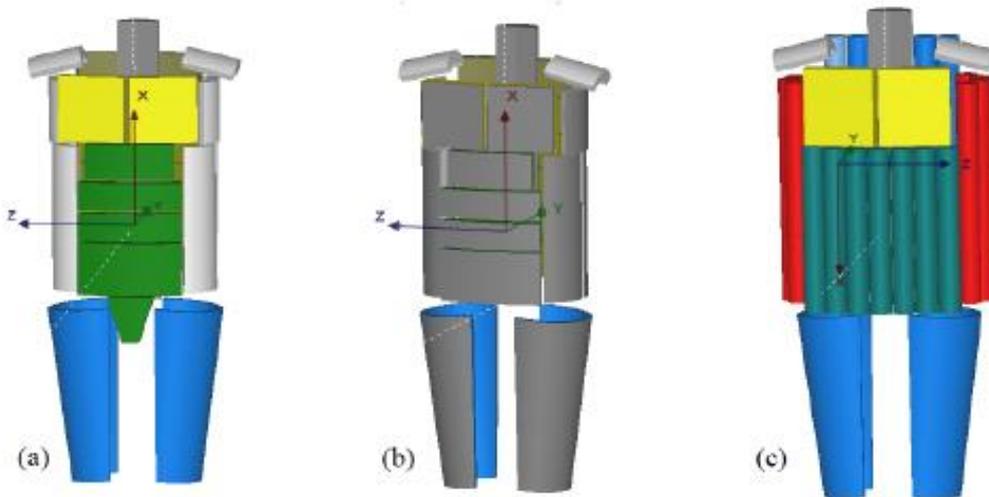
### Shielding da radiazione nello spazio :

- \* definizione dell'**ambiente di radiazione**
- \* calcolo della **riduzione di dose** a organi sensibili (ad es. midollo osseo), in funzione dello **spessore** e del **tipo di materiale** utilizzato per la schermatura, con simulazioni 3D utilizzando phantom antropomorfi
- \* Scelta di materiali già disponibili (ad es. acqua!) per ottimizzare

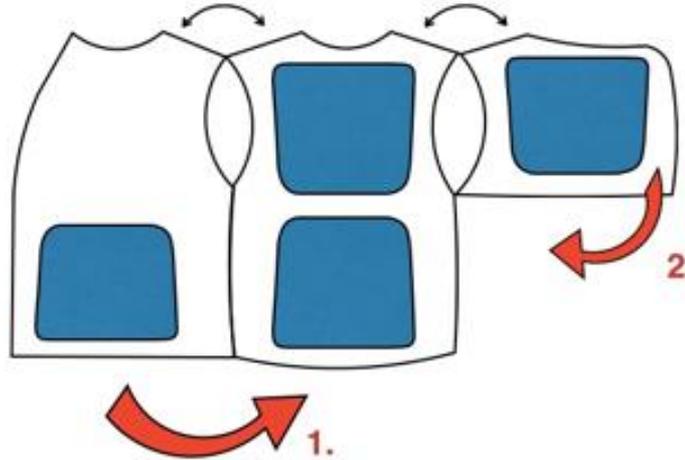


Phantom geometrico nudo

### Modelli di tuta con elementi riempibili di acqua



Phantom con un modello di tuta in ambiente di radiazione



*Modello semplificato per la realizzazione del prototipo con 4 contenitori d'acqua che verrà testato a bordo della Stazione Spaziale Internazionale dall'astronauta Paolo Nespoli*

## **PROGETTO PERSEO**

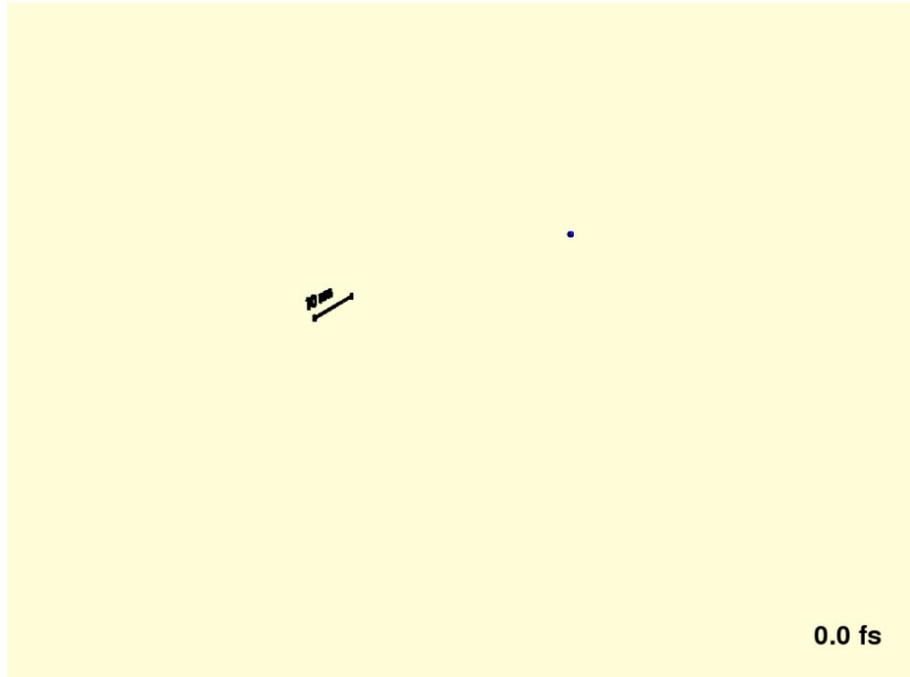


*Rappresentanza della collaborazione incontra a Roma Nespoli che indossa il prototipo*



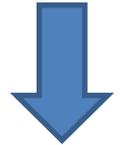
→ a livello **MICROSCOPICO** - codici di traccia, e.g. PARTRAC  
su scala cellulare ( $\mu\text{m}$ ) e su scala del DNA (nm)!  
la distribuzione spaziale del deposito di energia da parte  
della radiazione ne determina la TRACCIA

# Simulazioni di diversi tipi di radiazioni



10 MeV  
protons

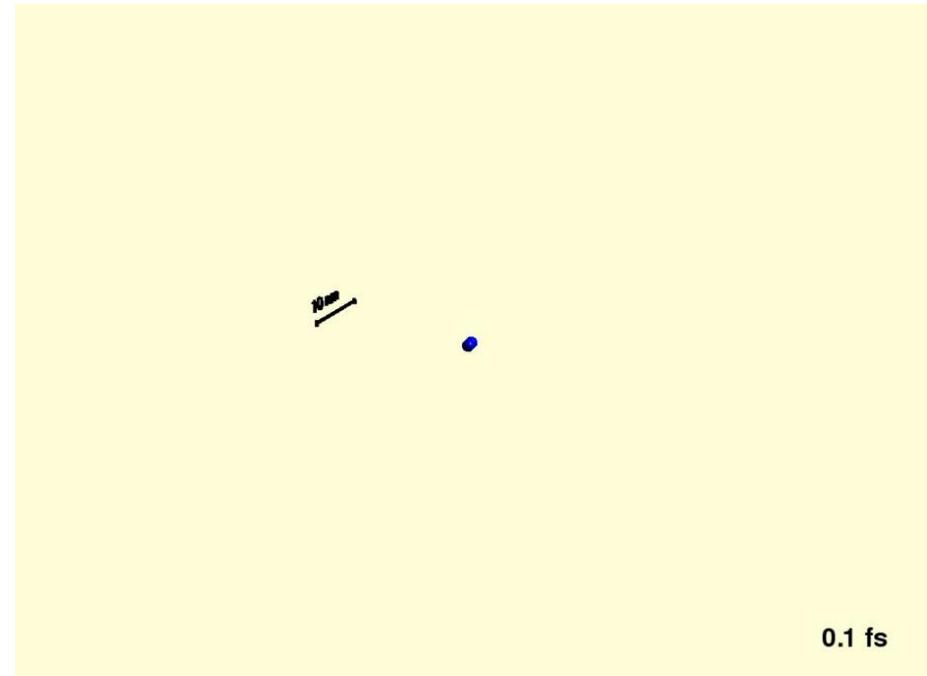
10 MeV  
He ions



**Codice MC  
PARTRAC**

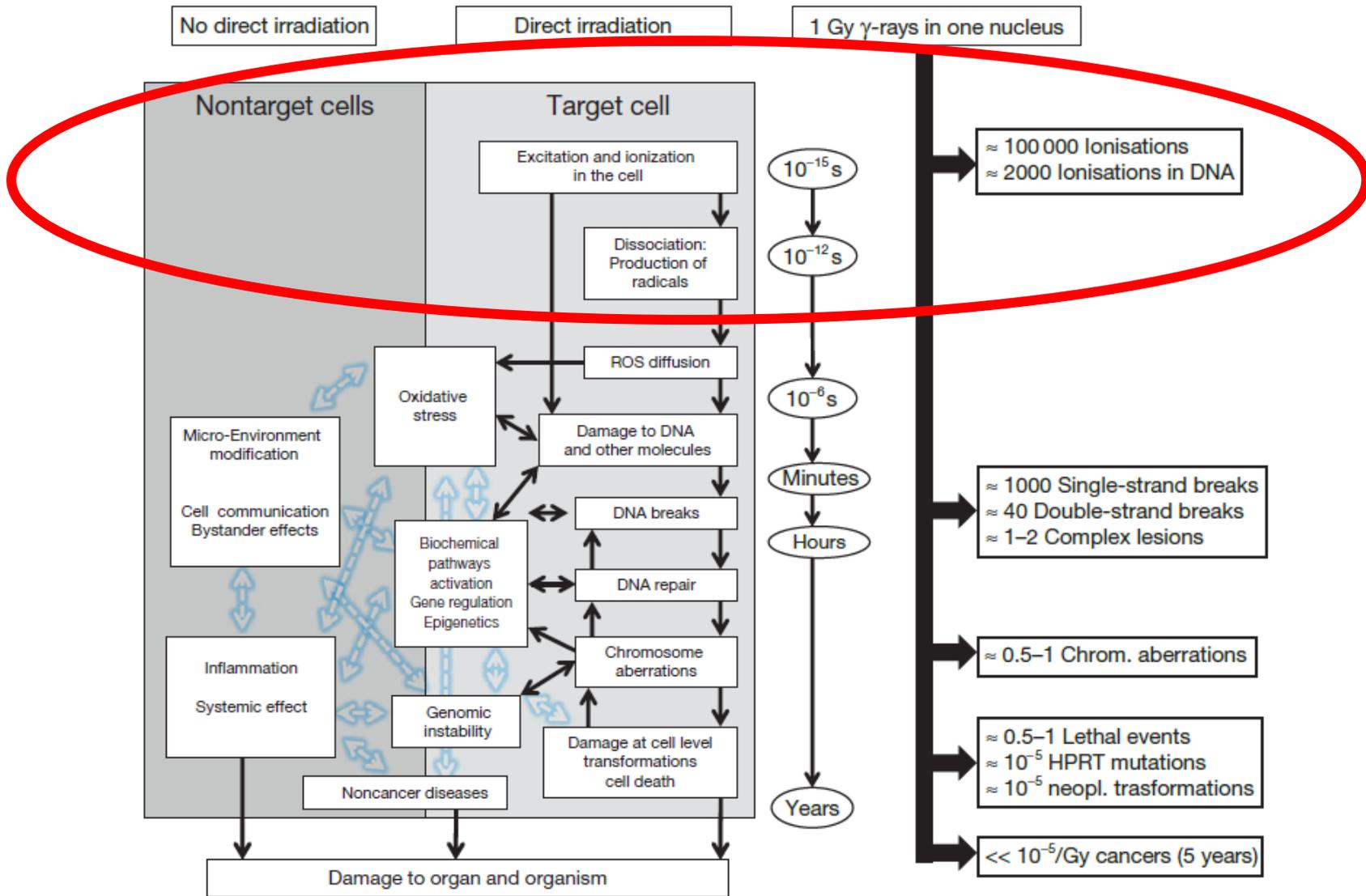
Grazie a W. Friedland (Helmholtz Zentrum,  
Munich)

W. Friedland et al, Sci Rep. 2017; 7:45161.



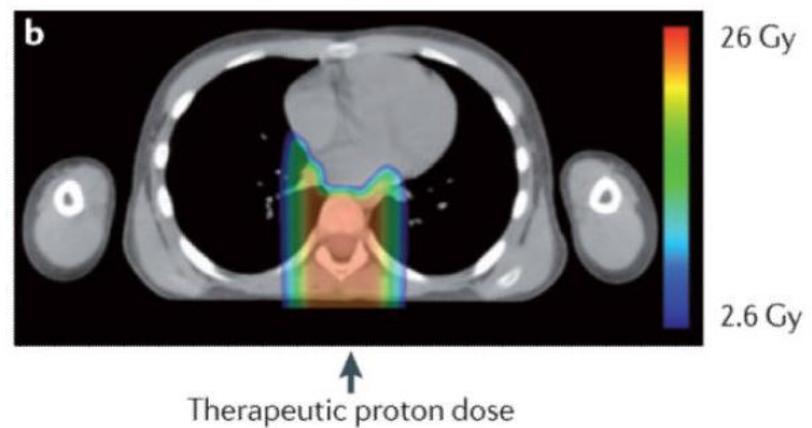
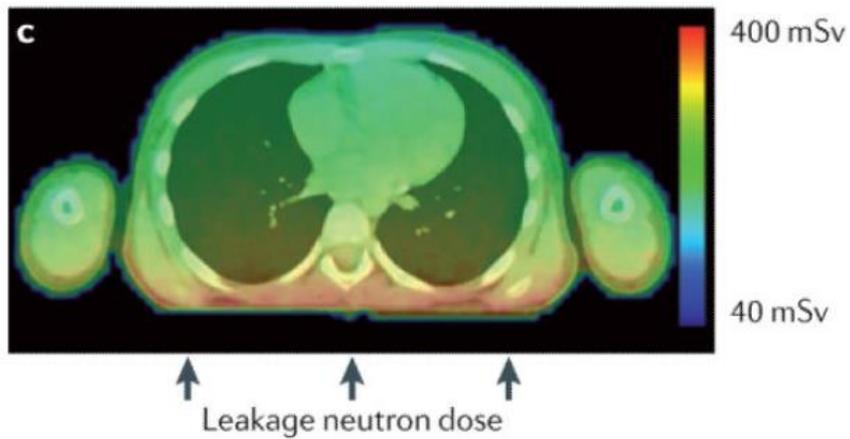
0.1 fs

Scala temporale dell'interazione radiazione-sistema biologico...



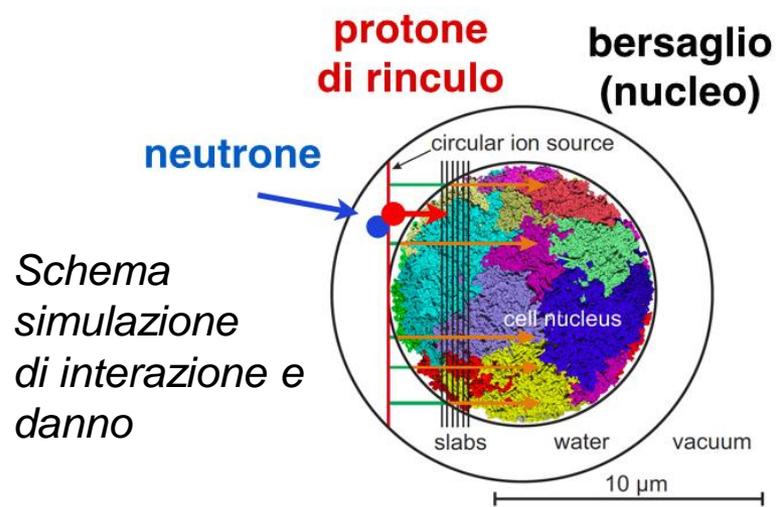
**Es. dal MACROSCOPICO al MICROSCOPICO**

Durante la terapia con particelle le interazioni nei tessuti generano **neutroni**, che possono portare a una **dose di radiazione ai tessuti sani**, lontani dal tumore da trattare.



# A Commissione EU ANDANTE

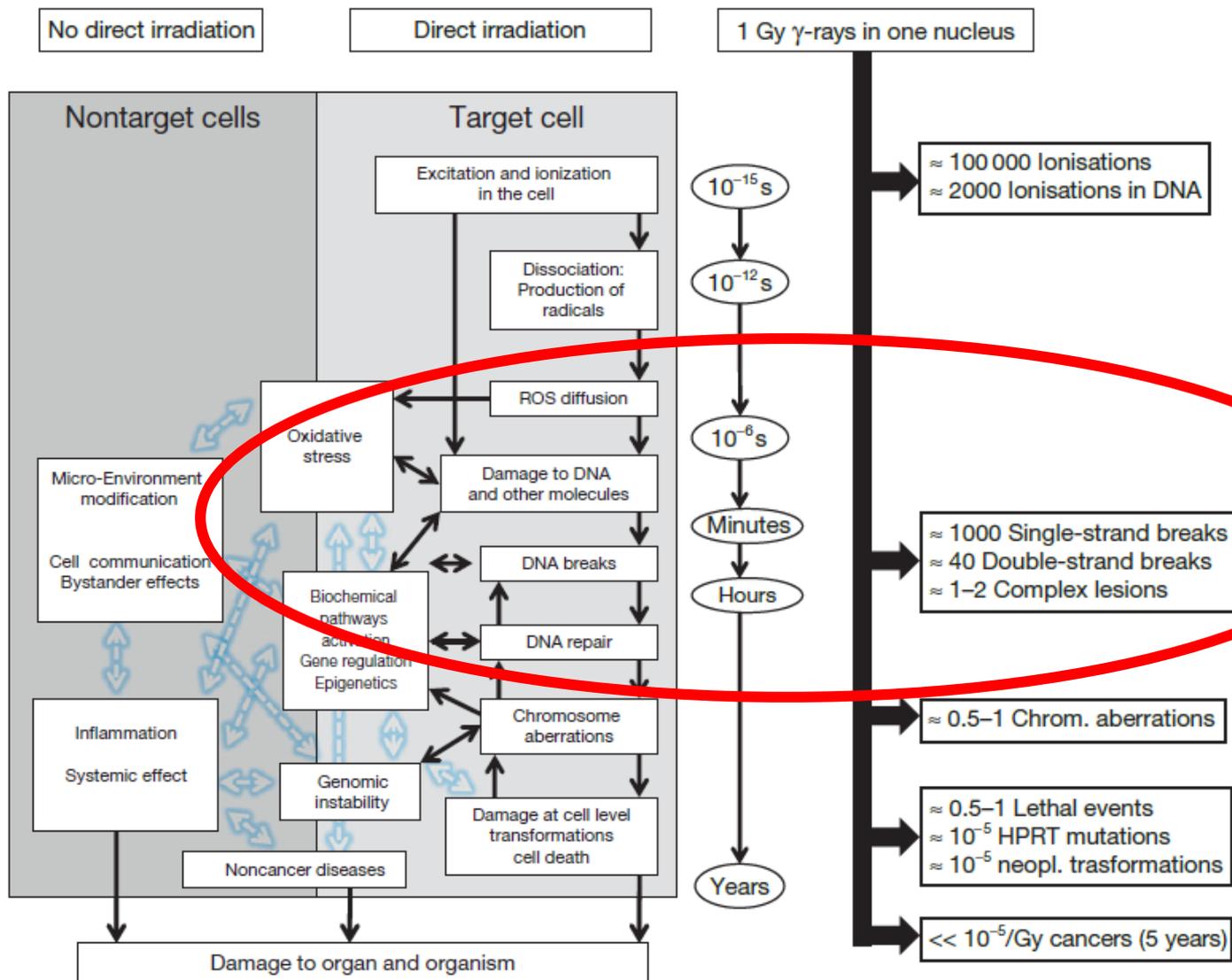
**Da dove vengono i neutroni?**  
**Come interagiscono nei tessuti?**



Setup di misura al PTB - Germania

W.D. Newhauser, M. Durante Nat. Rev. Canc. (2011)  
G. Baiocco et al, Sci Rep. 2016; 6:34033

Ma anche quando la **fisica** è “sotto controllo”, il sistema biologico è **un sistema complesso...**



# Studio della radiosensibilità individuale nel caso di pazienti affetti da malattie rare (e loro genitori)

## Perché?

I pazienti a volte sono sottoposti a molteplici esposizioni a radiazioni (es: PET, radiografie, TAC)

→ **danni al DNA,**

ma gli eventuali effetti a lungo termine vanno bilanciati con il beneficio di una cura più personalizzata...

In generale, **tutti i pazienti reagiscono allo stesso modo alle radiazioni?** Ci sono **sottopopolazioni** all'interno delle varie malattie?

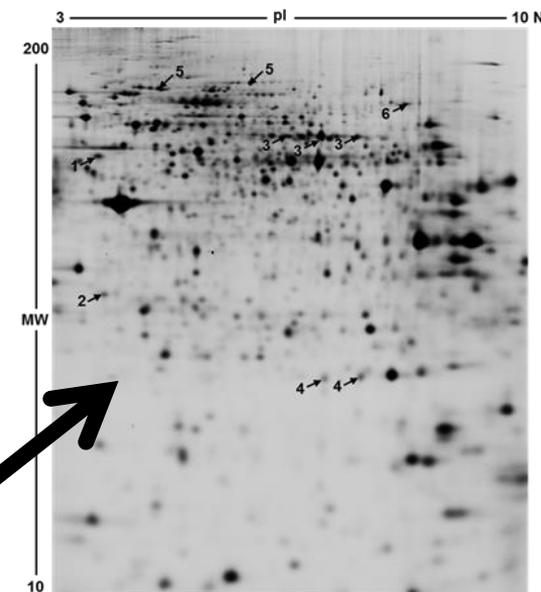
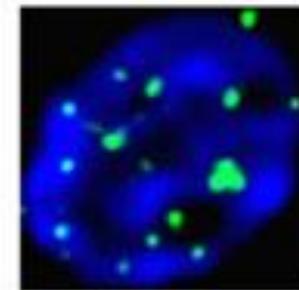
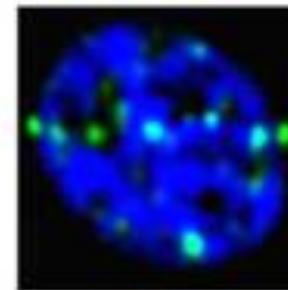
Nel caso di malattie ereditarie, **i genitori sono portatori sani della malattia...** i loro **meccanismi di riparo del danno** sono alterati/assenti?

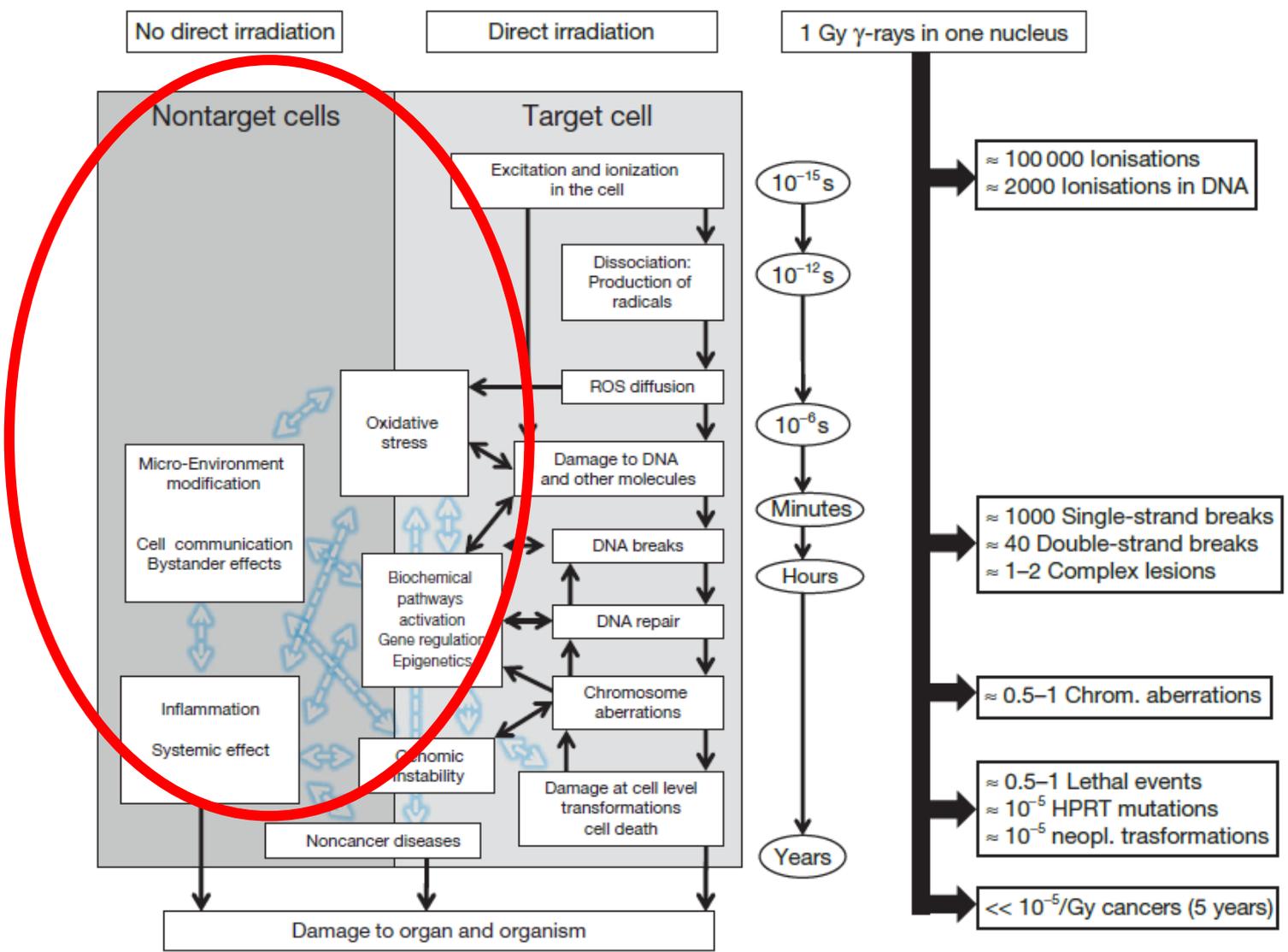
**Valutazione della perturbazione indotta dalla radiazione sulle proteine espresse**

**Danno radio-indotto al DNA**  
(rotture al doppio filamento)

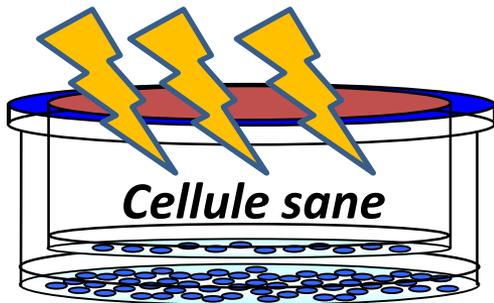
Alto LET ( $^{56}\text{Fe}$ )

Basso LET (Raggi X)



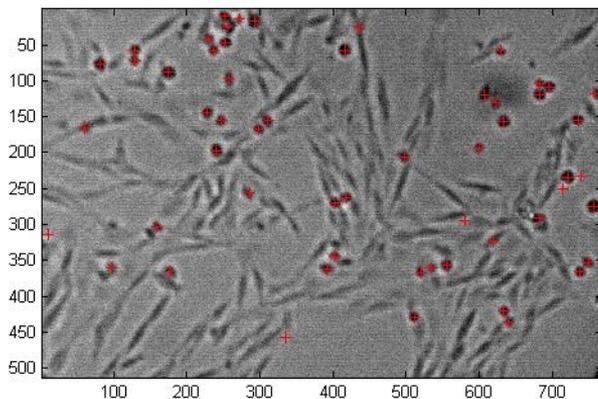


# Studio della comunicazione cellulare (e suoi effetti)

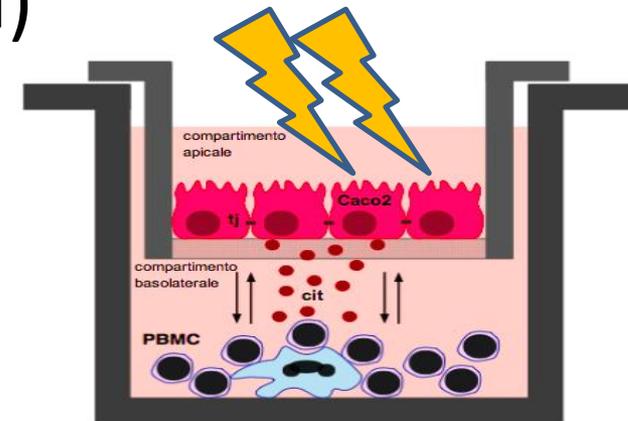


**Cellule trasformate**

Modello *in vitro* di comunicazione tra tessuti sani e cellule trasformate (pre-cancerose)



**Apoptosi indotta dalla comunicazione cellulare**

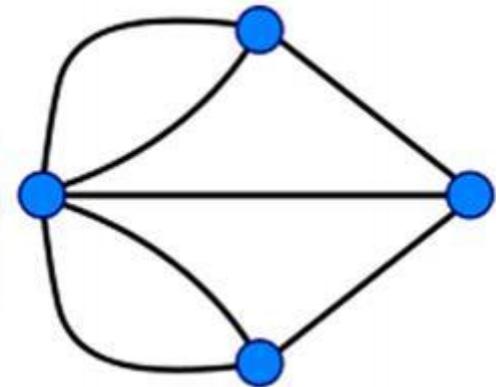
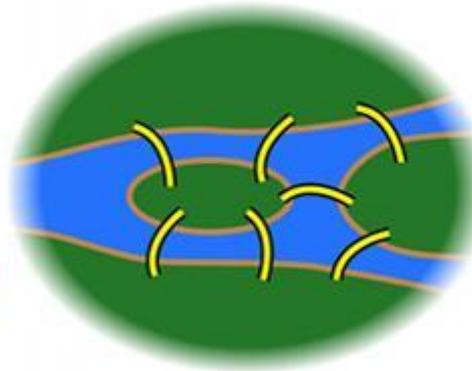
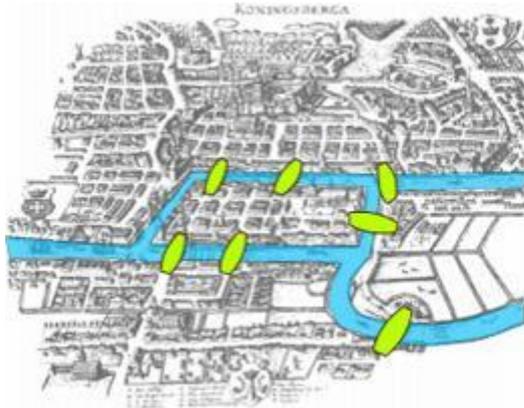


Modello *in vitro* di interfaccia sistema immunitario - intestino: comunicazione tra cellule del colon (linea cellulare) e linfociti (prelevati da donatori sani)

Studio integrato degli effetti delle radiazioni su:

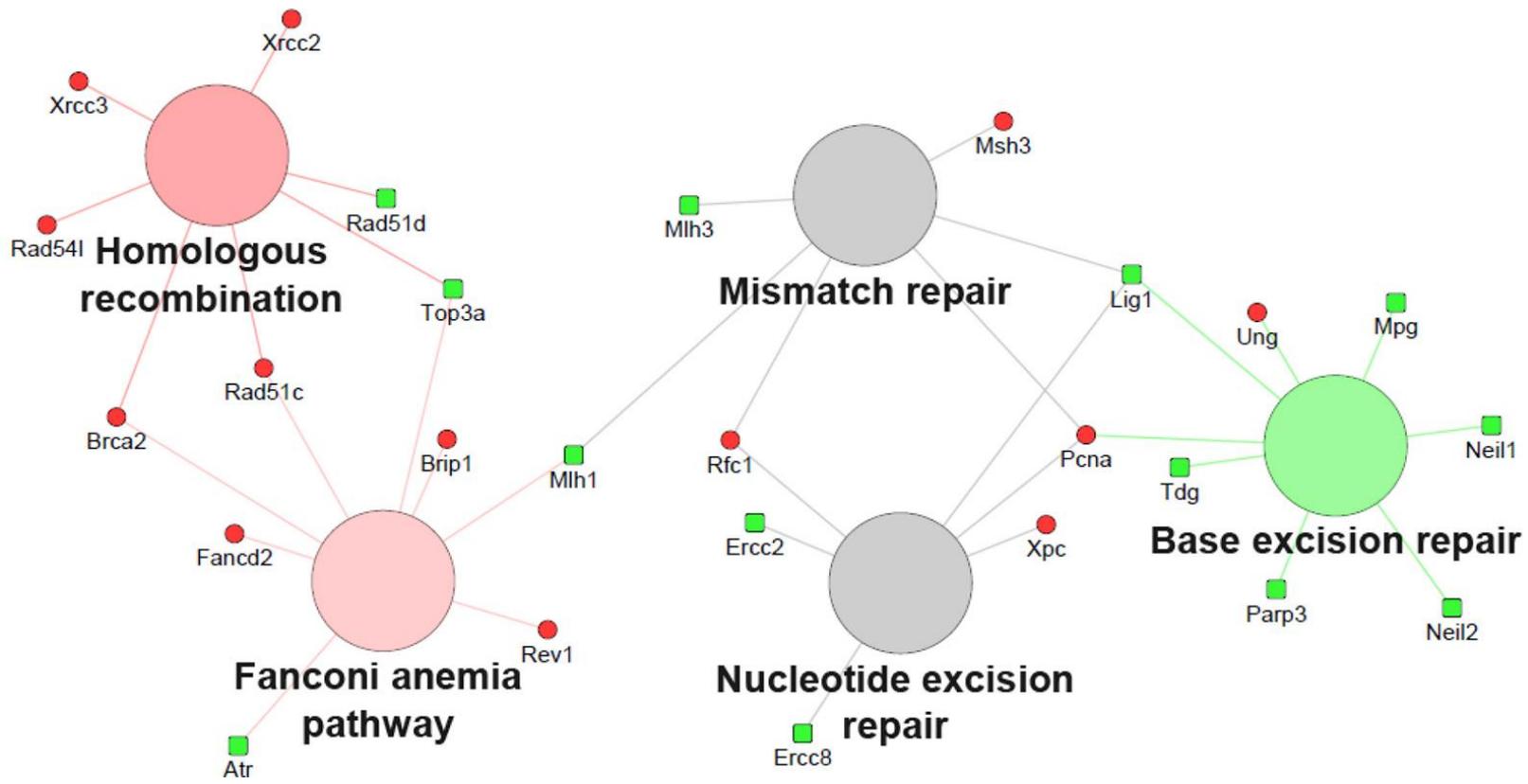
- Resistenza Transepiteliale
- concentrazioni di proteine/molecole
- Espressione di recettori e giunzioni cellulari

# Systems Radiation Biology: dalla teoria dei grafi all'analisi dei pathway cellulari (I)

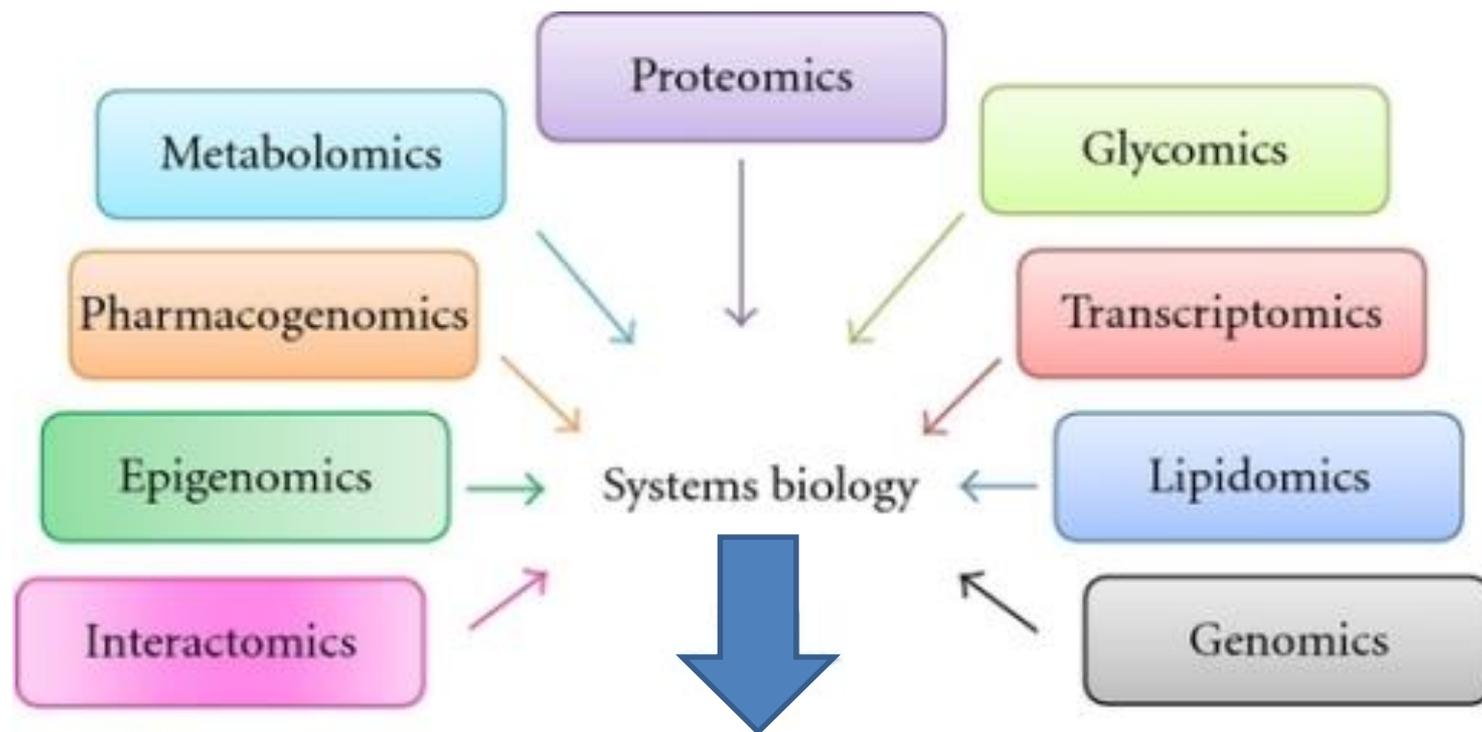


Problema dei 7 ponti di Königsberg risolto da Eulero  
(1735)

# Systems Radiation Biology: dalla teoria dei grafi all'analisi dei pathway cellulari(II)



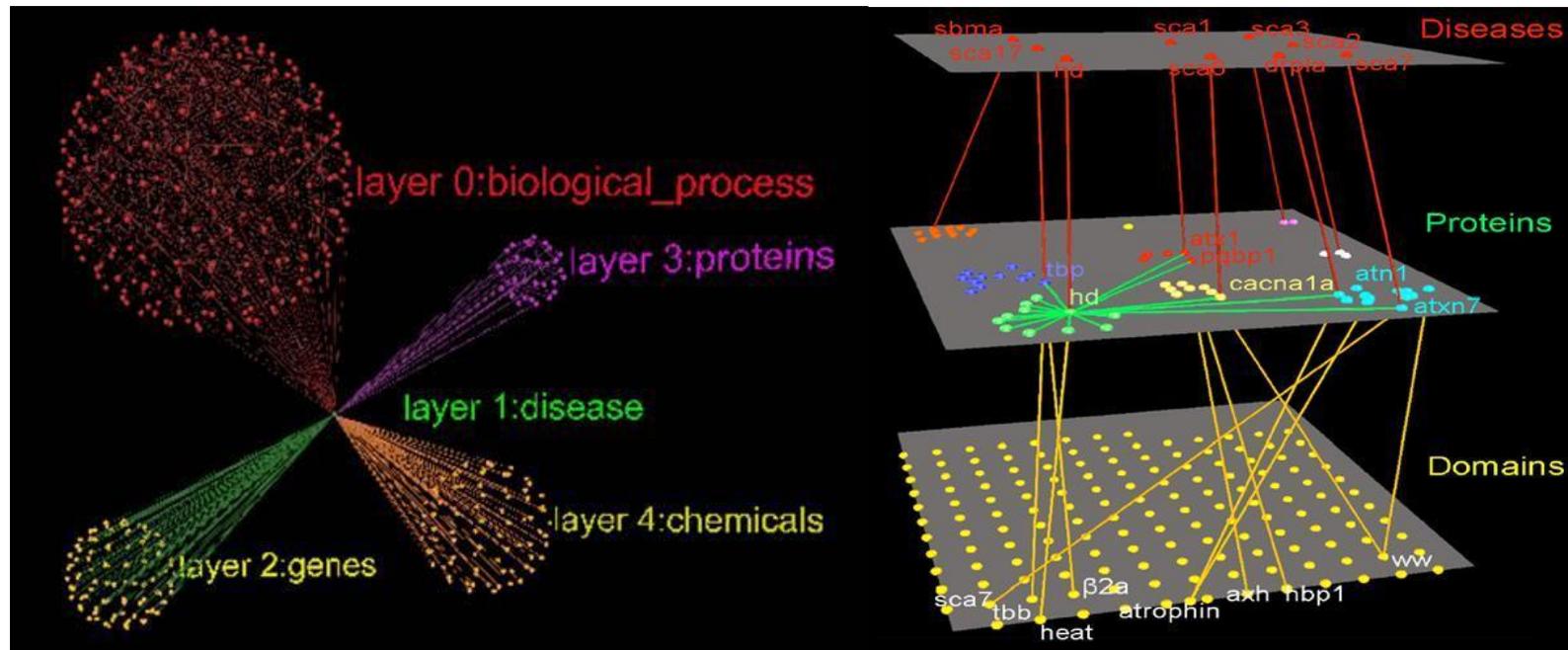
# Integrazione dei datasets raccolti (I)



Scoperta dei pathways maggiormente alterati dalla radiazione e individuazione di geni/proteine/altre molecole che siano caratteristiche di un'esposizione alla radiazione

# Integrazione dei datasets raccolti (II)

Il progetto europeo **SOPRANO** si pone l'obiettivo di studiare gli effetti di **basse dosi di raggi X in cellule endoteliali** (-> vasi sanguigni) attraverso un approccio "**Systems Radiation Biology**", con il fine ultimo di integrare i diversi livelli molecolari studiati (geni, mRNA, proteine, etc) in un'unica rappresentazione della cellula alterata dalla radiazione.



# Dottorandi presenti e passati

## Presenti:

**Sofia Barbieri (XXXI ciclo)** - 2° anno di dottorato in Fisica in collaborazione con Center for Radiological Research, Columbia University Medical Center, New York (USA).

## Discussione Tesi - Gennaio 2015

**Gabriele Babini (XXVII ciclo)**, “Systems radiation biology to unravel radiation-induced dysregulation of cellular pathways”  
- Dottorato in Fisica

**Jacopo Morini (XXVII ciclo)**, “Analysis of X-rays-induced cellular modifications: the model of Shwachman-Diamond syndrome”  
– Dottorato in Biologia

# Laureandi passati e presenti (dal 2014 ad oggi)

## Presenti:

**Gaia Della Vida** – triennale in Biotecnologia;

**Federico Trivella** – triennale in Biotecnologia;

## 2017

**Francesca Barbaro**, “Characterisation of low dose radiosensitivity in Shwachman-Diamond Syndrome patients using Raman spectroscopy” (tesi in collaborazione Erasmus con Dublin Institute of Technology, Dublin, Ireland) – magistrale in Fisica

## 2016

**Eniada Rrapay**, “Il Western Blotting per lo studio della sindrome di Shwachman-Diamond” – triennale in Biotecnologia

## 2015

**Sofia Barbieri**, “In vitro 3D chondrosarcoma models: a radioresistance study after X-ray and Carbon ion irradiation” (tesi in collaborazione Erasmus con il Laboratory of Research with Accelerated Ions “LARIA”, Caen, France) – magistrale in Fisica

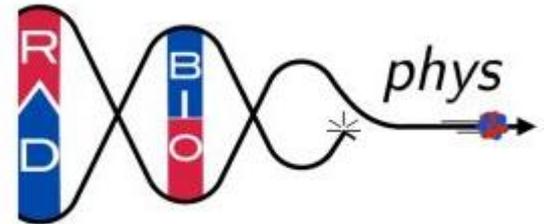
**Agnese Solari**, “Effetti delle radiazioni ionizzanti su co-culture di cellule intestinali Caco-2 e linfociti umani come modello in vitro di barriera intestinale” – magistrale in Biologia;

**Mehdi El Ais**, “Tumori Secondari in radioterapia con fotoni e particelle cariche” – triennale in Fisica;

## 2014

**Mattia Siragusa**, “FRAP and super resolution microscopy to investigate GFP-Rev7 mobility after low LET radiation-induced DNA damage” (tesi svolta in collaborazione Erasmus presso Erasmus MC, Rotterdam, Danimarca) – magistrale in Fisica;

# **Gruppo di Biofisica delle Radiazioni e Radiobiologia:**



*Prof. Andrea Ottolenghi, Gabriele Babini, Giorgio Baiocco, Sofia Barbieri, Jacopo Morini, Vere Smyth e Daniele Alloni (LENA)*

## **Per ulteriori informazioni:**

Email: andrea.ottolenghi@unipv.it  
giorgio.baiocco@unipv.it  
gabriele.babini@unipv.it  
jacopo.morini@unipv.it

**Website:**  
<http://radbiophys.unipv.eu/>