



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA
DIPARTIMENTO DI FISICA

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

MARTEDI' 19 MAGGIO 2015, AULA 102

Attività di ricerca in Fisica Biosanitaria:

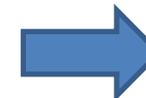
15.20-15.35 Biofisica delle Radiazioni e Radiobiologia (G. Baiocco, G. Babini)

Gruppo di Biofisica delle Radiazioni e Radiobiologia: *Andrea Ottolenghi, Gabriele Babini, Giorgio Baiocco, Jacopo Morini, Otilia Nuta, Vere Smyth, Klaus Trott, Marco Vuolo, Daniele Alloni (LENA)*

Dipartimento di Fisica UniPv, in collaborazione con altri Dipartimenti, & INFN Pavia

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

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



Radiobiologia

Progetti in corso

Commissione Europea (VII framework - EURATOM)

1. **2010-2015 European Network of Excellence DoReMi - Low Dose Research towards Multidisciplinary Integration In DoReMi** UniPv DF is also responsible of the Work package on Training and Education. and of the subproject INITIUM -Track structures and initial events: an integrated approach to assess the issue of radiation quality dependence
3. **2011-2015 European Consortium EpiRadBio** - Combining epidemiology and radiobiology to assess cancer risks in the breast, lung, thyroid and digestive tract after exposures to ionizing radiation with total doses in the order of 100 mSv or below.
4. **2012-2015 European Consortium ANDANTE** - Multidisciplinary evaluation of the cancer risk from neutrons relative to photons using stem cells and the induction of second malignant neoplasms following paediatric radiation therapy (European coordinator: A. Ottolenghi)
5. **2013-2017 European Consortium OPERRA (SOPRANO)** - Open Project for the European Radiation Research Area
6. **2013-2016 European Consortium EUTEMPE-RX** - European Training and Education for Medical Physics Experts in Radiology

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN)

- **2012-2014 esperimento RADIOSTEM** Radiobiological response mechanisms to photons and charged particles, of stem cells derived from tumours and healthy tissues
- **2014 esperimento MERIDIAN** (Measuring the Effects of Radiation on Immunity and Differentiation)

Associazione Italiana Sindrome di Shwachman-Diamond (AISS)

“Sensibilità allo stress radioindotto in cellule di pazienti affetti da **Sindrome di Shwachman-Diamond (SDS)**”
(coordinators: C. Danesino, J. Morini)

European Space Agency (ESA)

2014-2015 ARIADNE Call for Ideas – PERSEO: Personal Radiation Shielding for Interplanetary missions

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

a livello **MICROSCOPICO** - codici di traccia, e.g. PARTRAC su scala cellulare (μm) e su scala del DNA (nm)! la distribuzione spaziale del deposito di energia da parte della radiazione ne determina la **TRACCIA**

Obiettivo del progetto:

studio 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 ~ 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 ~ 2 Gy:
danni al sistema ematopoietico, midollo osseo
(produzione degli elementi corpuscolati del sangue)

PROGETTO PERSEO



in collaborazione con

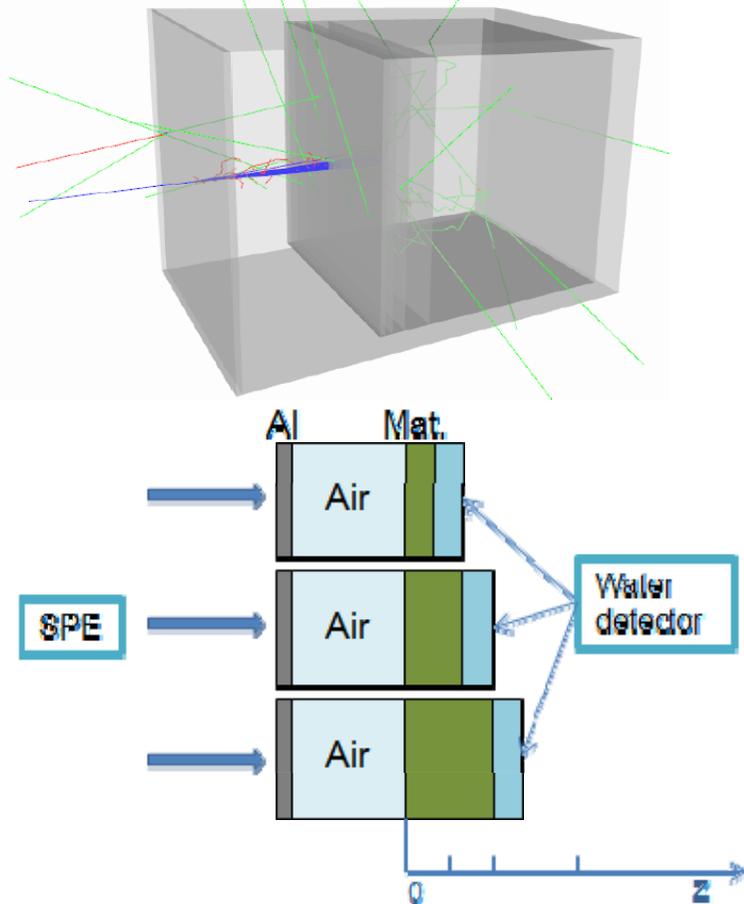


finanziato dall'
ESA - European Space Agency

shielding:

- * *definizione dell'ambiente di radiazione*
- * *calcolo della riduzione di dose in funzione dello spessore e del tipo di materiale utilizzato per la schermatura*

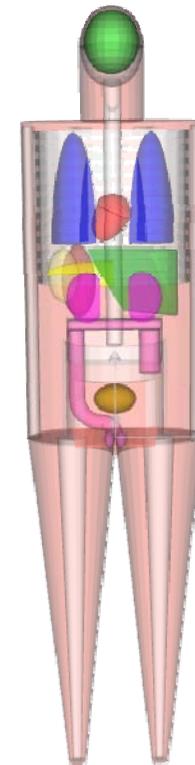
dalle geometrie più semplici...



PROGETTO PERSEO



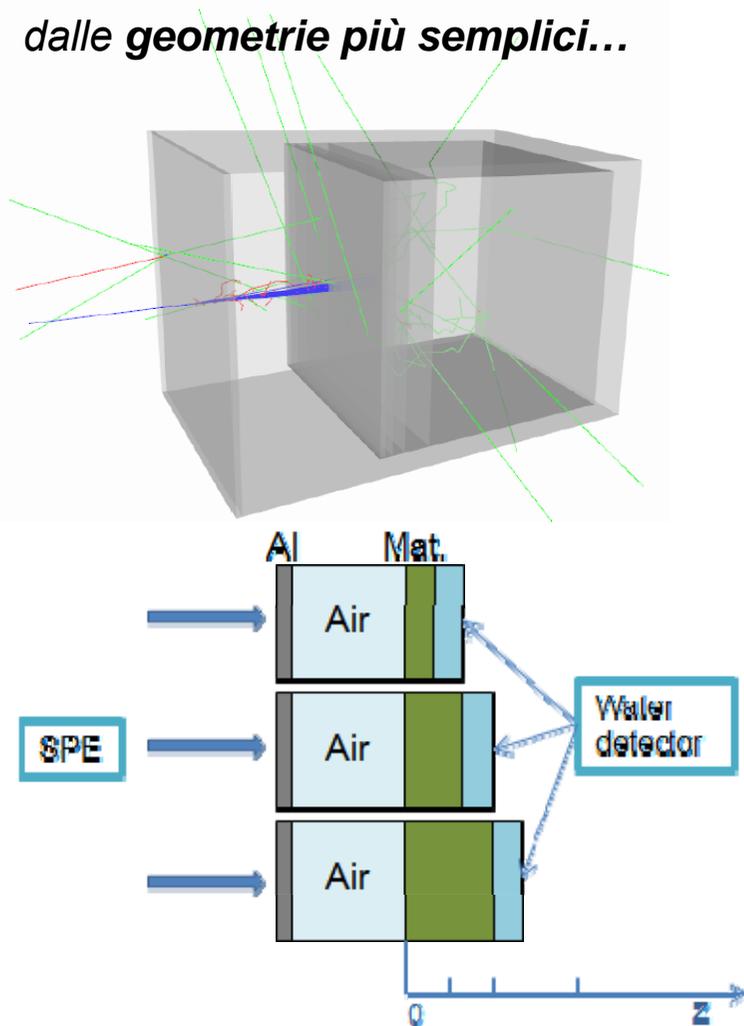
...all'utilizzo di modelli (phantom) con distribuzione interna di organi e composizione elementare realistica, su cui disegnare un sistema di schermatura selettiva (RADIOSENSIBILITÀ)



shielding:

- * *definizione dell'ambiente di radiazione*
- * *calcolo della riduzione di dose in funzione dello spessore e del tipo di materiale utilizzato per la schermatura*

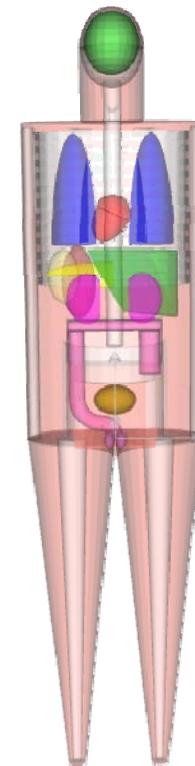
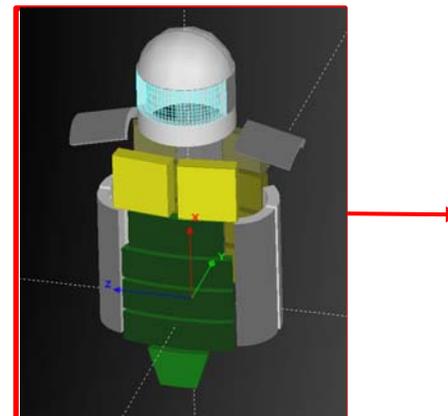
dalle geometrie più semplici...



PROGETTO PERSEO



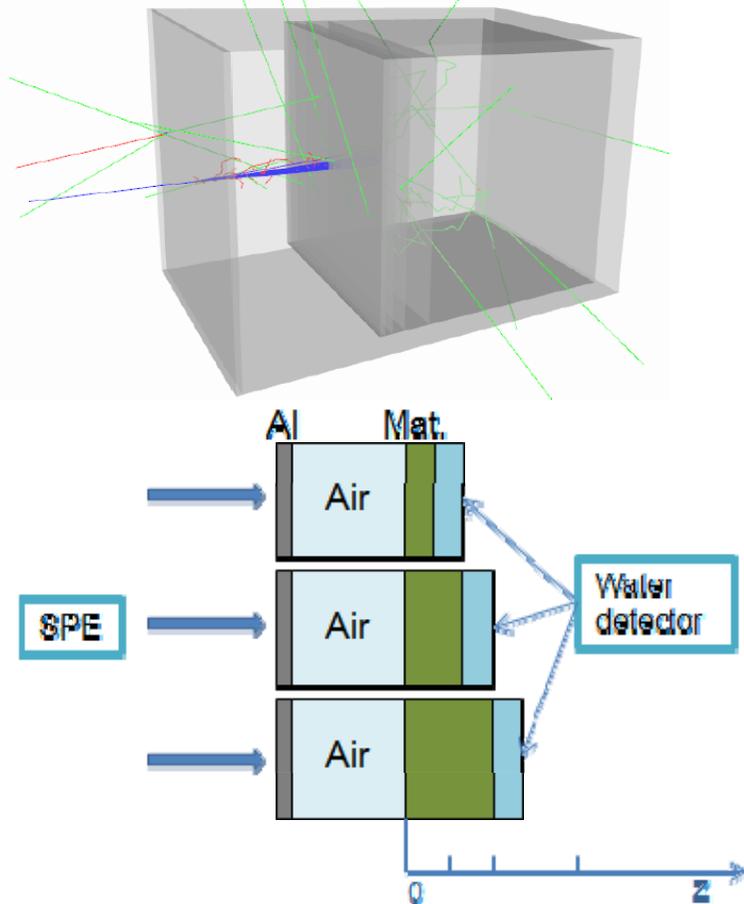
...all'utilizzo di modelli (phantom) con distribuzione interna di organi e composizione elementare realistica, su cui disegnare un sistema di schermatura selettiva (RADIOSENSIBILITÀ)



shielding:

- * *definizione dell'ambiente di radiazione*
- * *calcolo della riduzione di dose in funzione dello spessore e del tipo di materiale utilizzato per la schermatura*

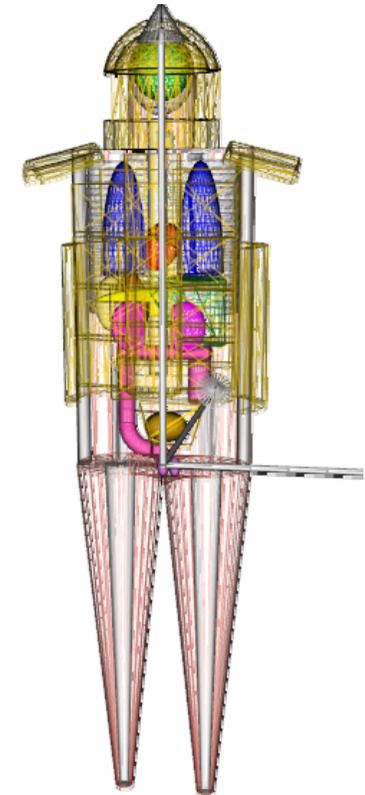
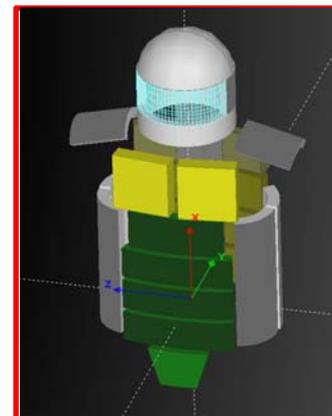
dalle geometrie più semplici...



PROGETTO PERSEO



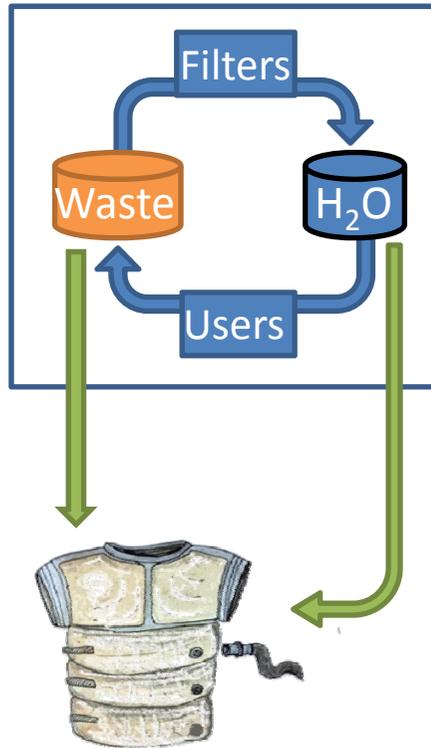
...all'utilizzo di modelli (phantom) con distribuzione interna di organi e composizione elementare realistica, su cui disegnare un sistema di schermatura selettiva (RADIOSENSIBILITÀ)



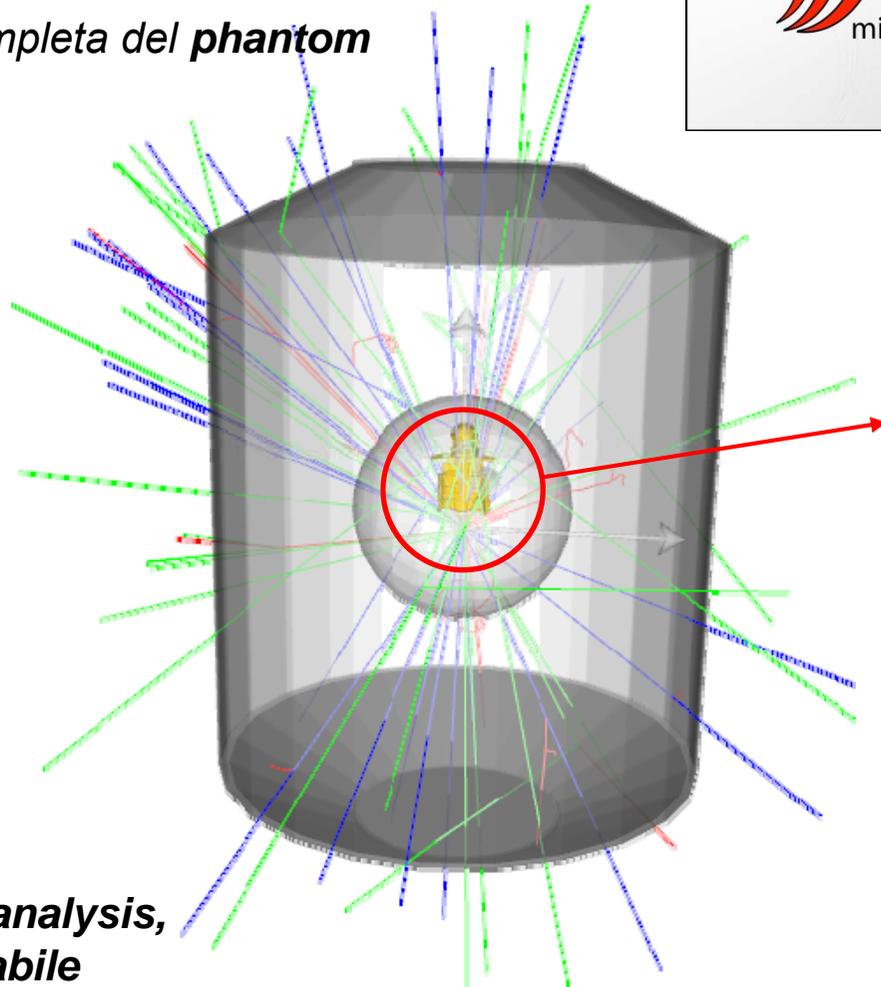
shielding:

- * *definizione dell'ambiente di radiazione*
- * *calcolo della riduzione di dose in funzione dello spessore e del tipo di materiale utilizzato per la schermatura*

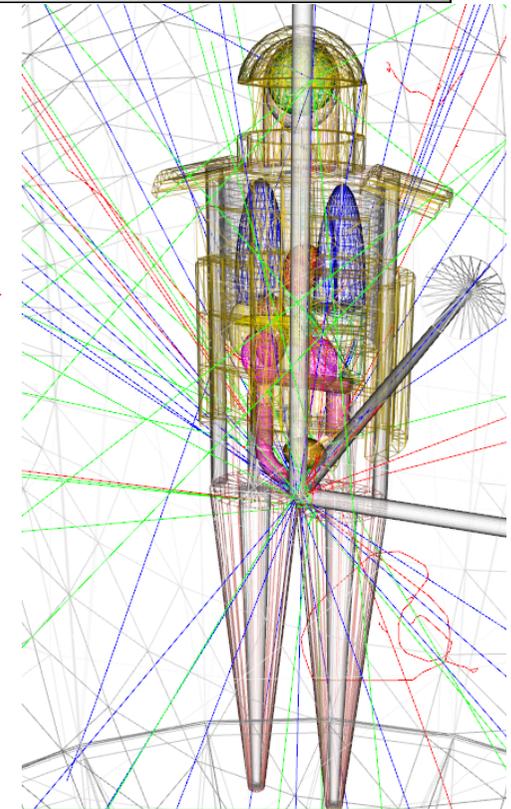
...alla simulazione completa del phantom nell'ambiente



*mass & costs saving analysis,
idea di una tuta gonfiabile*



PROGETTO PERSEO



Obiettivo del progetto:

Valutazione del rischio nell'induzione di tumore da parte di neutroni rispetto a fotoni, con l'utilizzo di cellule staminali e grazie allo studio dei tumori secondari a seguito di radioterapia in età pediatrica

in collaborazione con

*coordinato da Pavia,
finanziato dalla
Commissione Europea - Fp7*

ANDANTE

Multidisciplinary evaluation of the cancer risk from neutrons relative to photons using stem cells and the induction of second malignant neoplasms following paediatric radiation therapy

Participant	Country	Lead scientist
Università degli Studi di Pavia (Coordinator)	Italy	Andrea Ottolenghi
Bundesamt für Strahlenschutz	Germany	Linda Walsh
Chalmers University of Technology	Sweden	Lembit Sihver
European Society for Therapeutic Radiology and Oncology	Belgium	Evelyn Chimfwembe
Loma Linda University Medical Center	USA	Reinhard Schulte
Paul Scherrer Institute, Villigen	Switzerland	Tony Lomax
University Medical Centre, Groningen	The Netherlands	Rob Coppes
Universitaet Rostock	Germany	Guido Hildebrandt

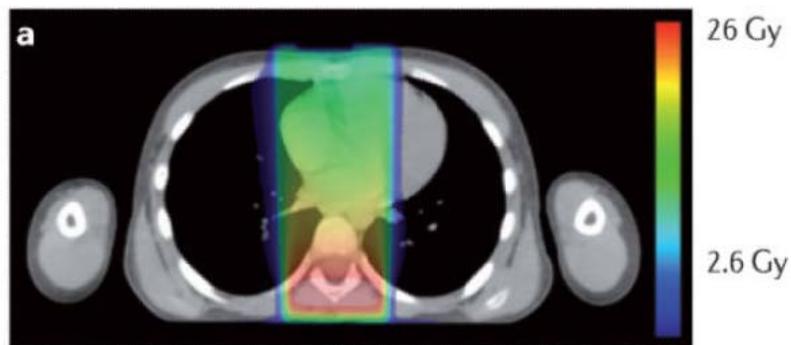
Management and coordination group		
Andrea Ottolenghi	Klaus Trott	Vere Smyth

Scientific Advisors			
Adrian Begg	Albrecht Kellerer	Werner Rühm	Herman Suit

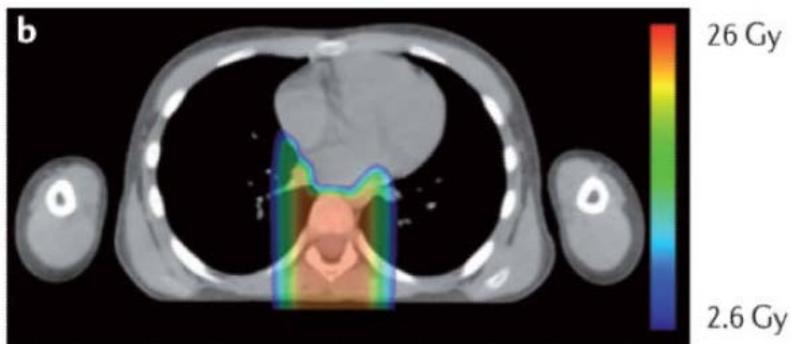
Obiettivo del progetto:

Valutazione del rischio nell'induzione di tumore da parte di neutroni rispetto a fotoni, con l'utilizzo di cellule staminali e grazie allo studio dei tumori secondari a seguito di radioterapia in età pediatrica

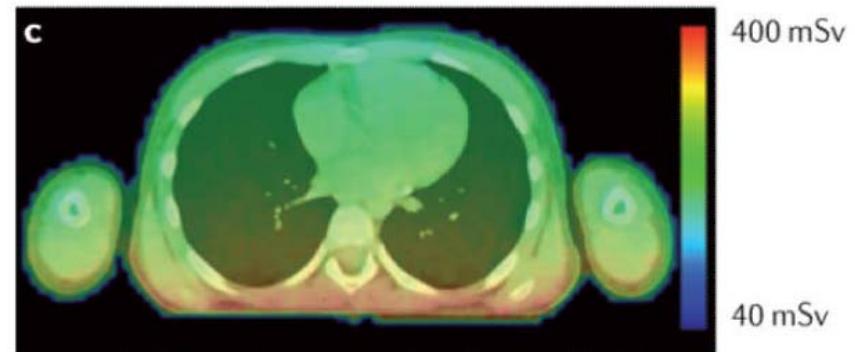
ANDANTE



↑
Therapeutic photon dose



↑
Therapeutic proton dose

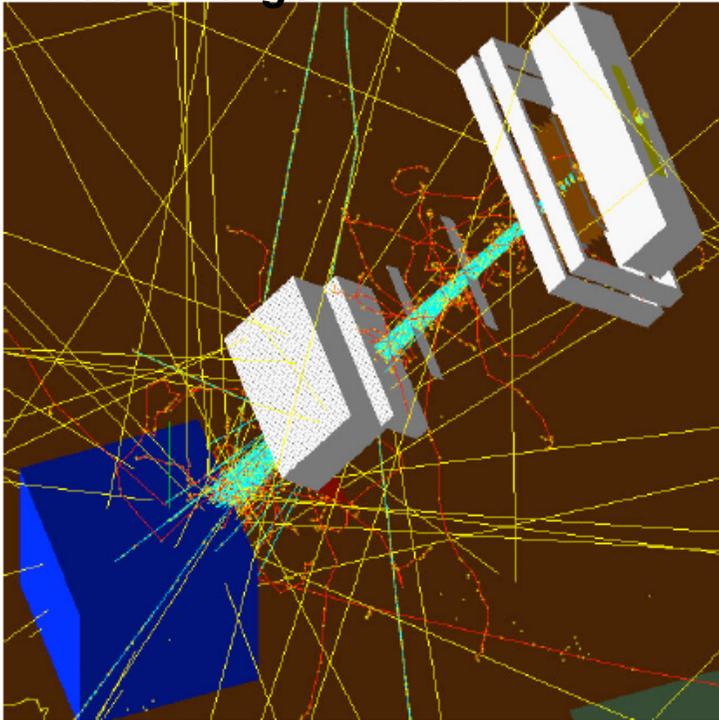


↑ ↑ ↑
Leakage neutron dose

Per capire il danno biologico indotto da neutroni, si parte dalla fisica....

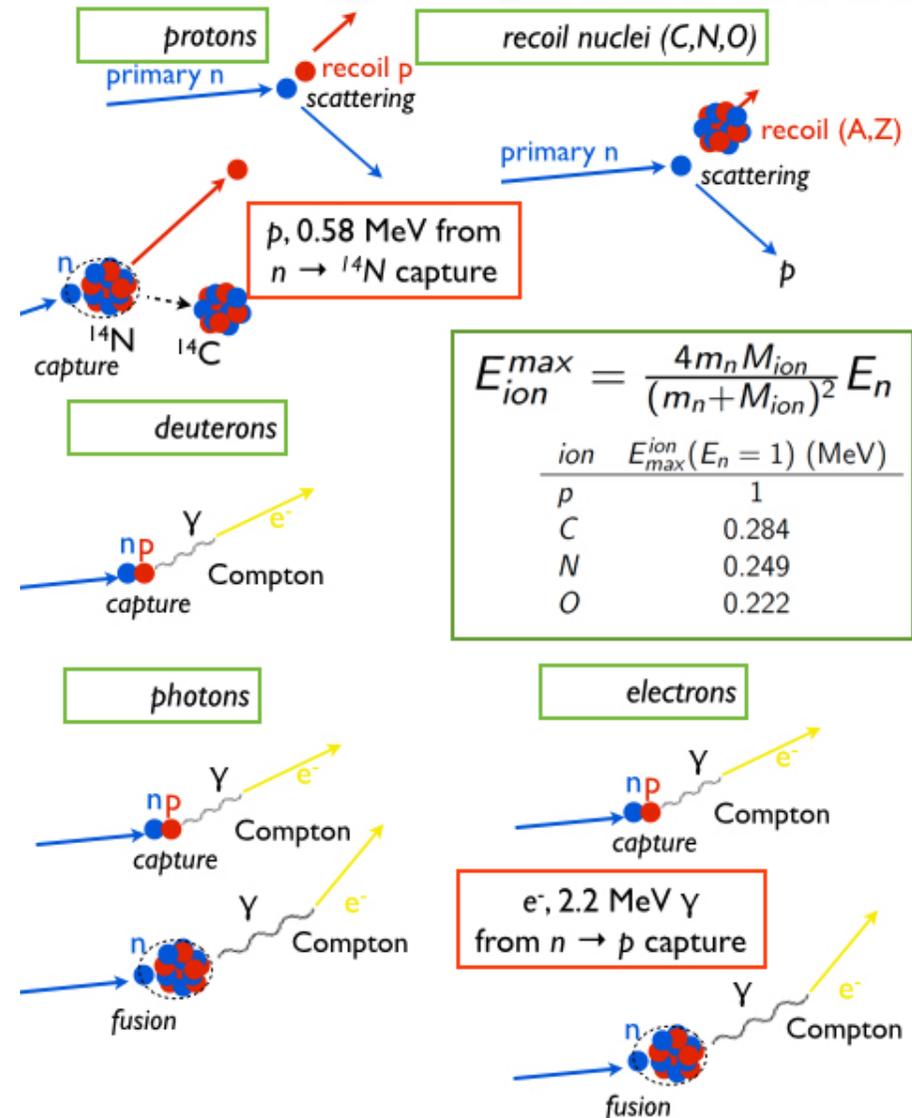
ANDANTE

Da dove vengono i neutroni?



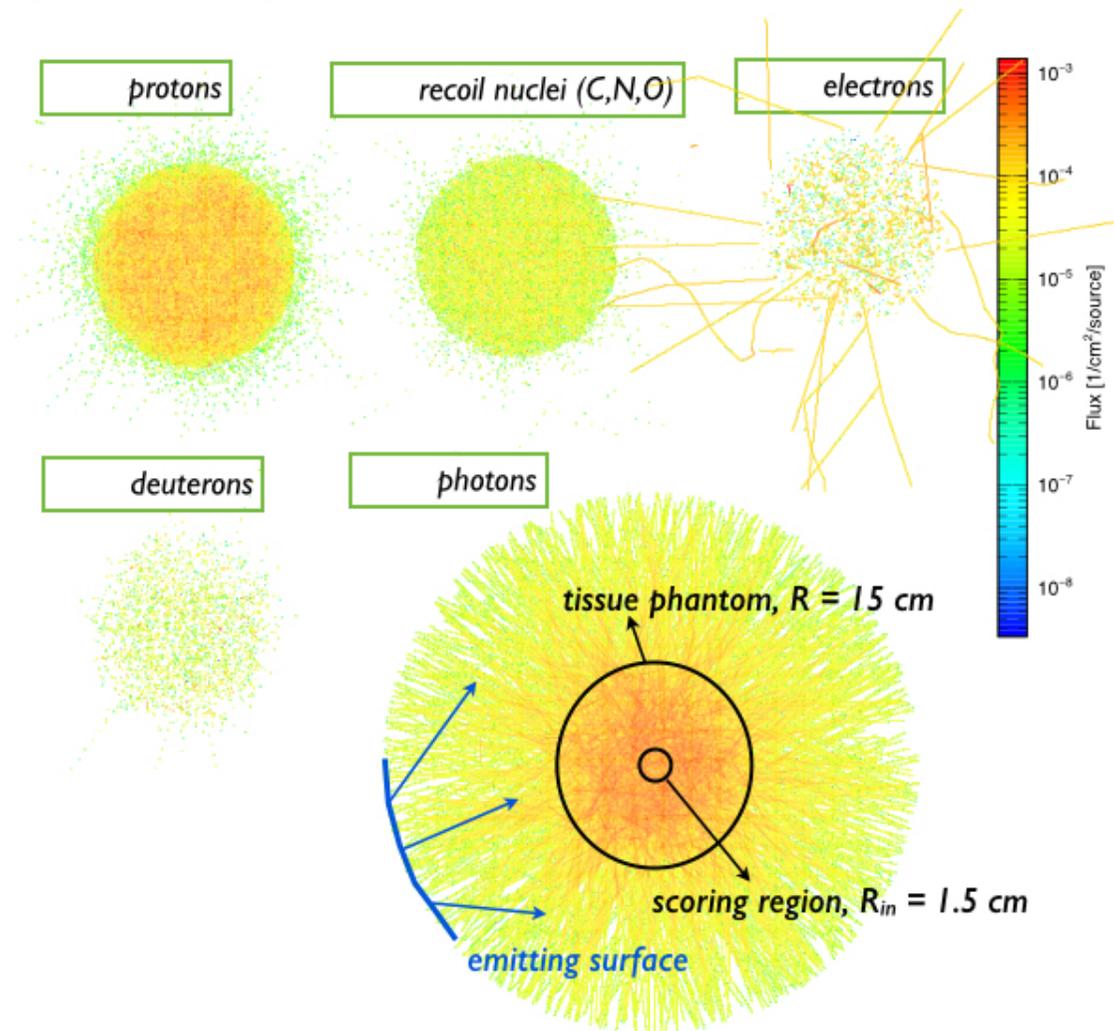
R. Hälg, PSI Gantry 1 modeling

Come interagiscono nei tessuti?



Si può simulare il campo completo di particelle che emergono dalle interazioni dei neutroni con il tessuto, scegliendo una geometria semplificata:

ANDANTE



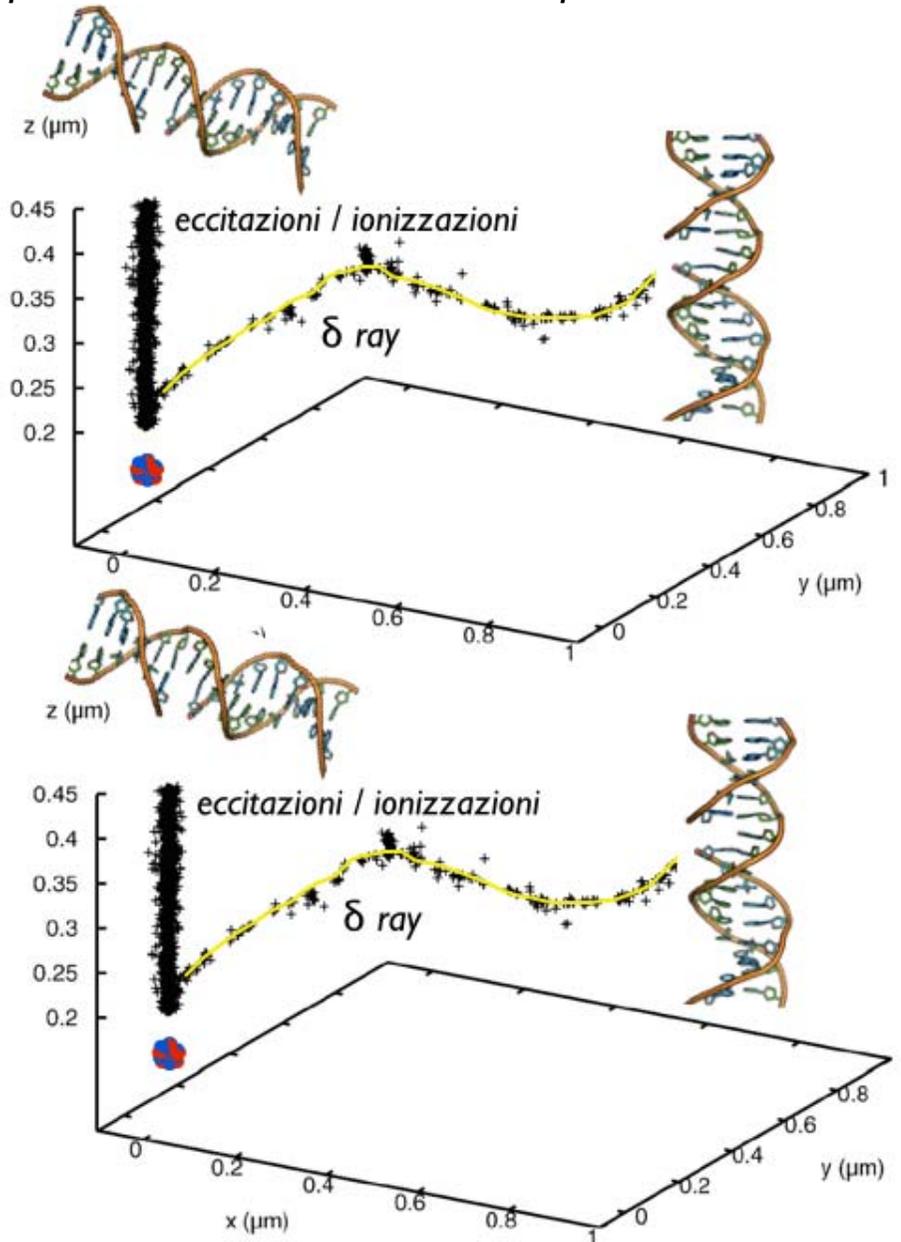
...per poi scendere su scala cellulare,
per ottenere risultati ad esempio sul danno al DNA

ANDANTE

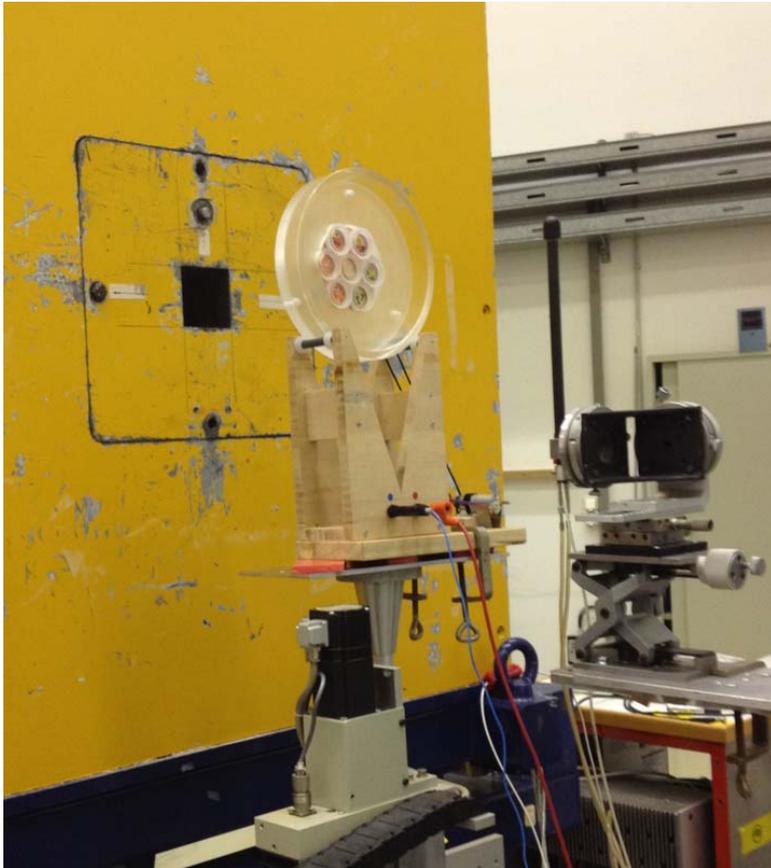
Ma, oltre al modello...

Esistono misure radiobiologiche
(**endpoints**) che possono essere
"correlate" ai risultati dei calcoli.

Le misure possono essere condotte
su sistemi "**in vitro**", vale a dire
cellule in coltura (**staminali**, nel caso di
ANDANTE) esposte a radiazione.

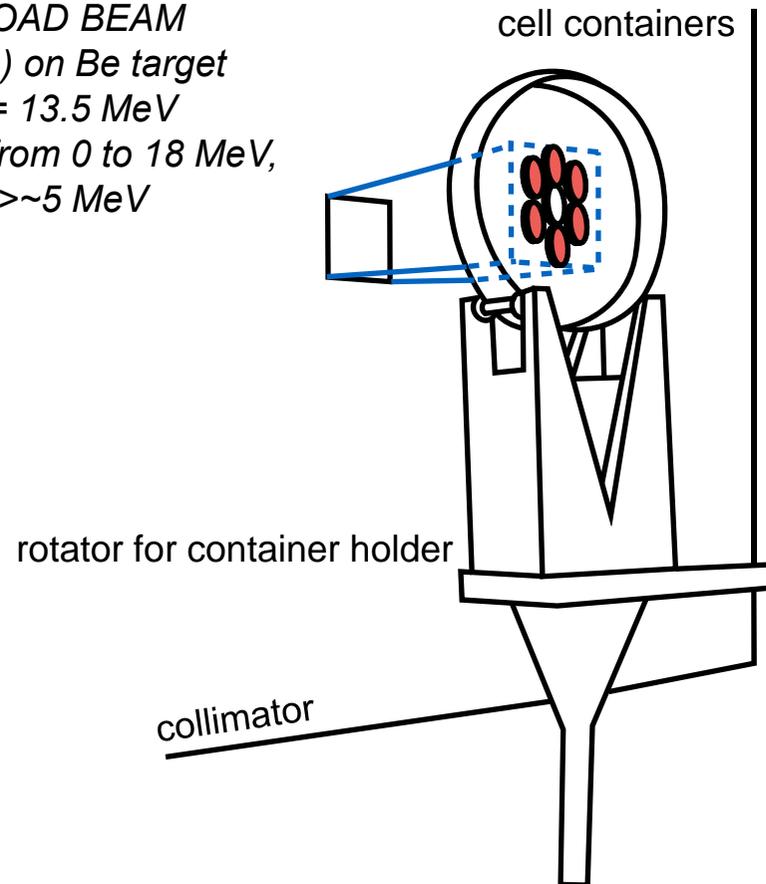


MISURE RADIOBIOLOGICHE, aspetti fisici
PTB Braunschweig



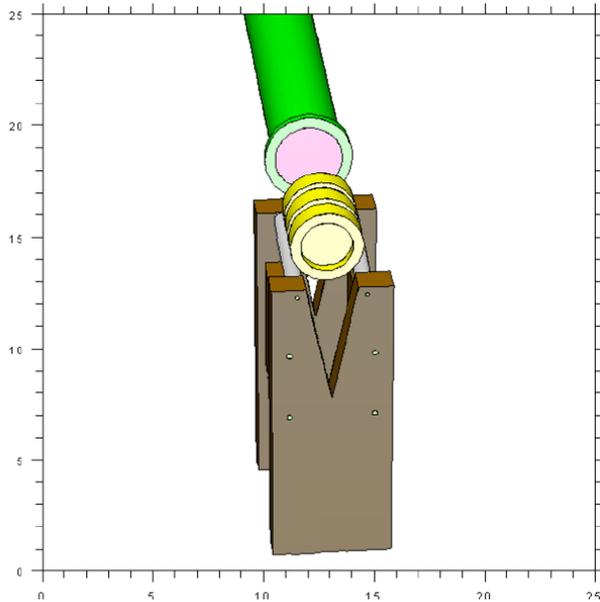
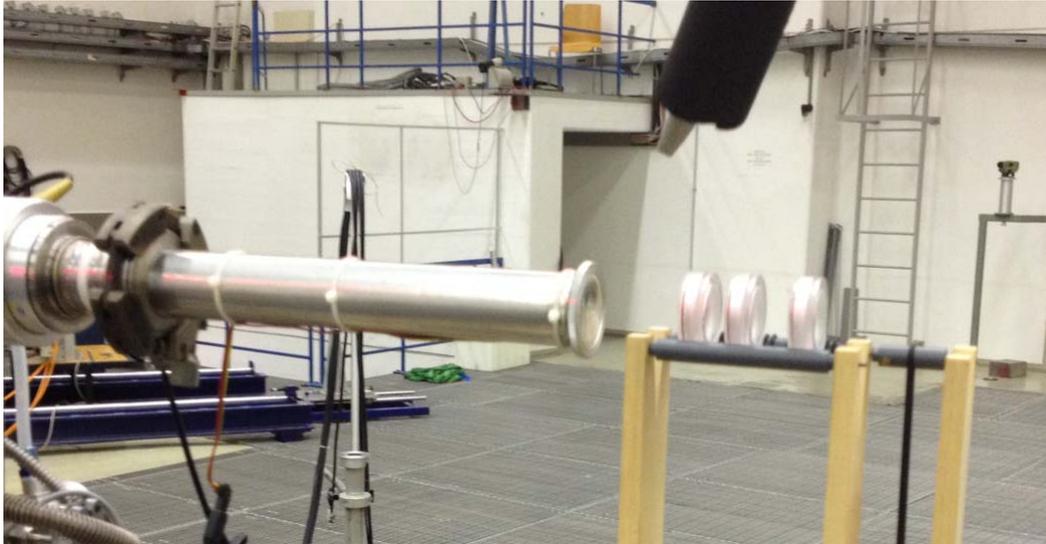
BROAD BEAM
(d,n) on Be target
 $E_d = 13.5 \text{ MeV}$
 E_n from 0 to 18 MeV,
 $\langle E_n \rangle \sim 5 \text{ MeV}$

ANDANTE



MISURE RADIOBIOLOGICHE, aspetti fisici
PTB Braunschweig

A NDANTE



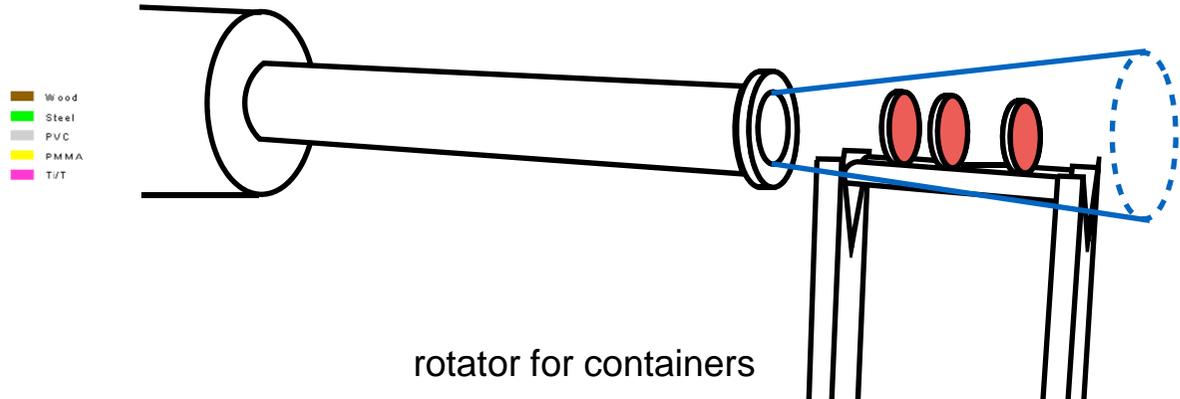
quasi-MONOENERGETIC BEAM

(p,n) on Ti(T) target

$E_p = 2.1 \text{ MeV}$

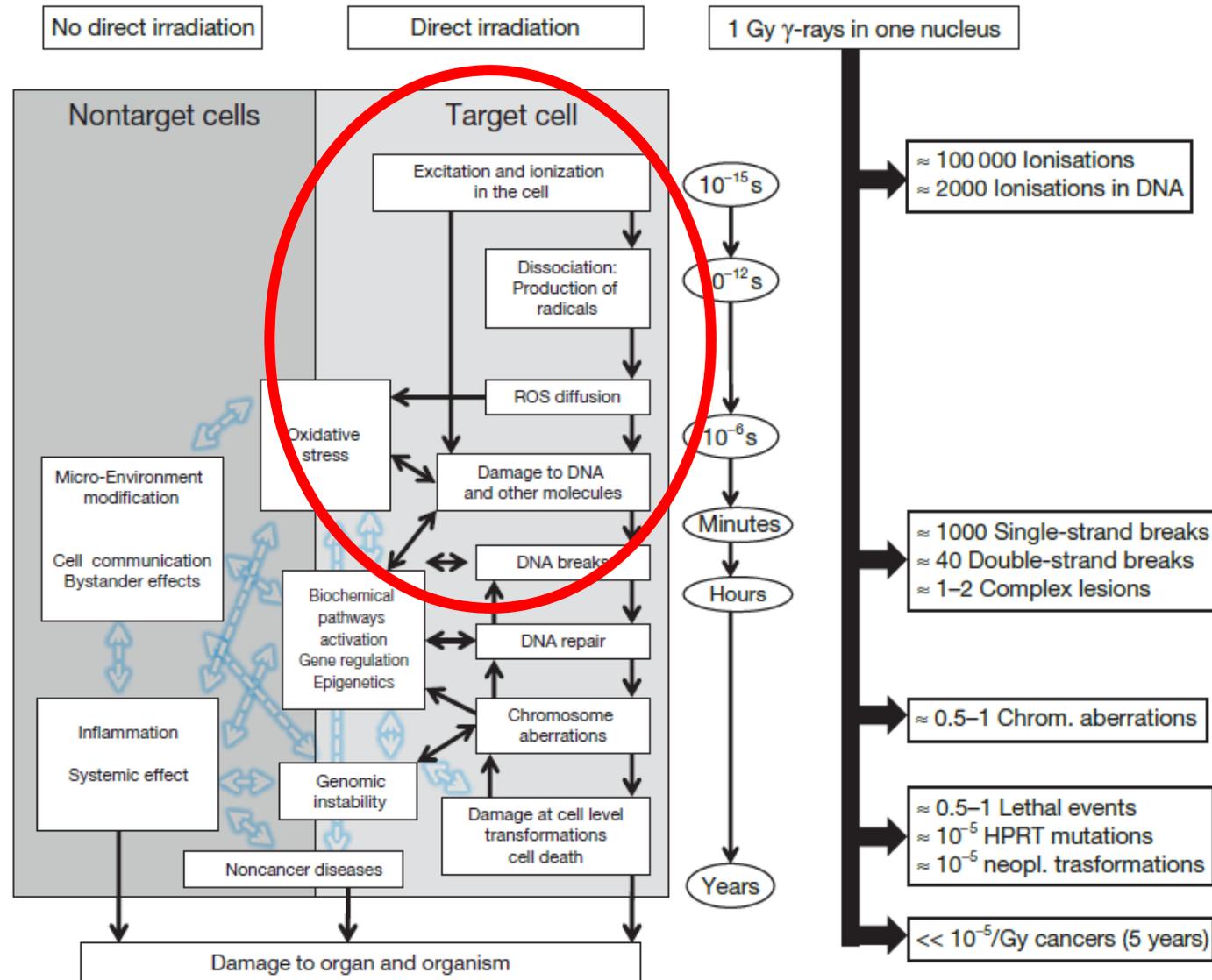
$\langle E_n \rangle \sim 1.2 \text{ MeV}$

cell containers



rotator for containers

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



Esperimento **RADIOSTEM** (in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità): studiare la risposta radiobiologica di cellule staminali di glioblastoma in seguito ad irraggiamento con fotoni e particelle cariche



Perché studiare le cellule staminali di glioblastoma?

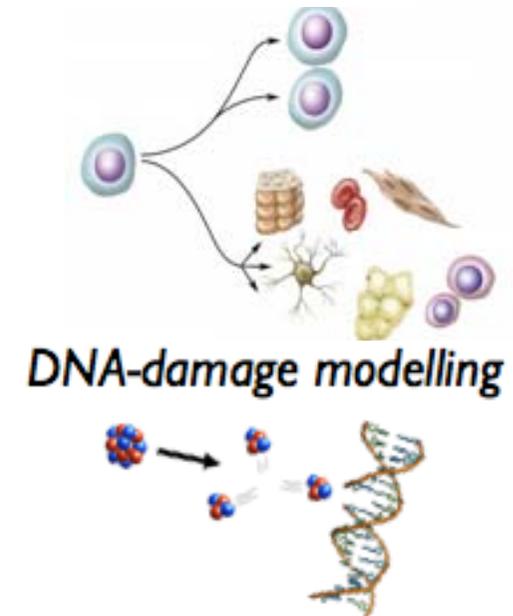
Il glioblastoma multiforme (GBM) è uno dei tumori maligni più comuni del sistema nervoso centrale (In Europa l'incidenza annuale è circa 1 su 100000).

Alto tasso di ricorrenza e di fallimento dei trattamenti convenzionali (radioterapia, chemioterapia) -> aspettativa di vita ridotta.

Confronto della **mortalità cellulare** con:

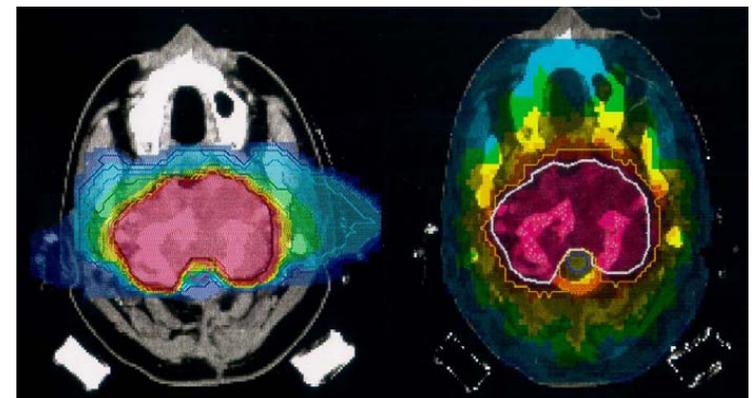
- **raggi X**,
- **protoni** (Laboratori Nazionali del Sud – INFN, Catania),
- **ioni Carbonio** (CNAO).

Confronto tra la risposta delle cellule staminali tumorali e staminali sane per comprendere eventuali effetti collaterali di una radio- (o adro-) terapia.



Ioni Carbonio
(2 campi)

Raggi X
(9 campi)



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

Perché?

La radiazione ionizzante è uno strumento ideale per osservare e valutare eventuali difficoltà (o assenza) di alcuni meccanismi di riparo del danno al DNA.

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

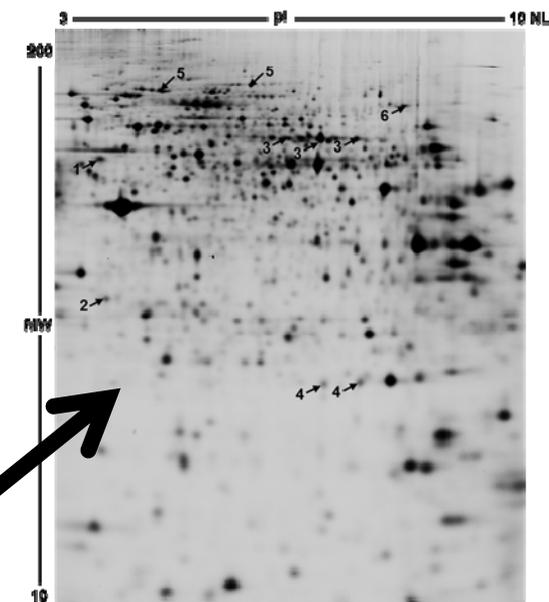
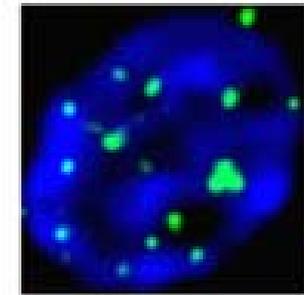
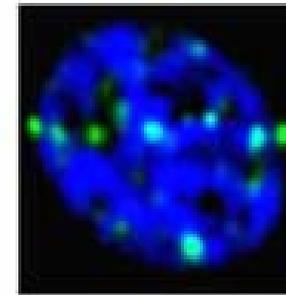
Nel caso di malattie ereditarie, se i genitori sono portatori sani della malattia...i loro meccanismi di riparo del danno sono alterati/assenti?

Valutazione della perturbazione indotta dalla radiazione sulle proteine espresse

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

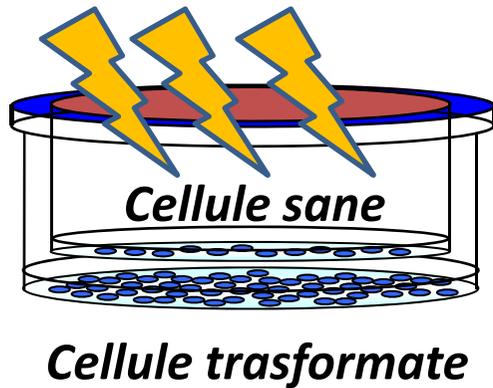
Alto LET
(^{56}Fe)

Basso LET
(Raggi X)

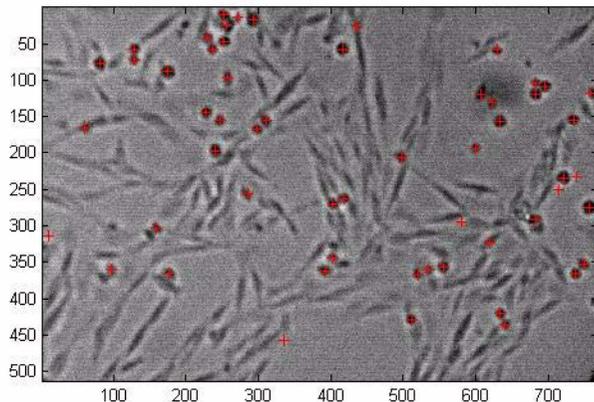




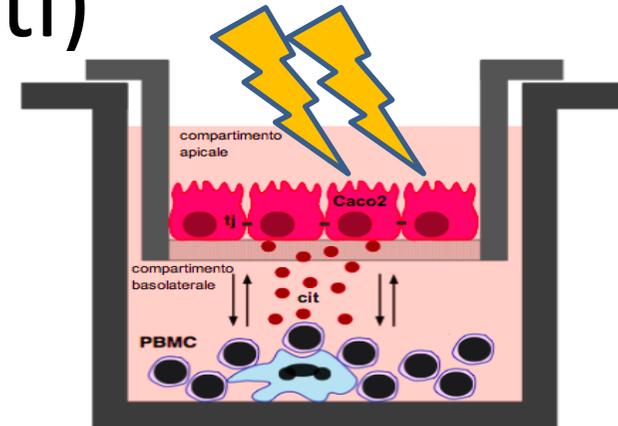
Studio della comunicazione cellulare (e suoi effetti)



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



Apoptosi indotta dalla comunicazione cellulare

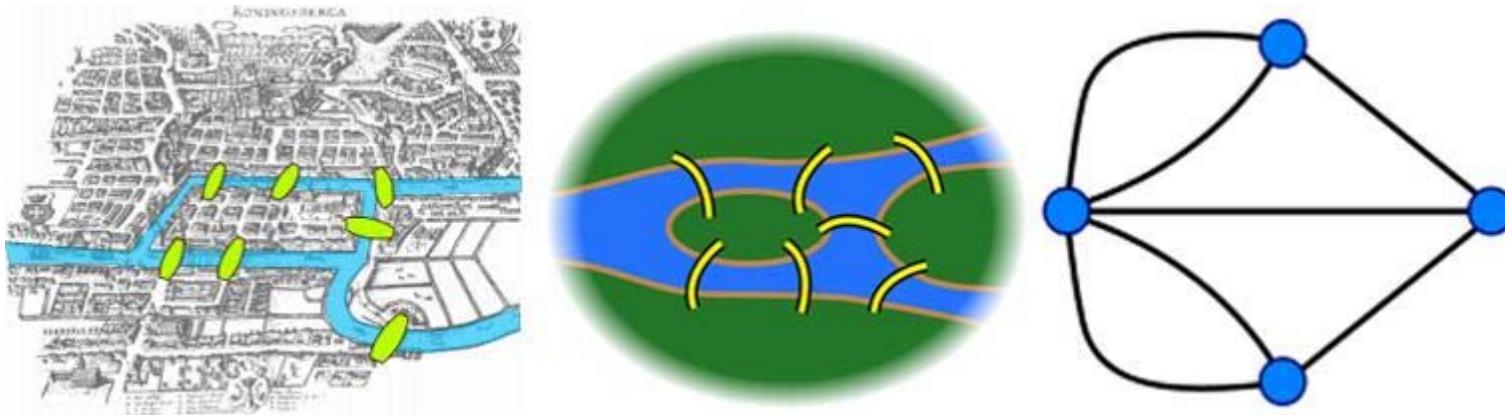


Modello *in vitro* di **interfaccia sistema immunitario - intestino**: comunicazione tra cellule del colon (linea cellulare) e linfociti (prelevati da donatori sani)

Studio integrato degli effetti delle radiazioni su:

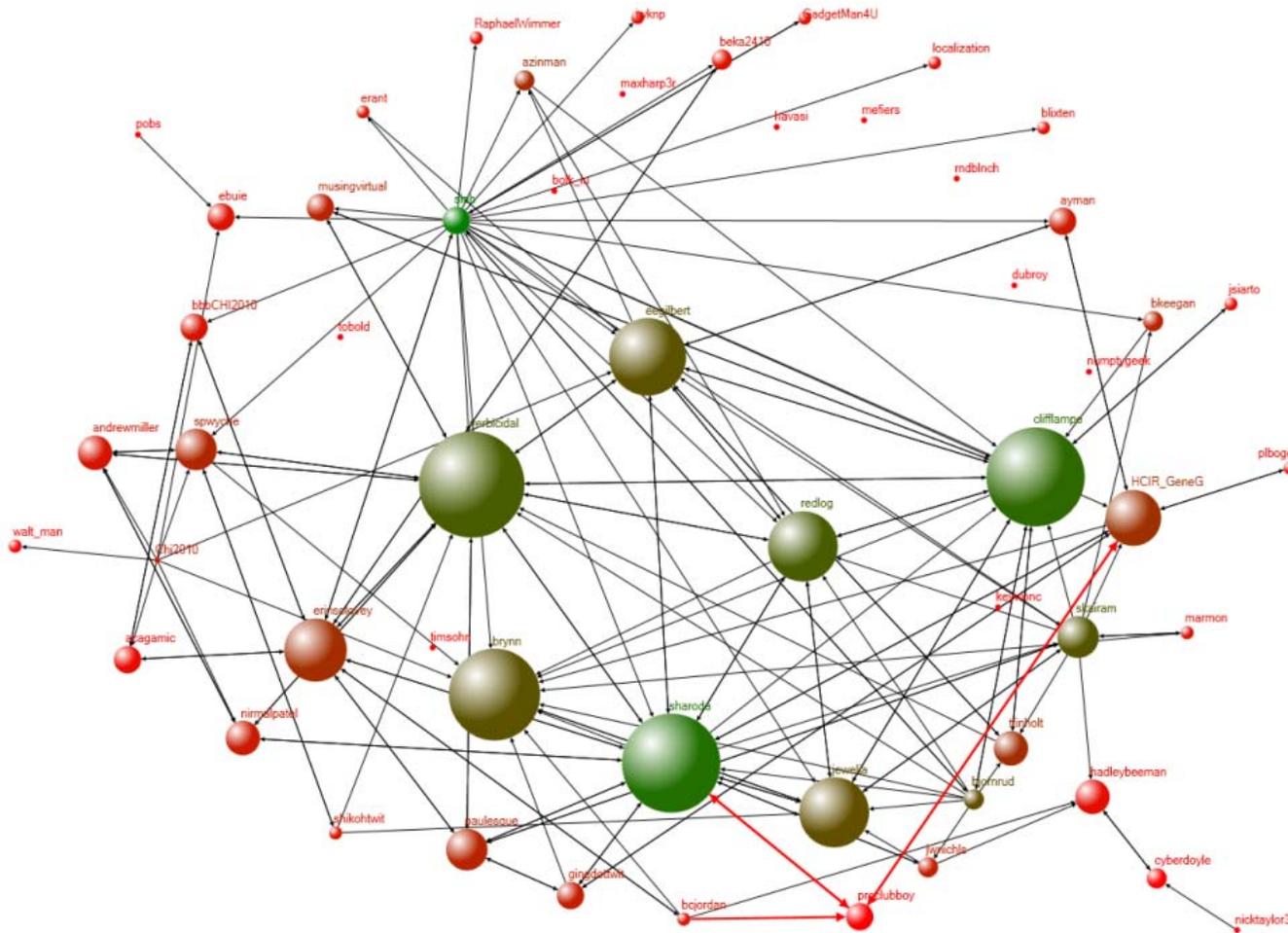
- Resistenza Transepiteliale
- quali e concentrazioni di proteine/molecole scambiate
- Espressione di recettori e giunzioni cellulari

Dalla teoria dei grafi all'analisi dei pathway cellulari (I)

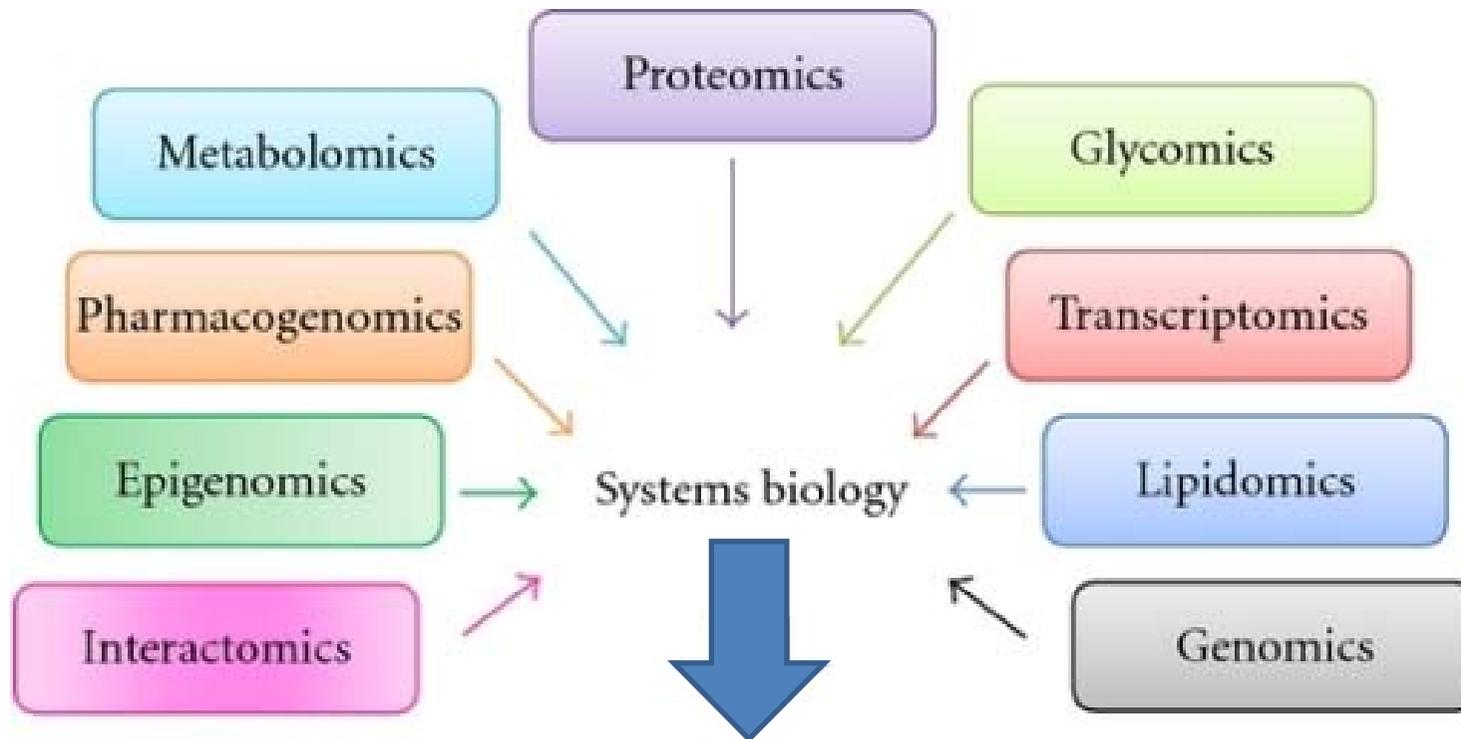


Problema dei 7 ponti di Königsberg risolto da Eulero
(1735)

Dalla teoria dei grafi all'analisi dei pathway cellulari (II)



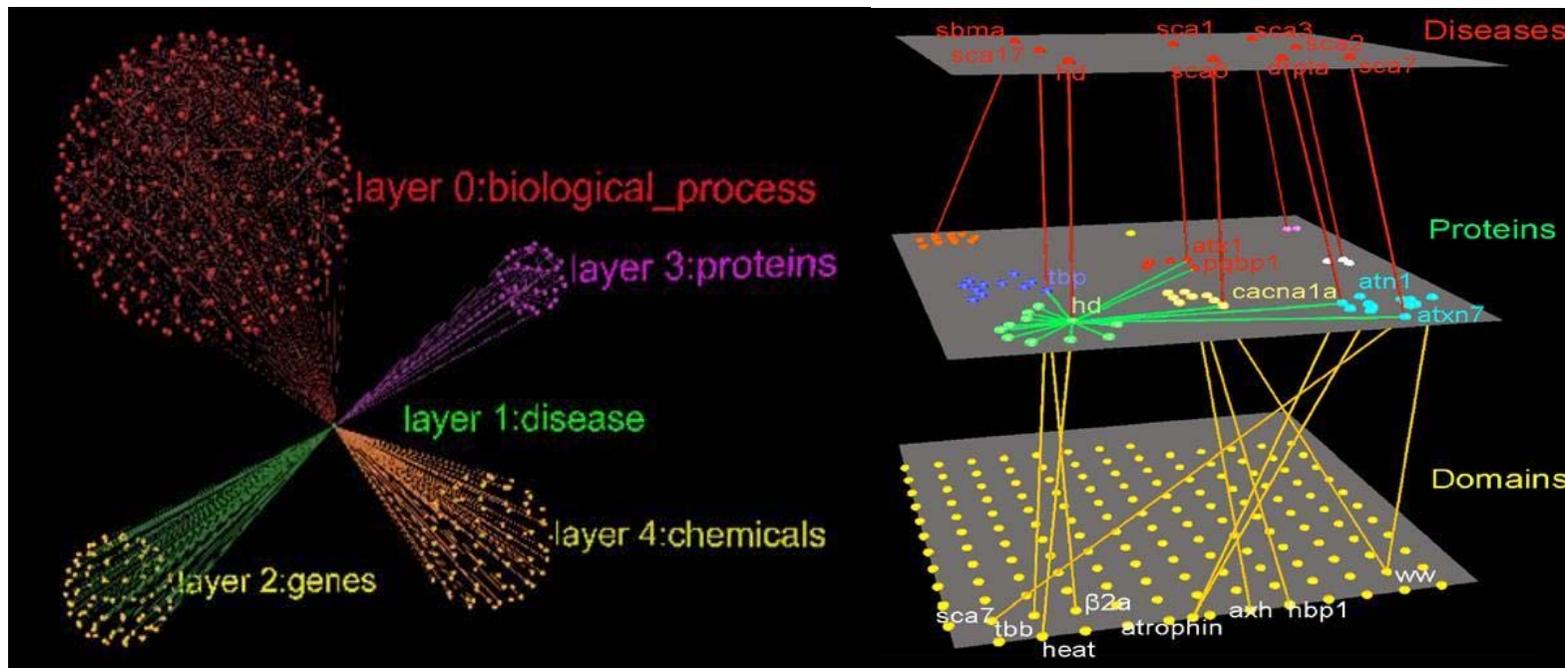
Integrazione dei datasets raccolti (I)



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 **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.



Ex-dottorandi (ora postdoc)

Gennaio 2015

Gabriele Babini, “Systems radiation biology to unravel radiation-induced dysregulation of cellular pathways”

Jacopo Morini, “Analysis of X-rays-induced cellular modifications: the model of Shwachman-Diamond syndrome”

Laureandi passati e presenti (dal 2013 ad oggi)

Presenti:

Francesca Barbaro – magistrale in Fisica – tesi in collaborazione con il Dublin Institute of Technology, Dublino, Irlanda – Erasmus;

Sofia Barbieri – magistrale in Fisica – tesi in collaborazione con LARIA - GANIL - Institut de Radiobiologie Cellulaire et Moléculaire, Caen, Francia – Erasmus;

Gaia Della Vida – triennale in Biotecnologia;

2015

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;

2014

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

2013

Martina Ugolini, “Perturbation of intracellular signaling pathways induced by ionizing radiation: temporal dynamics and dose dependence” - magistrale;

Valentina Elettra Bellinzona, “Non targeted effects induced by low dose γ -rays: implications for anti and pro carcinogenesis” (tesi in collaborazione con Helmholtz Zentrum Munich, Germania) – Erasmus - magistrale;

Sofia Barbieri, “Dipendenza dall’energia dell’efficacia biologica dei neutroni: caratterizzazione Monte Carlo del setup sperimentale per un irraggiamento pilota al PTB” - triennale.