



UNIVERSITÀ DI PAVIA

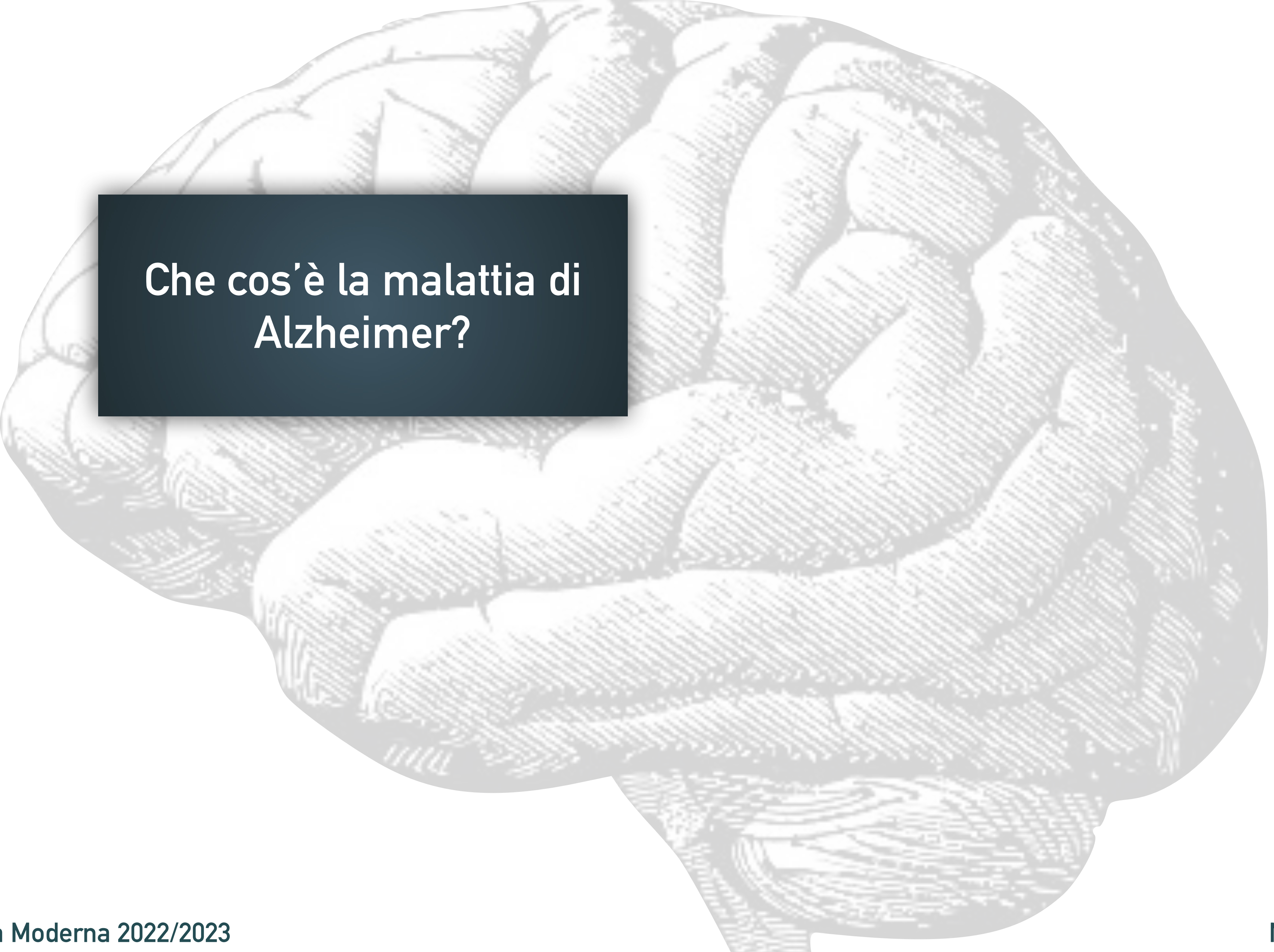
UN NETTARE PER CURARE L'ALZHEIMER:

La fisica in soccorso all'invecchiamento globale

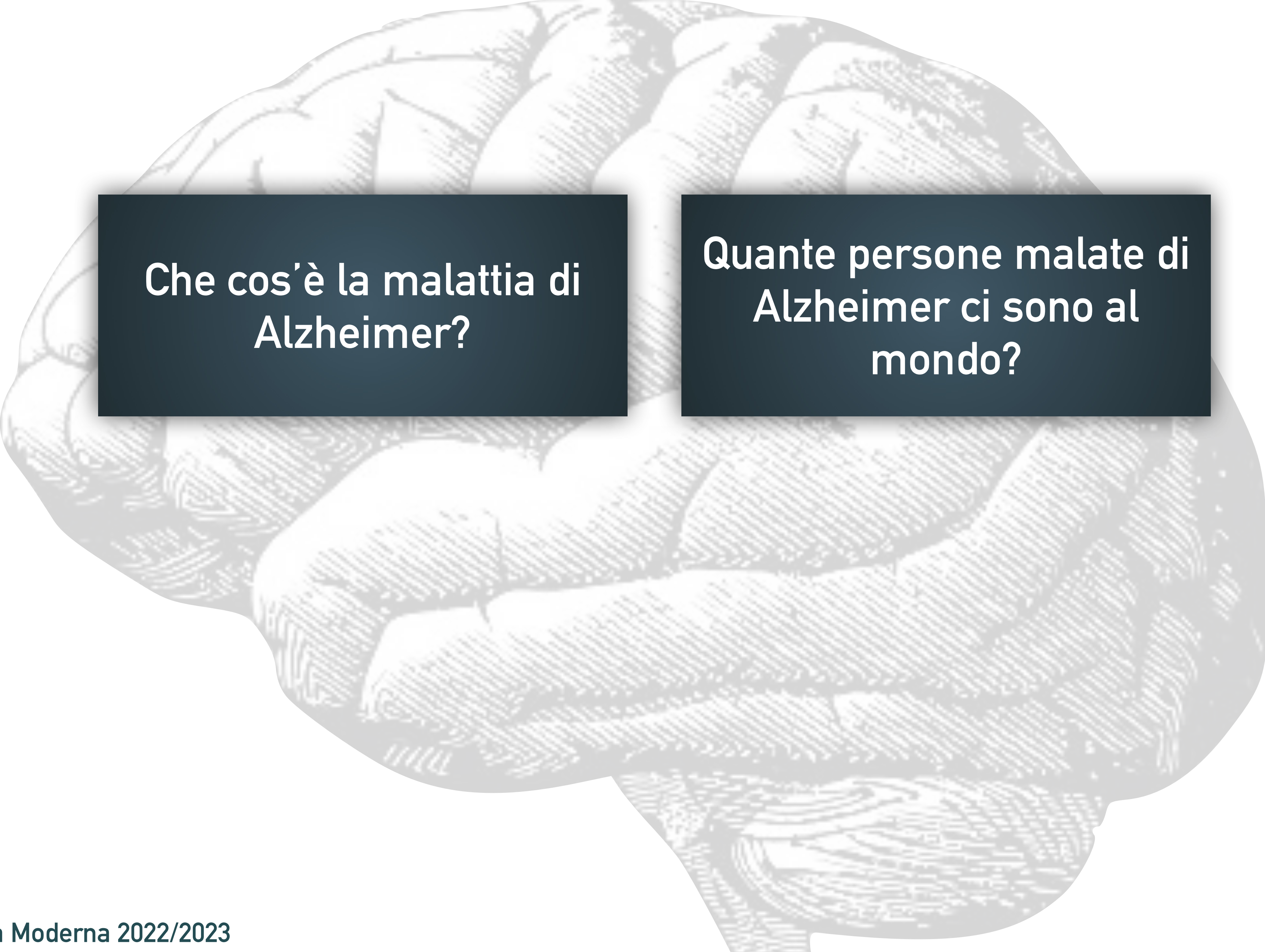


Relatrici:

Nicoletta Protti
Valeria Pascali

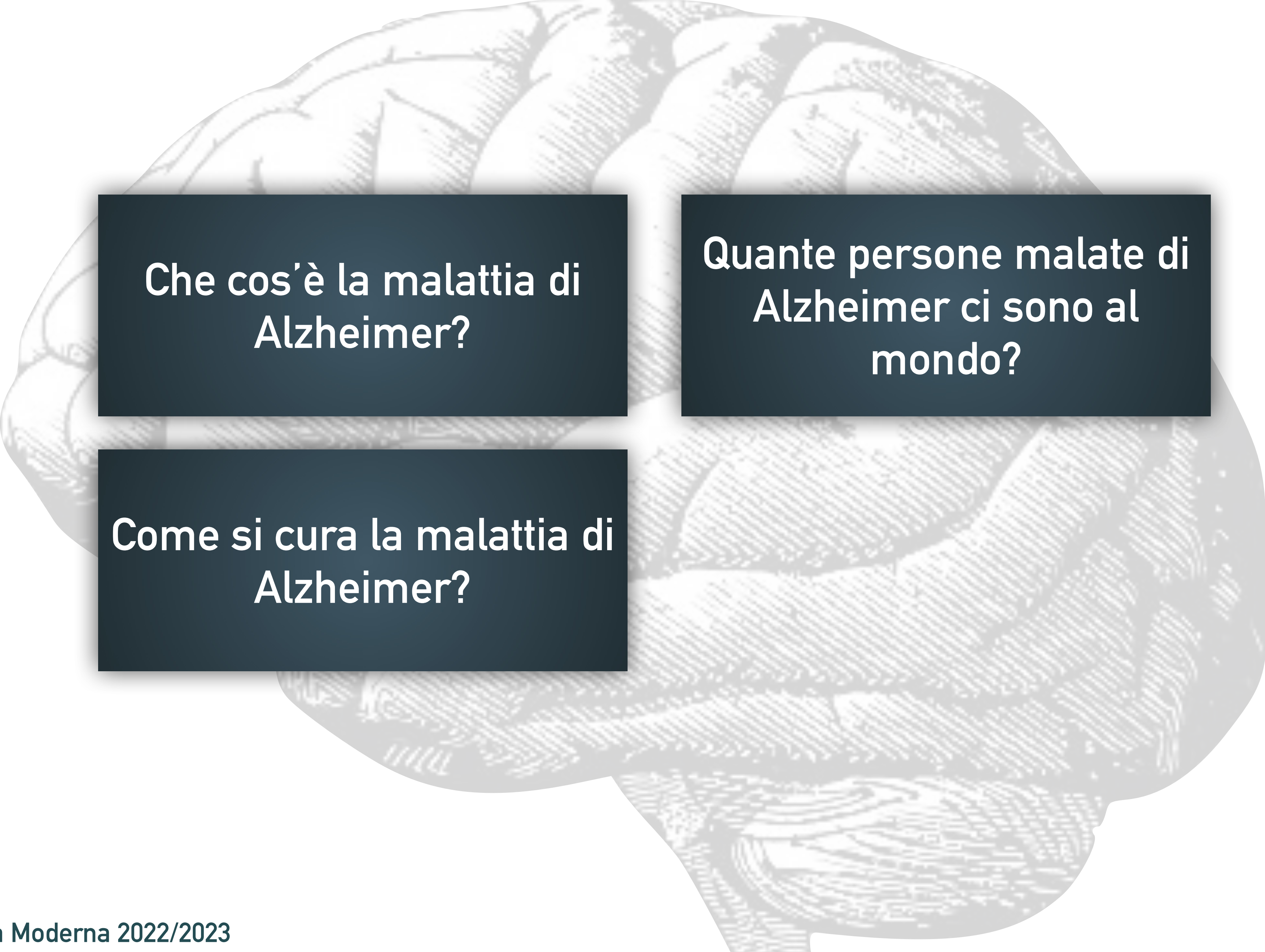


Che cos'è la malattia di Alzheimer?



**Che cos'è la malattia di
Alzheimer?**

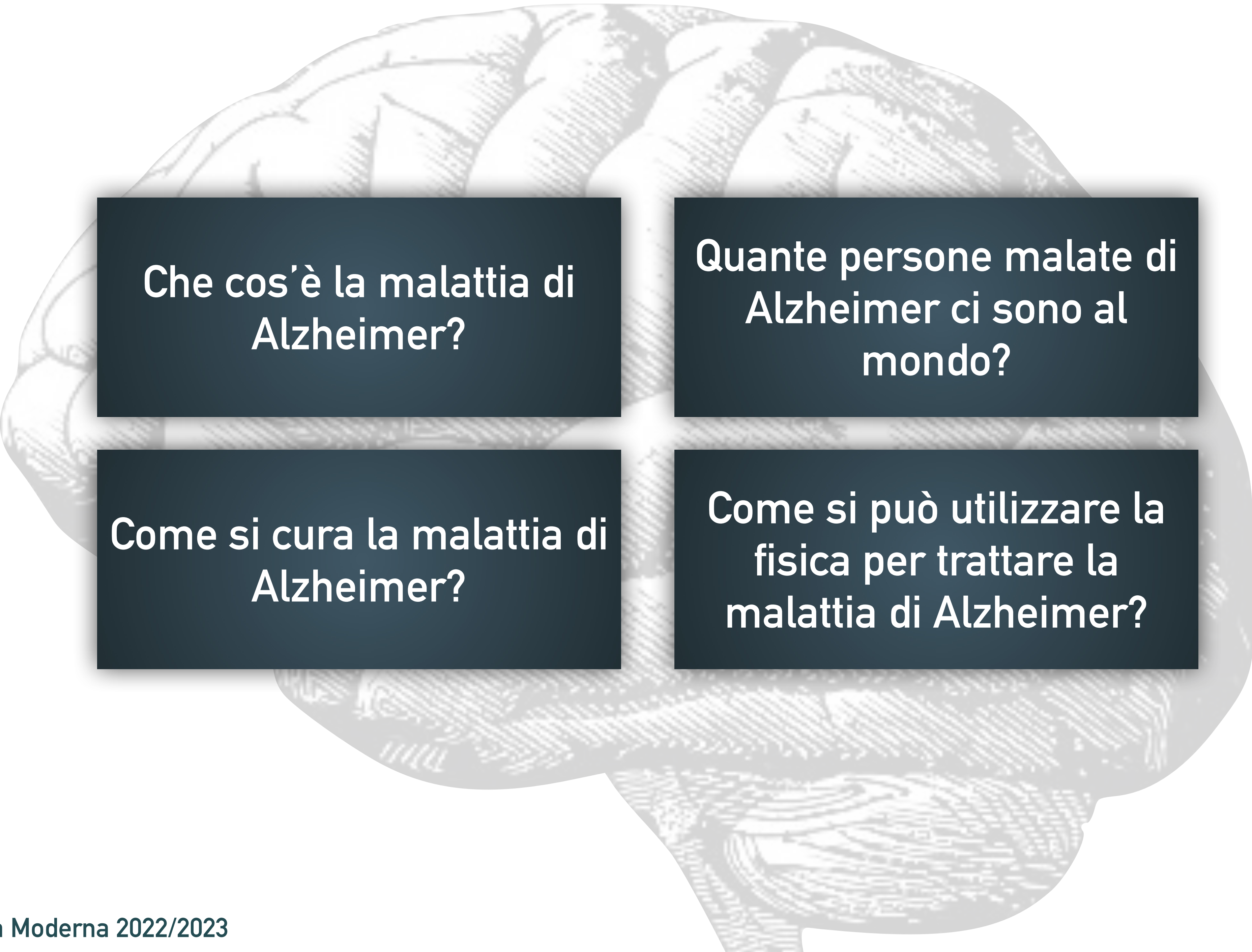
**Quante persone malate di
Alzheimer ci sono al
mondo?**



**Che cos'è la malattia di
Alzheimer?**

**Quante persone malate di
Alzheimer ci sono al
mondo?**

**Come si cura la malattia di
Alzheimer?**



Che cos'è la malattia di Alzheimer?

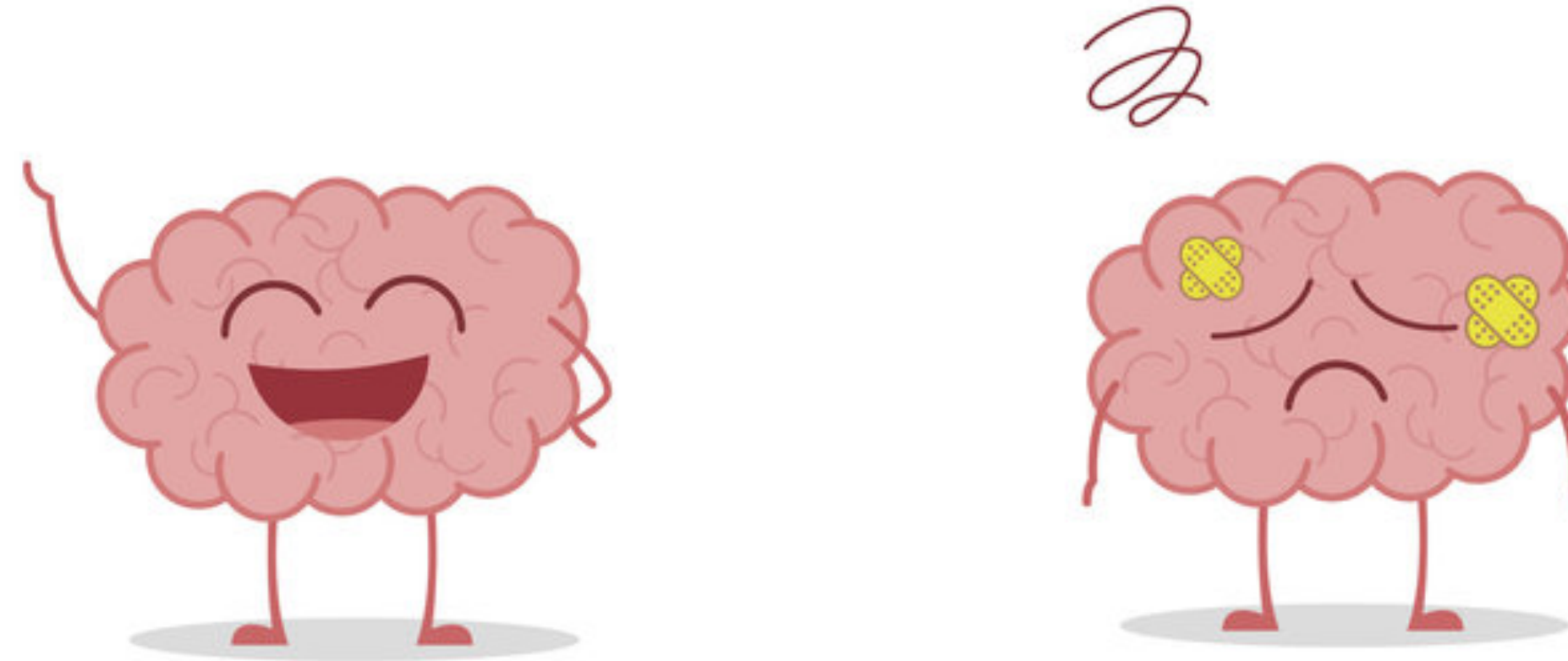
Quante persone malate di Alzheimer ci sono al mondo?

Come si cura la malattia di Alzheimer?

Come si può utilizzare la fisica per trattare la malattia di Alzheimer?

Che cos'è la malattia di Alzheimer (AD)?

Malattia neurodegenerativa che compromette il funzionamento del sistema nervoso

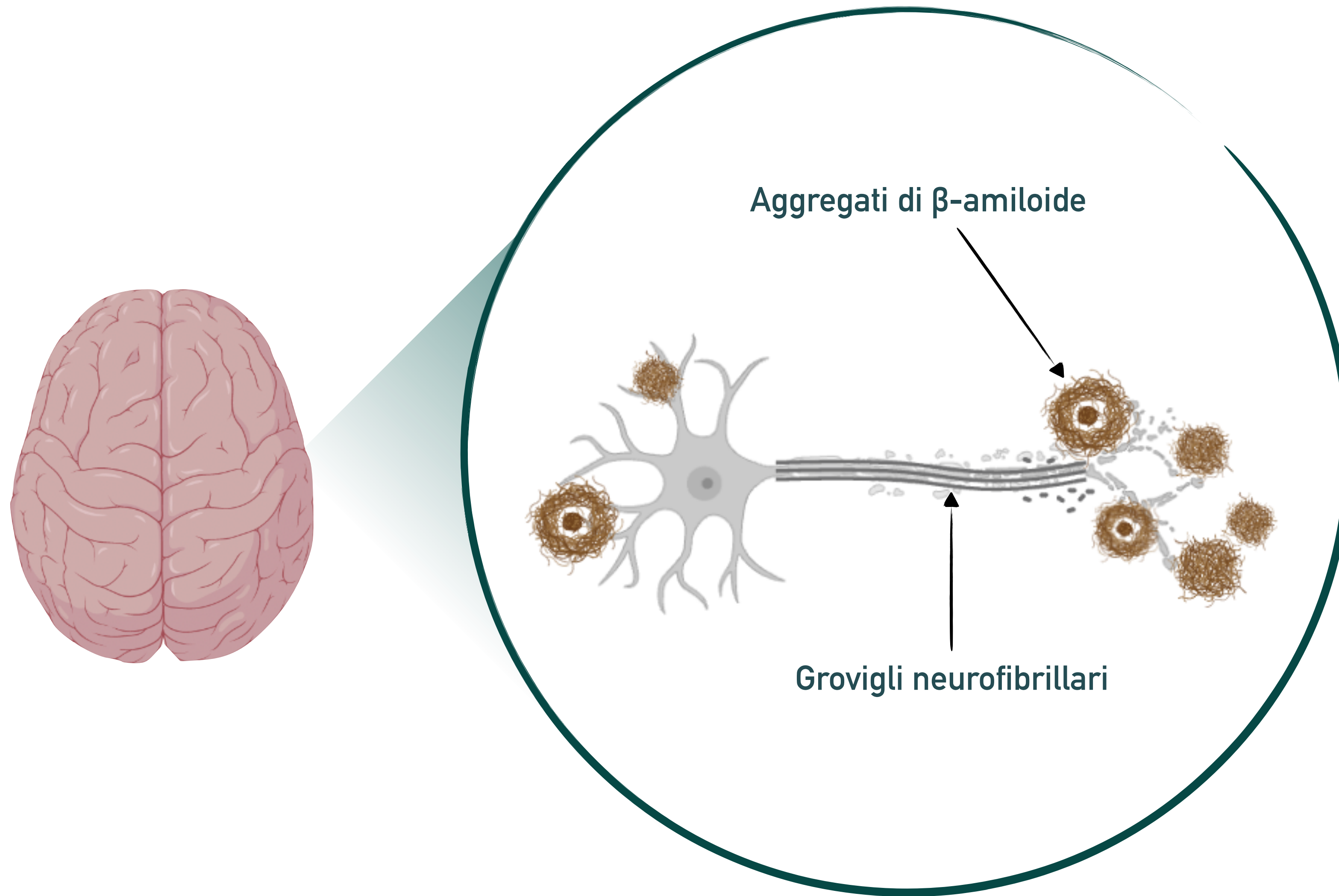


Perdita della
memoria

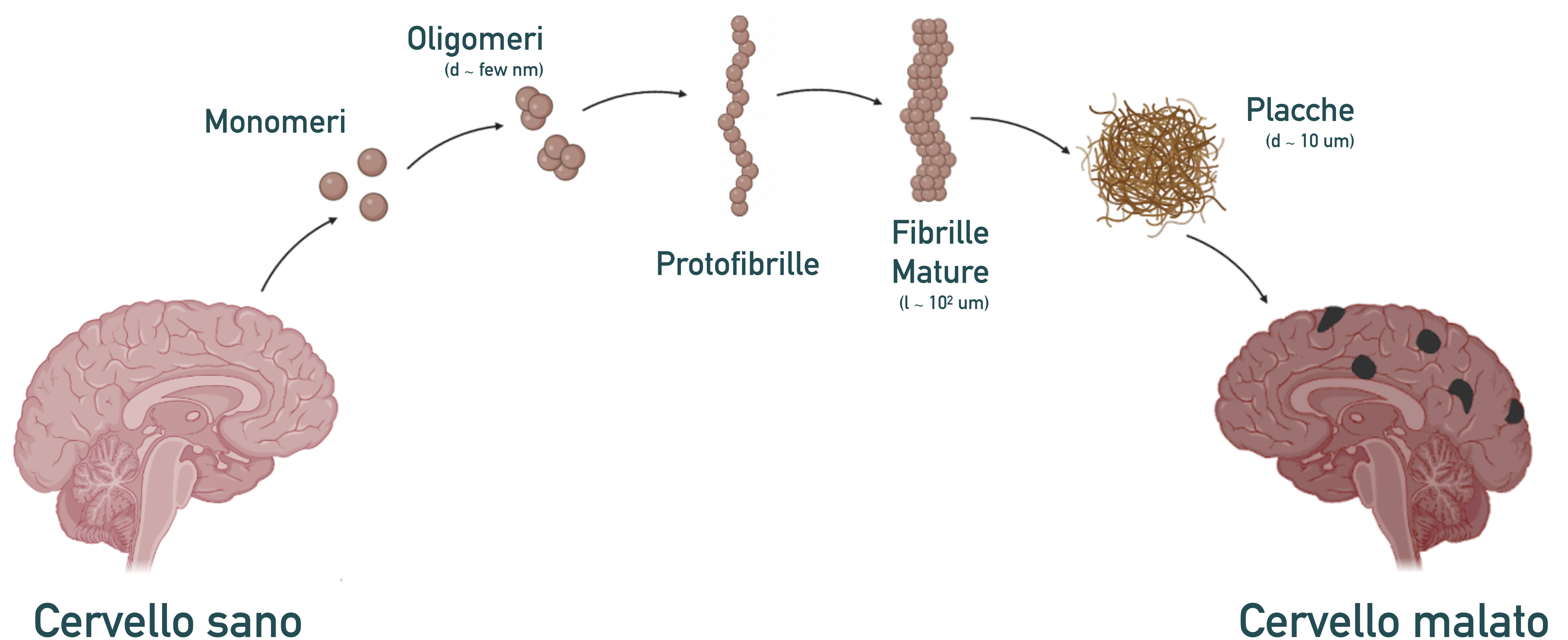
Perdita delle
funzioni motorie

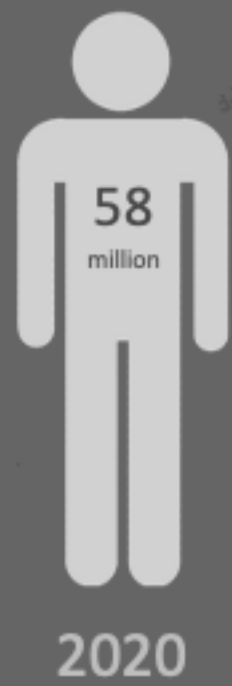
Difficoltà nelle
azioni quotidiane

Che cos'è la malattia di Alzheimer (AD)?

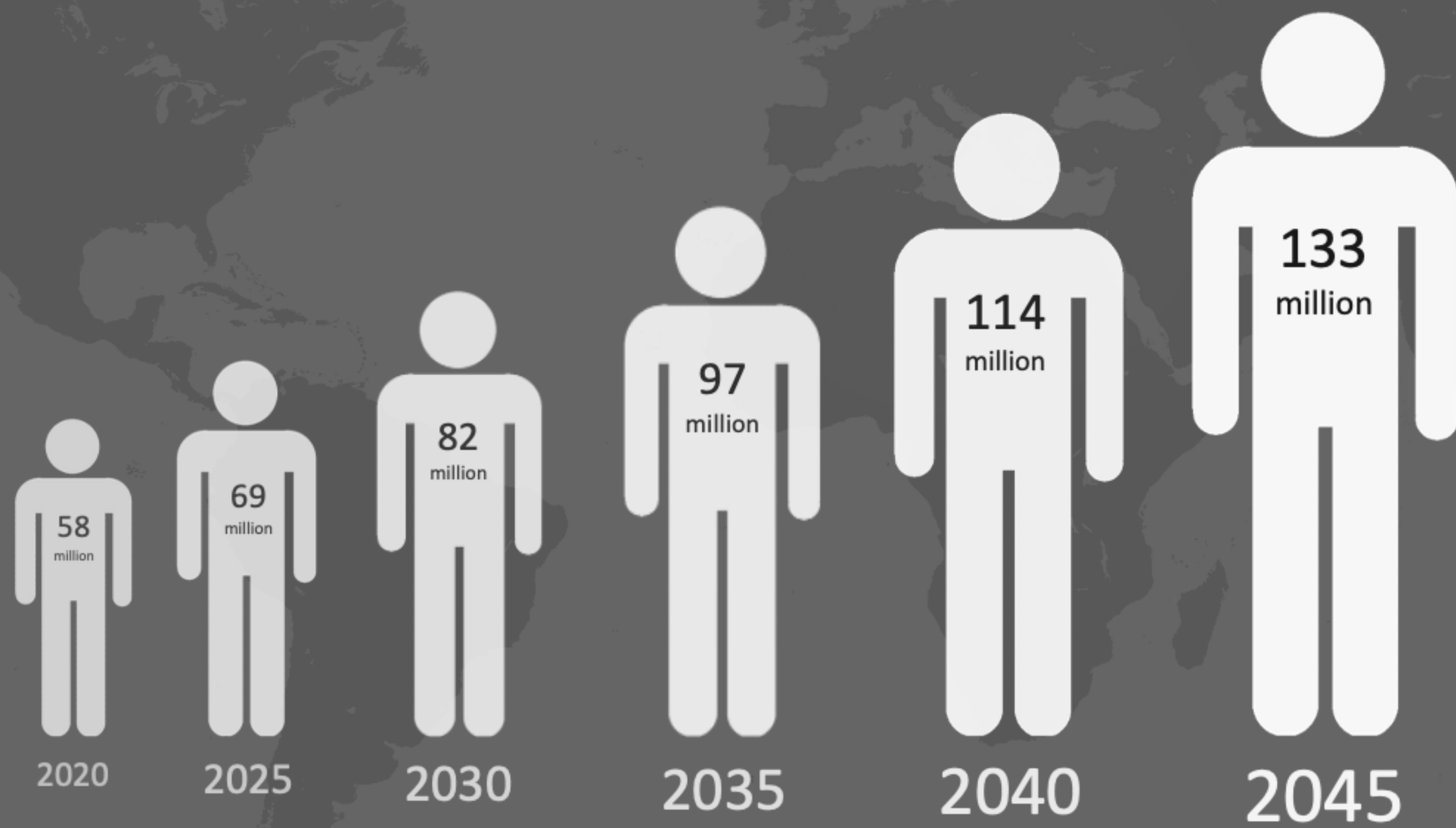


Che cos'è la malattia di Alzheimer (AD)?

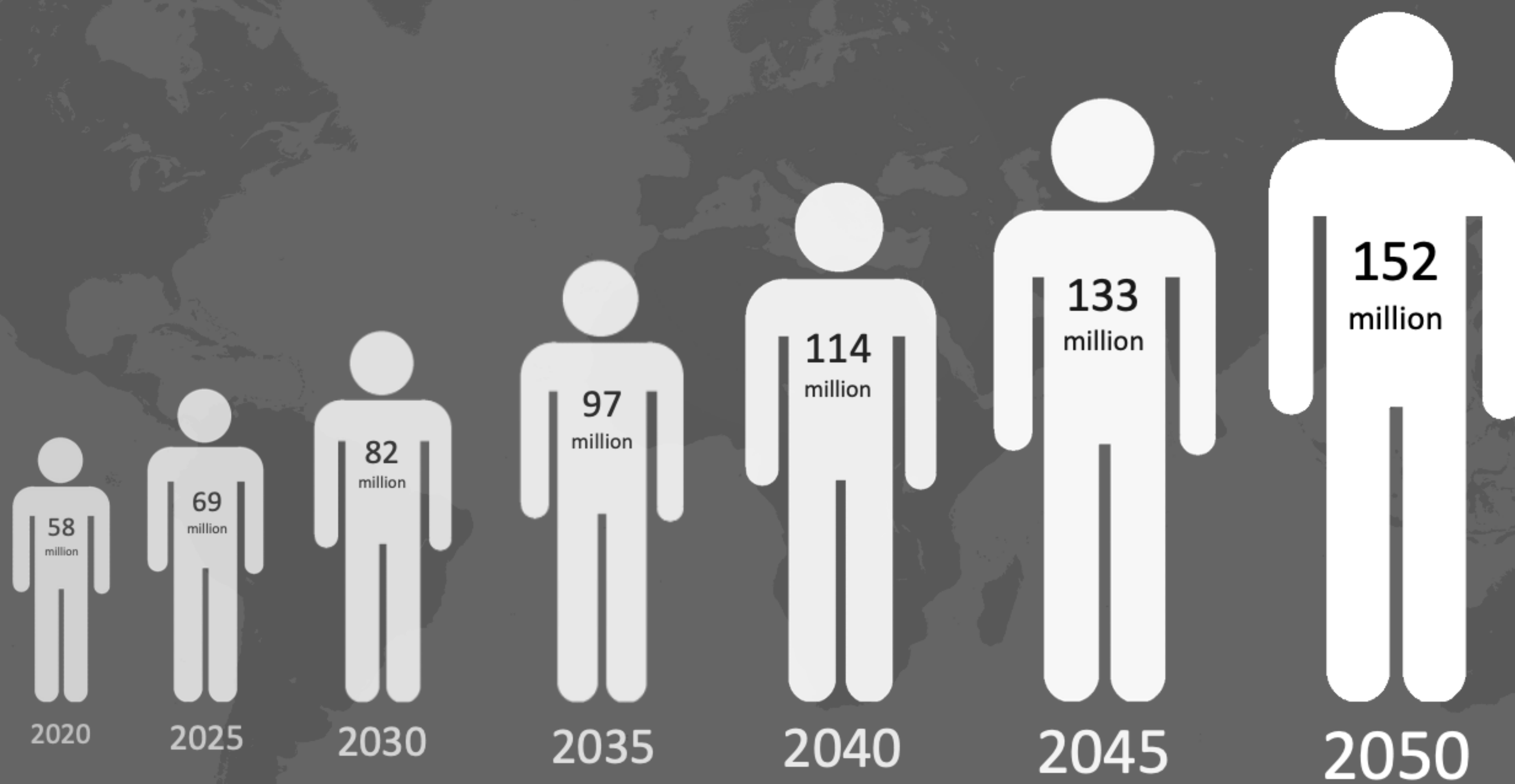




Data from Alzheimer's Disease International (alzint.org) updated on June 2021



Data from Alzheimer's Disease International (alzint.org) updated on June 2021



Data from Alzheimer's Disease International (alzint.org) updated on June 2021

Si può curare la malattia di Alzheimer (AD)?



2023

ANCORA NESSUNA CURA PER L'AD! ✖

Farmaci in grado di attenuare la sintomatologia del paziente ✔

Nel tempo diversi studi farmacologici..

Si può curare la malattia di Alzheimer (AD)?



Aducanumab
(2021, Biogen)

FDA ✓
EMA ✗



Leqembi
(2023, Biogen + Eisai)

FDA ✓
EMA ?



Entrambi agiscono sulla produzione di β -amiloide, riducendone la quantità

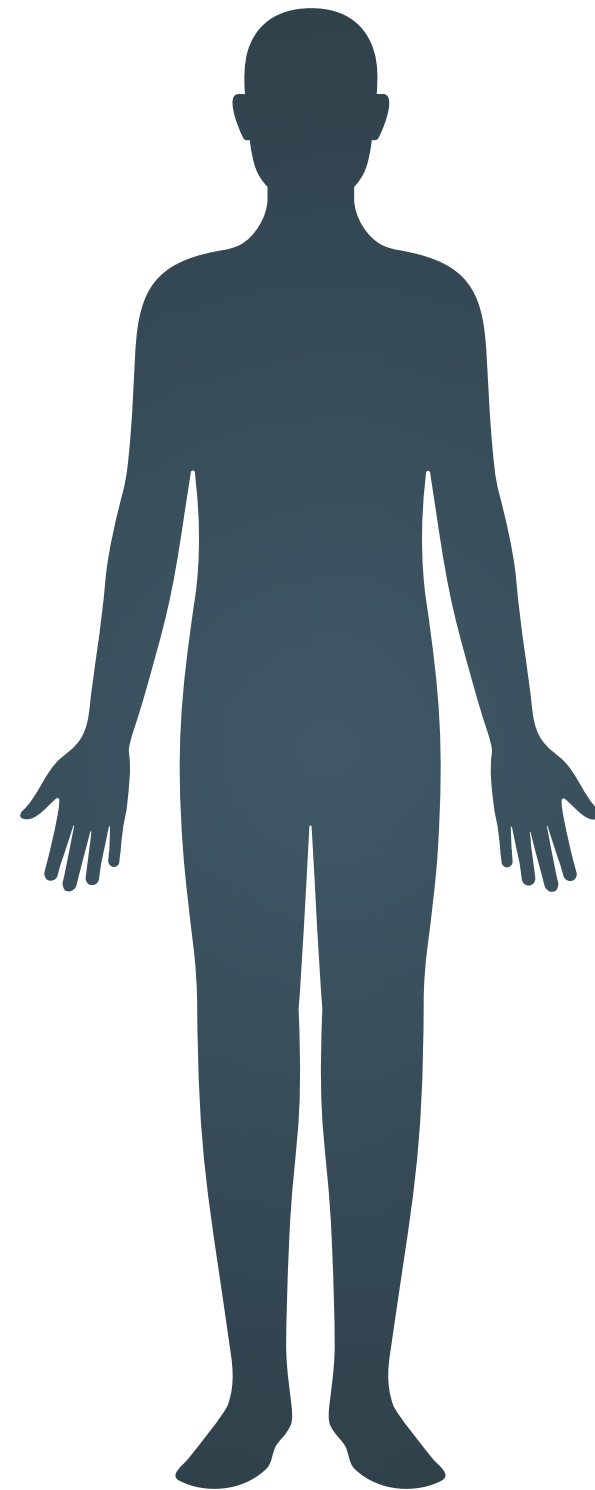
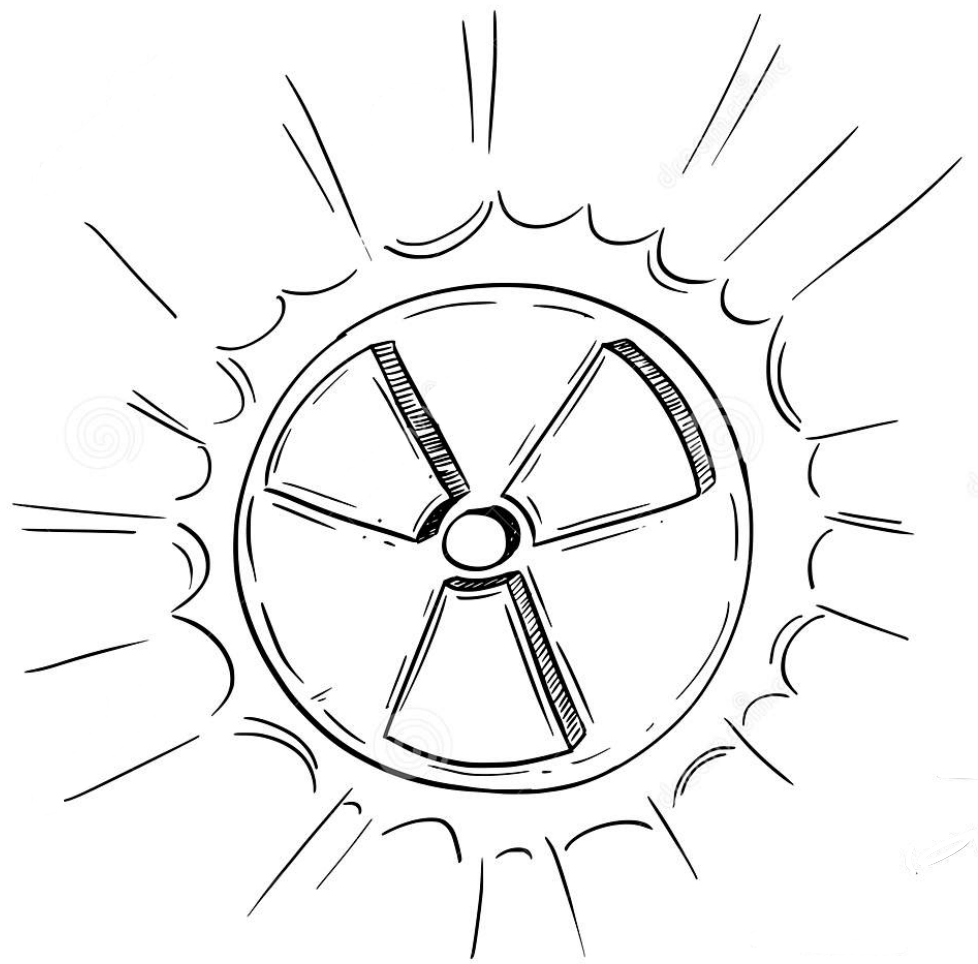
«... If significant (1–2 decades or more) delay (in disease onset and progression) can be achieved, this would be equivalent to the eradication of AD for many individuals of advanced age...»

S.A.Tatulian, Drug Disc Today 27(4):1027–1043, 2022

In che modo ci torna utile la Fisica?

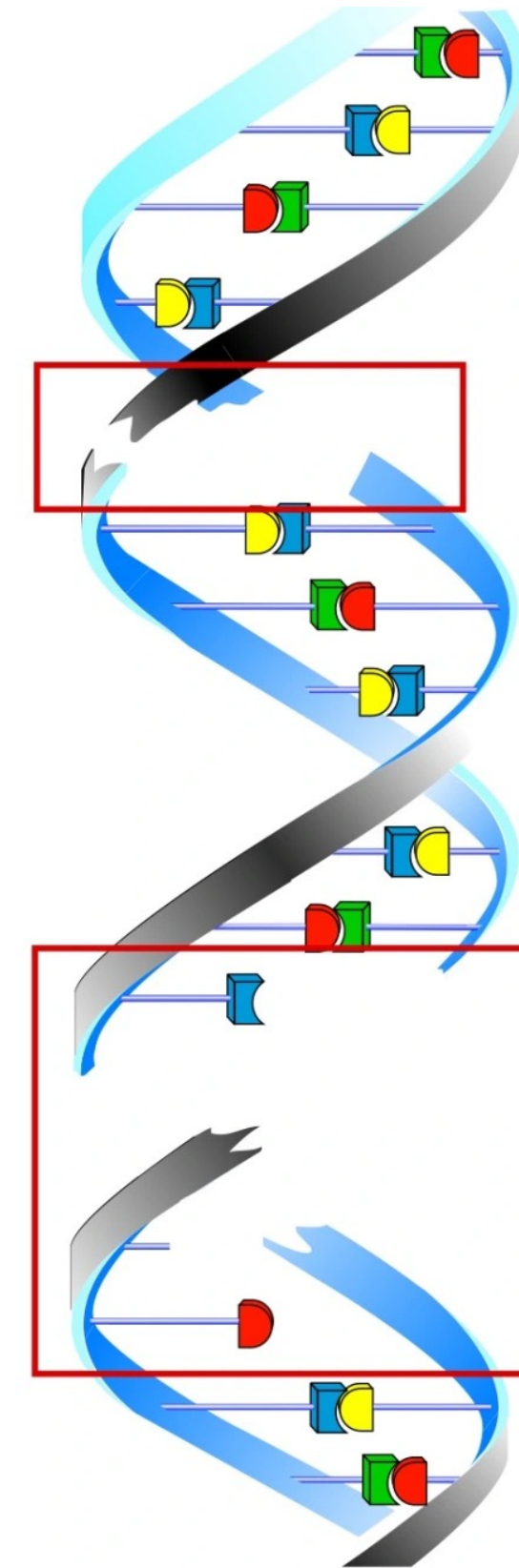
Radiazioni ed energia per curare alcune patologie

Radiazioni Ionizzanti

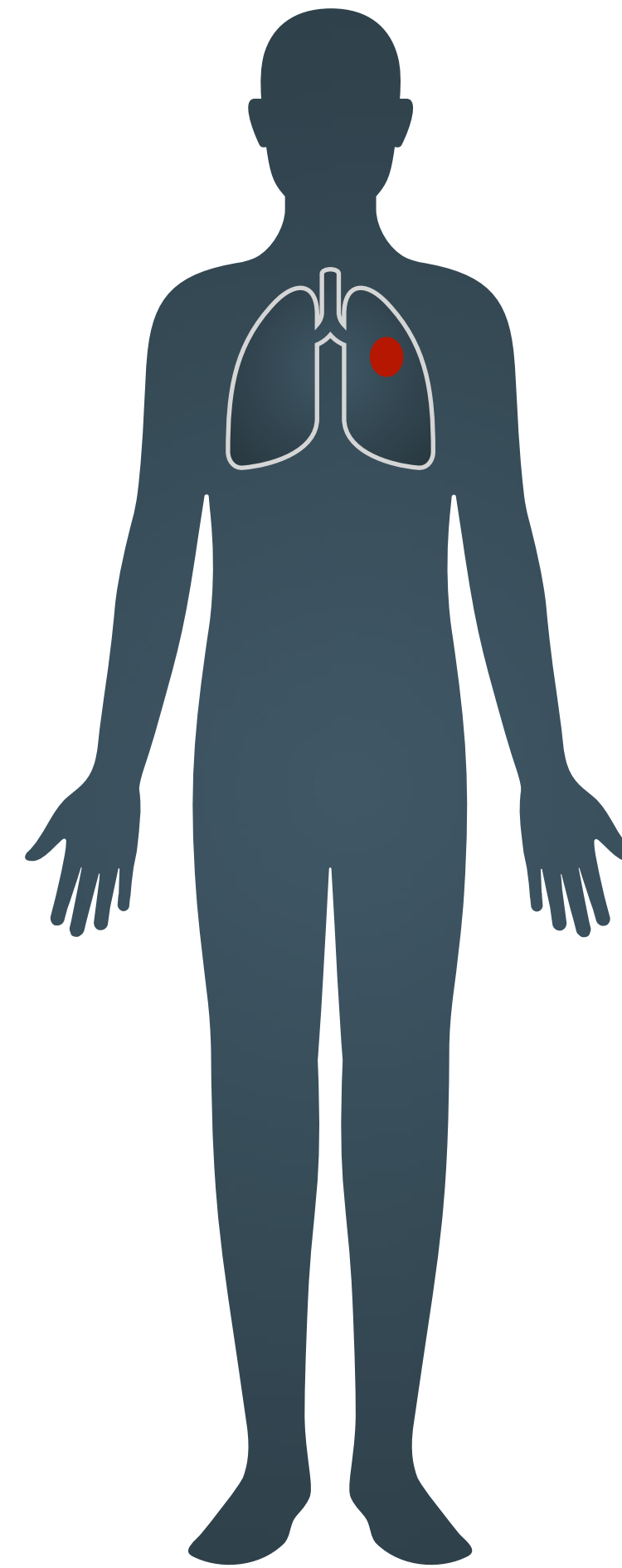


Lesioni a singolo o doppio filamento

Lesioni complesse

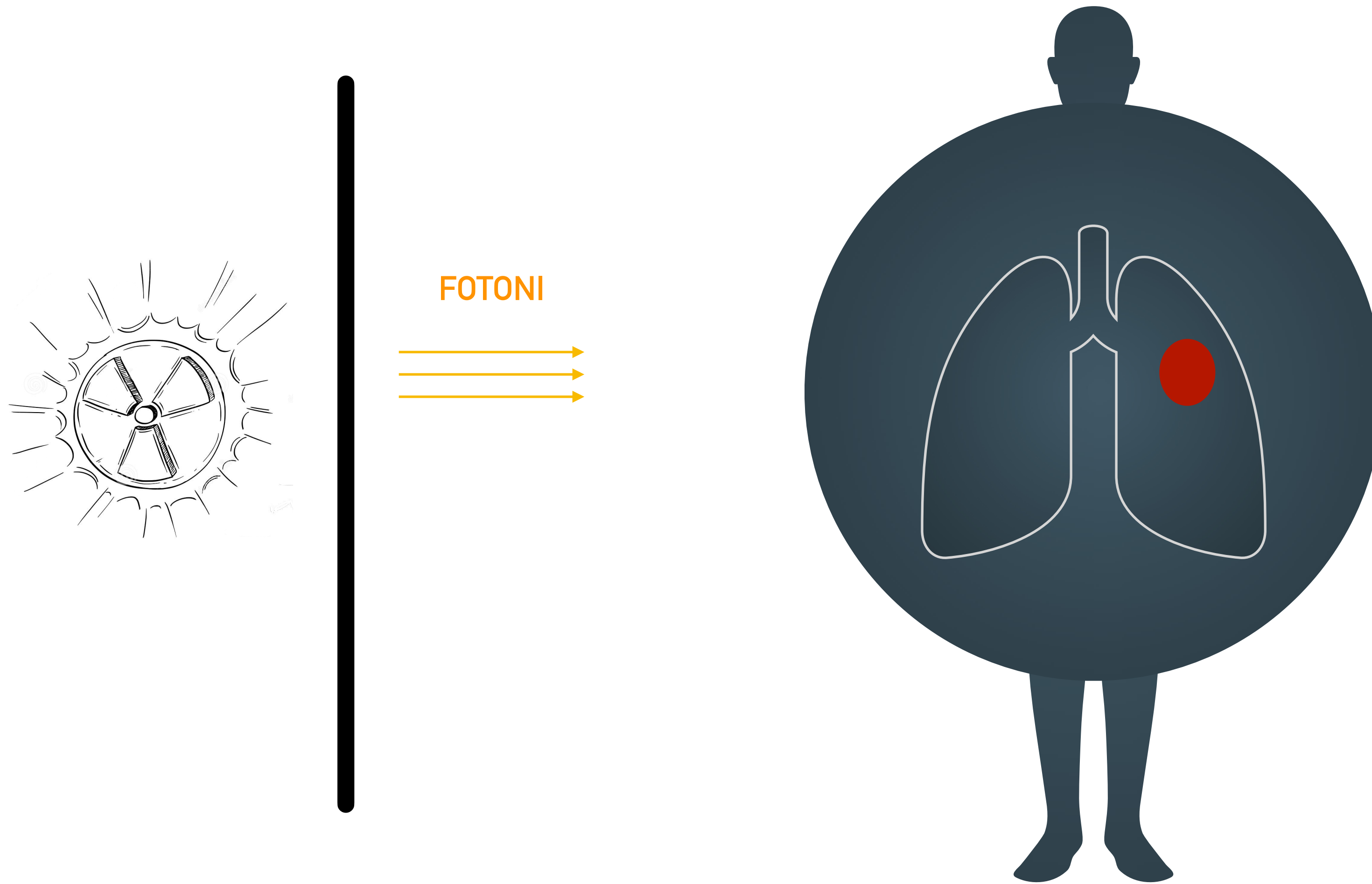


Radiazioni ed energia per curare alcune patologie



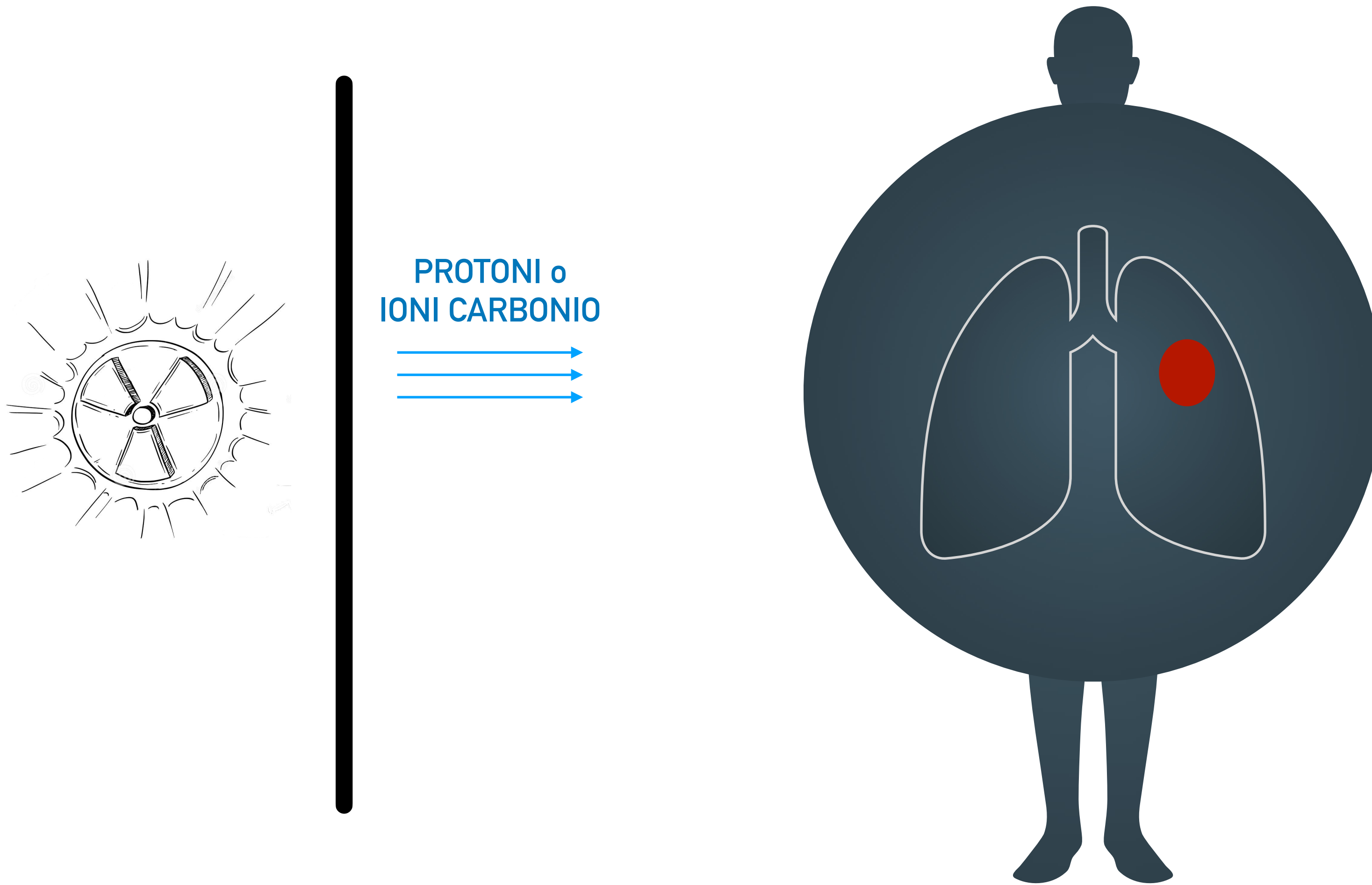
Radiazioni ed energia per curare alcune patologie

Radioterapia

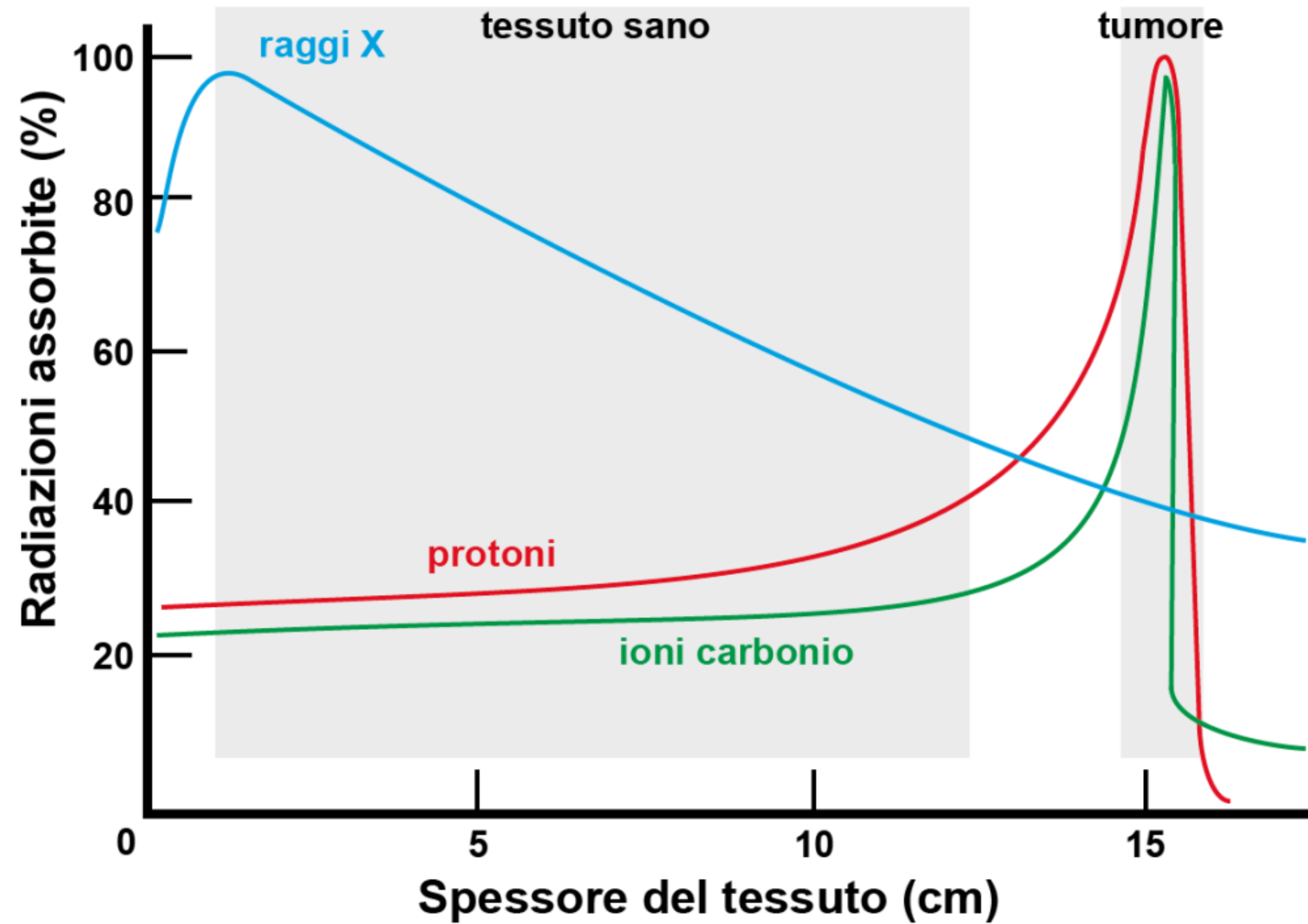


Radiazioni ed energia per curare alcune patologie

Adroterapia

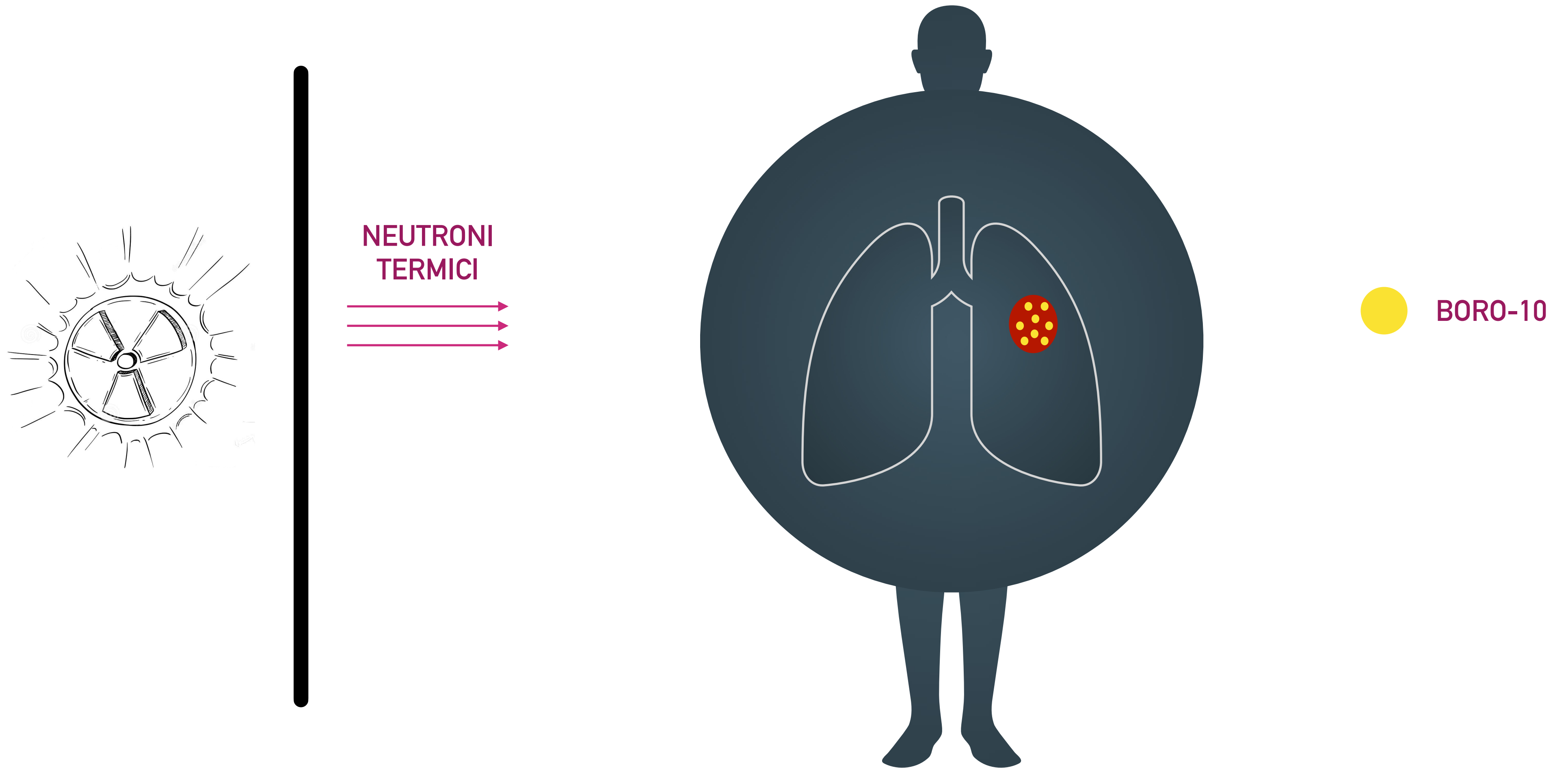


Raggi X e Ioni a confronto

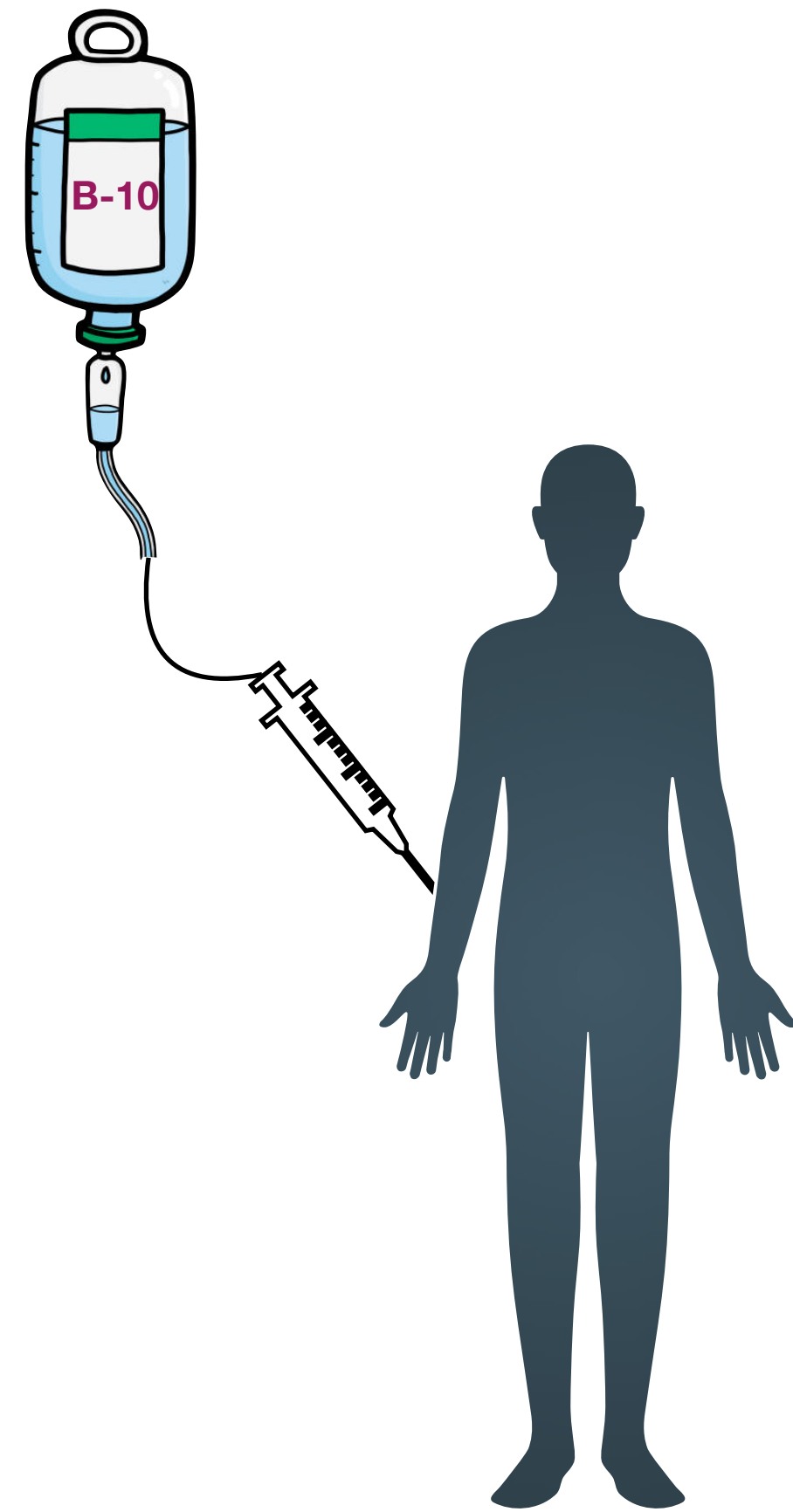


Radiazioni ed energia per curare alcune patologie

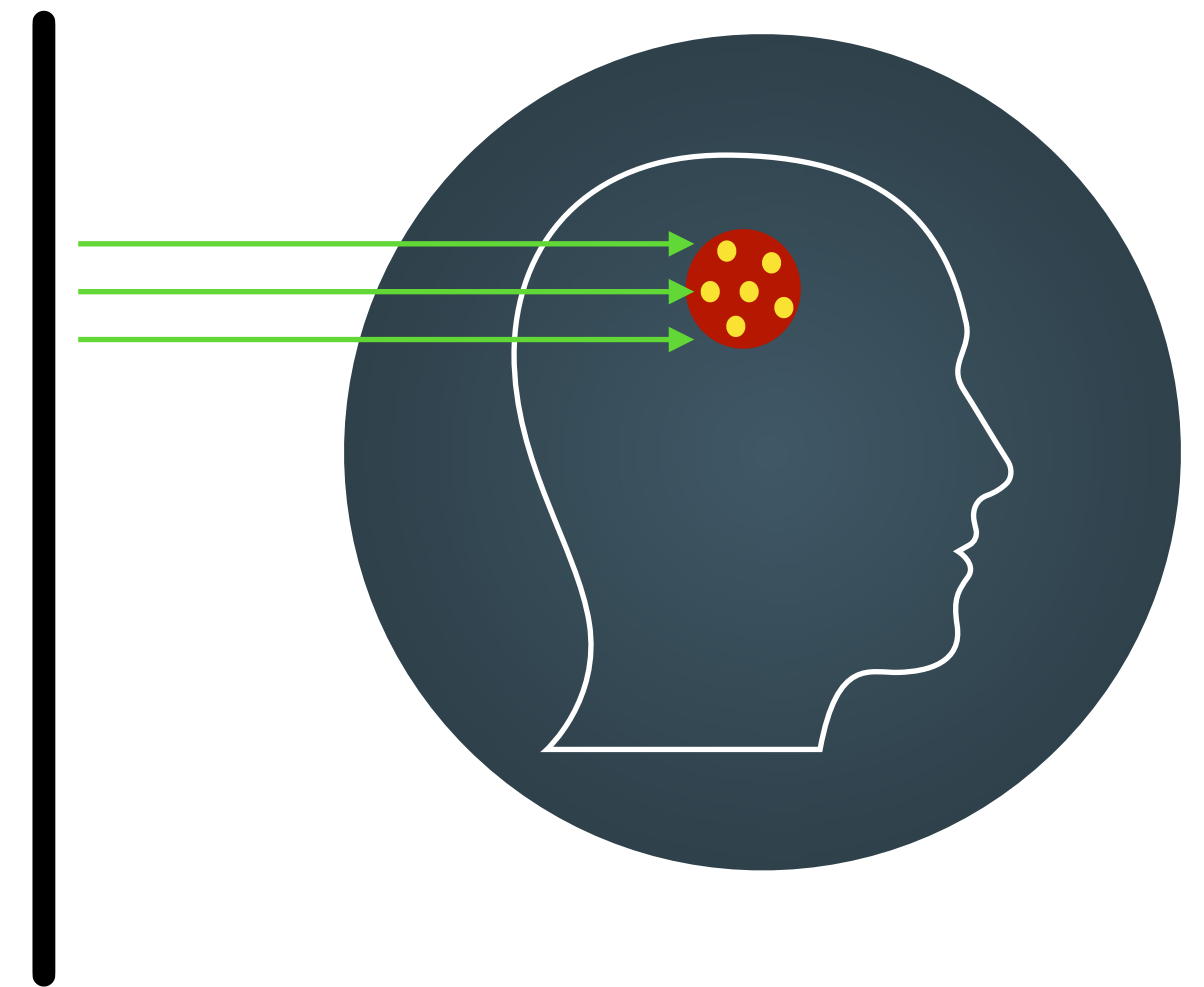
Terapia a Cattura Neutronica del Boro (BNCT)



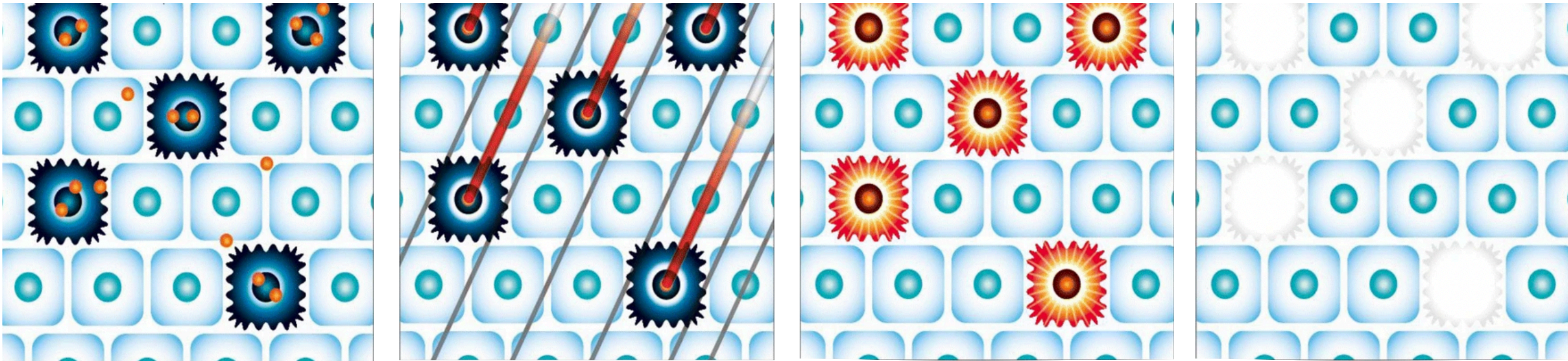
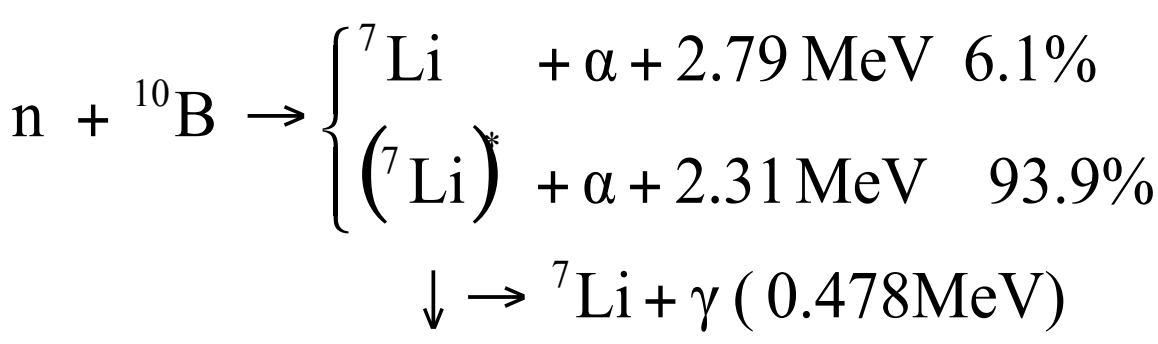
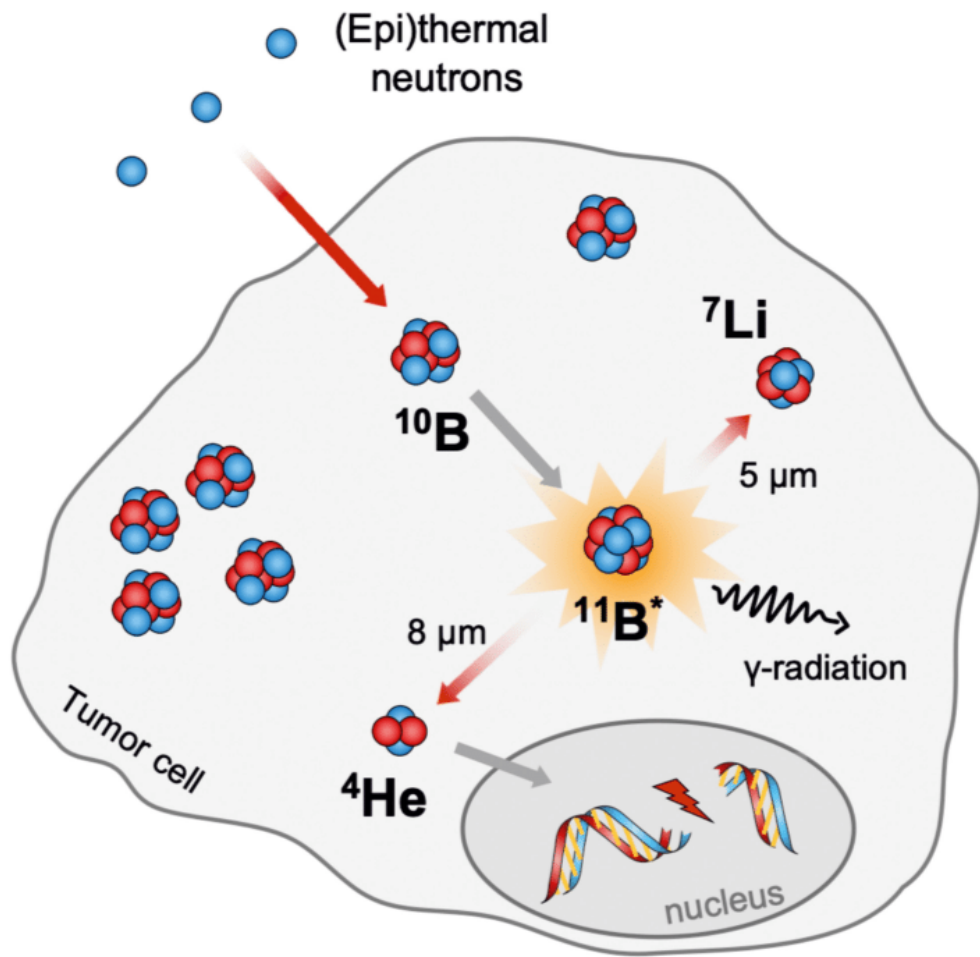
BNCT: come funziona?



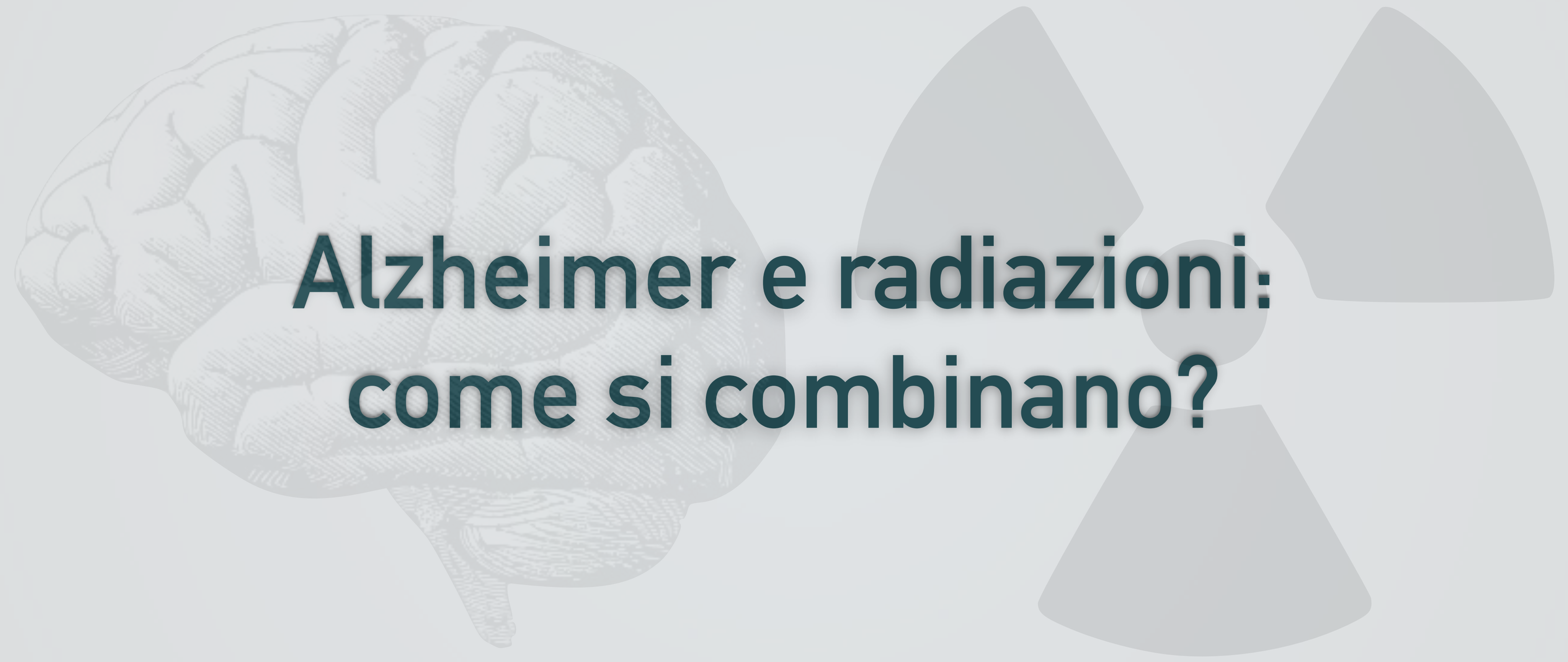
NEUTRONI
TERMICI



BNCT: cosa succede nella cellula?



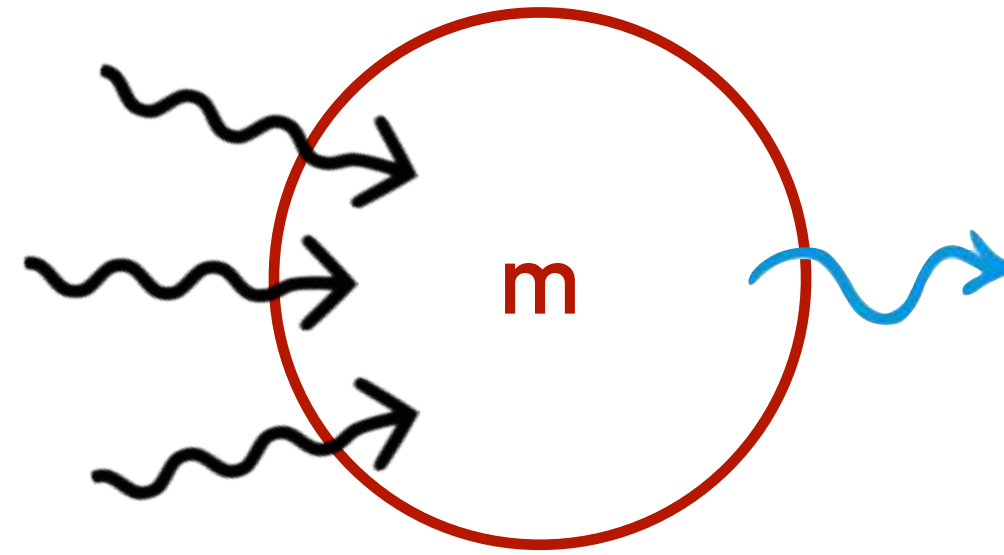
N. Suzuki, *Int J Clin Oncol* **25**, 43–50 (2020)



Alzheimer e radiazioni: come si combinano?

Qualche grandezza utile...

La radiazione interagisce con la materia depositando una certa energia

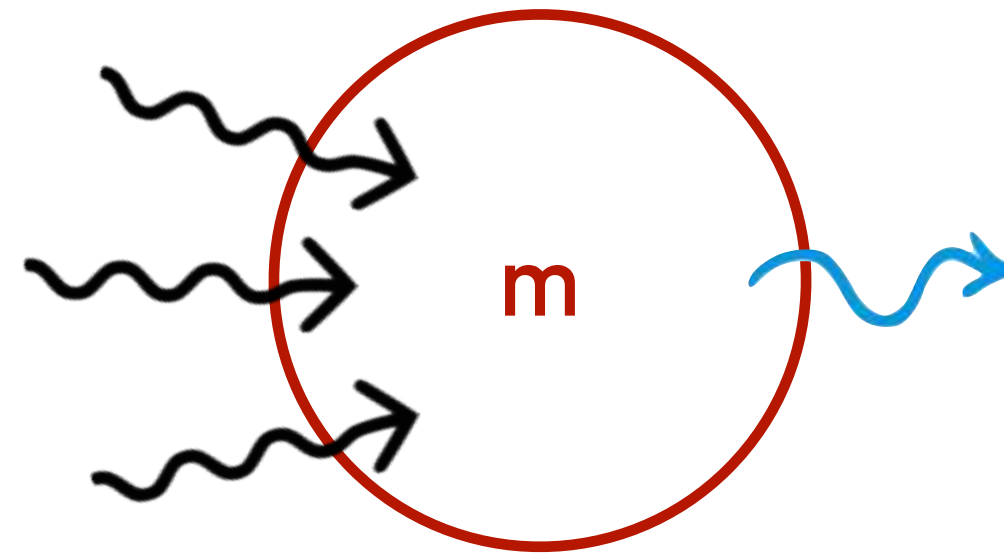


DOSE ASSORBITA

$$D = \frac{E}{m} \quad (\text{Gy})$$

Qualche grandezza utile...

La radiazione interagisce con la materia depositando una certa energia

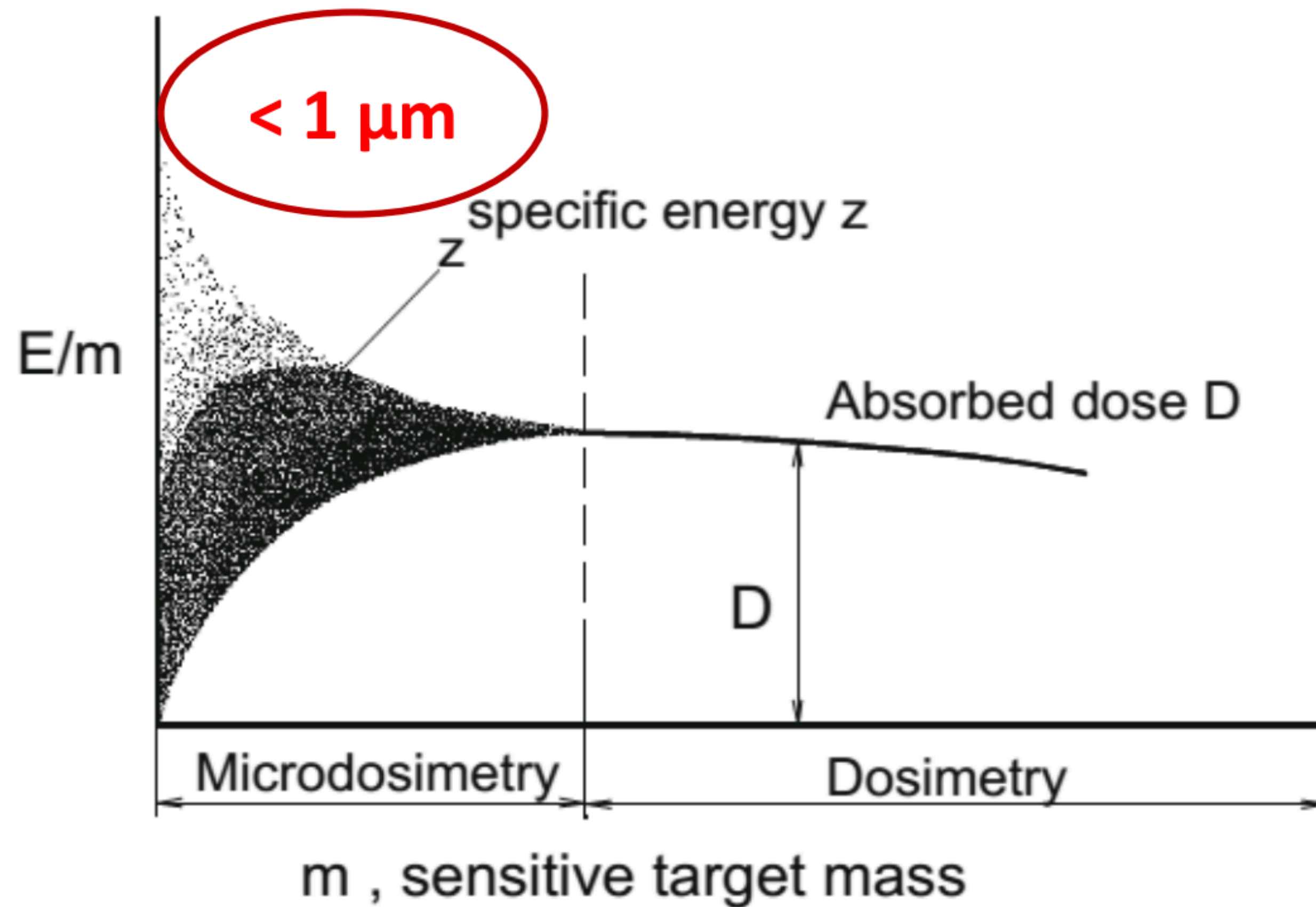


DOSE ASSORBITA

$$D = \frac{E}{m} \quad (\text{Gy})$$

Che cosa succede quando una massa diventa molto piccola?

Qualche grandezza utile...



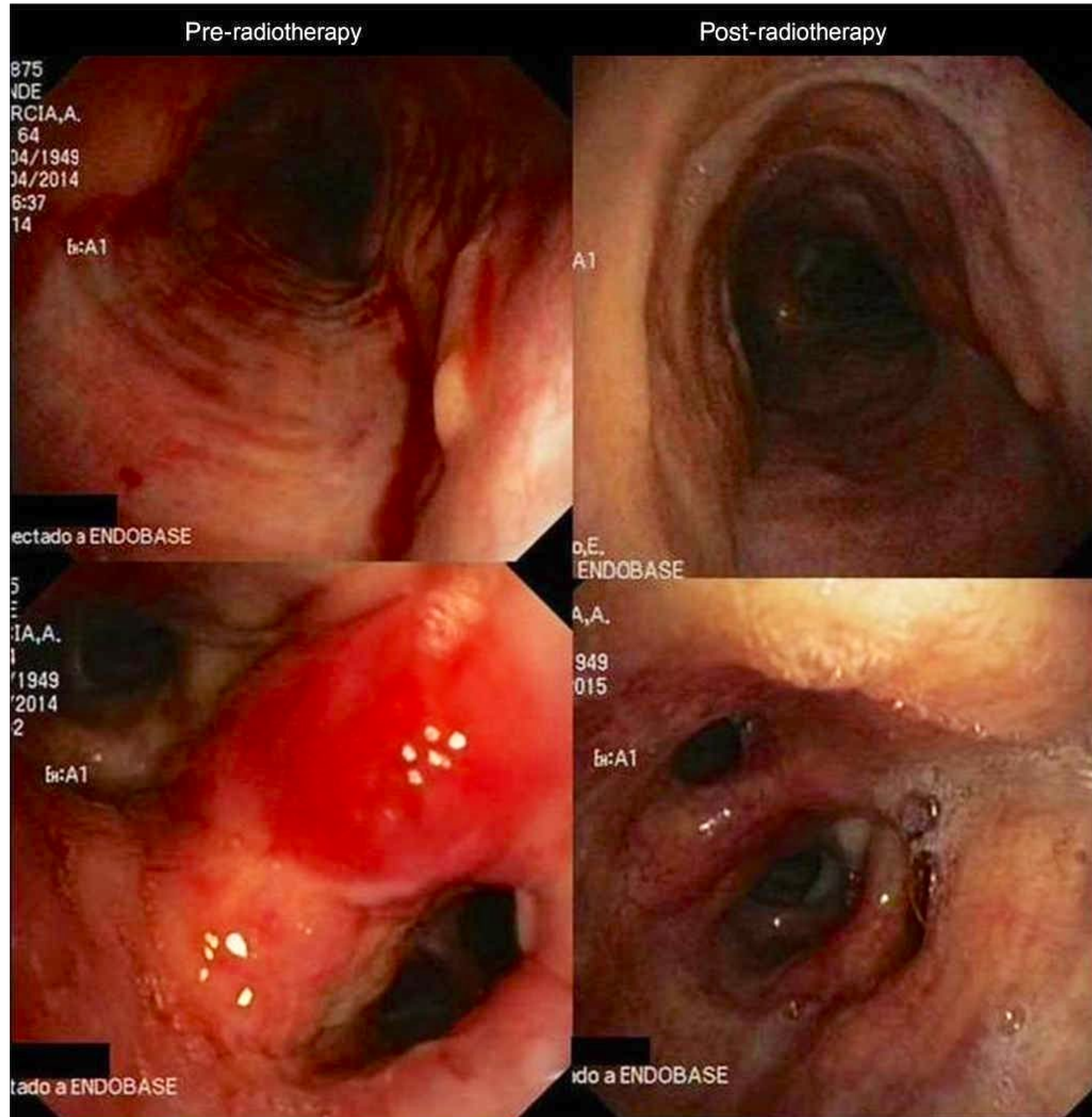
Il processo di interazione è STOCASTICO!

↓
Passaggio alla Microdosimetria

↓
ENERGIA SPECIFICA

$$z = \frac{\epsilon}{m} \quad (Gy)$$

Amiloidosi Tracheo-Bronchiale (TBA): trattamenti con radioterapia



Accumulo di amiloide nell'albero tracheo-bronchiale



Radioterapia convenzionale

Dose: 20 Gy frazionati in 2 settimane



Riduzione degli aggregati proteici

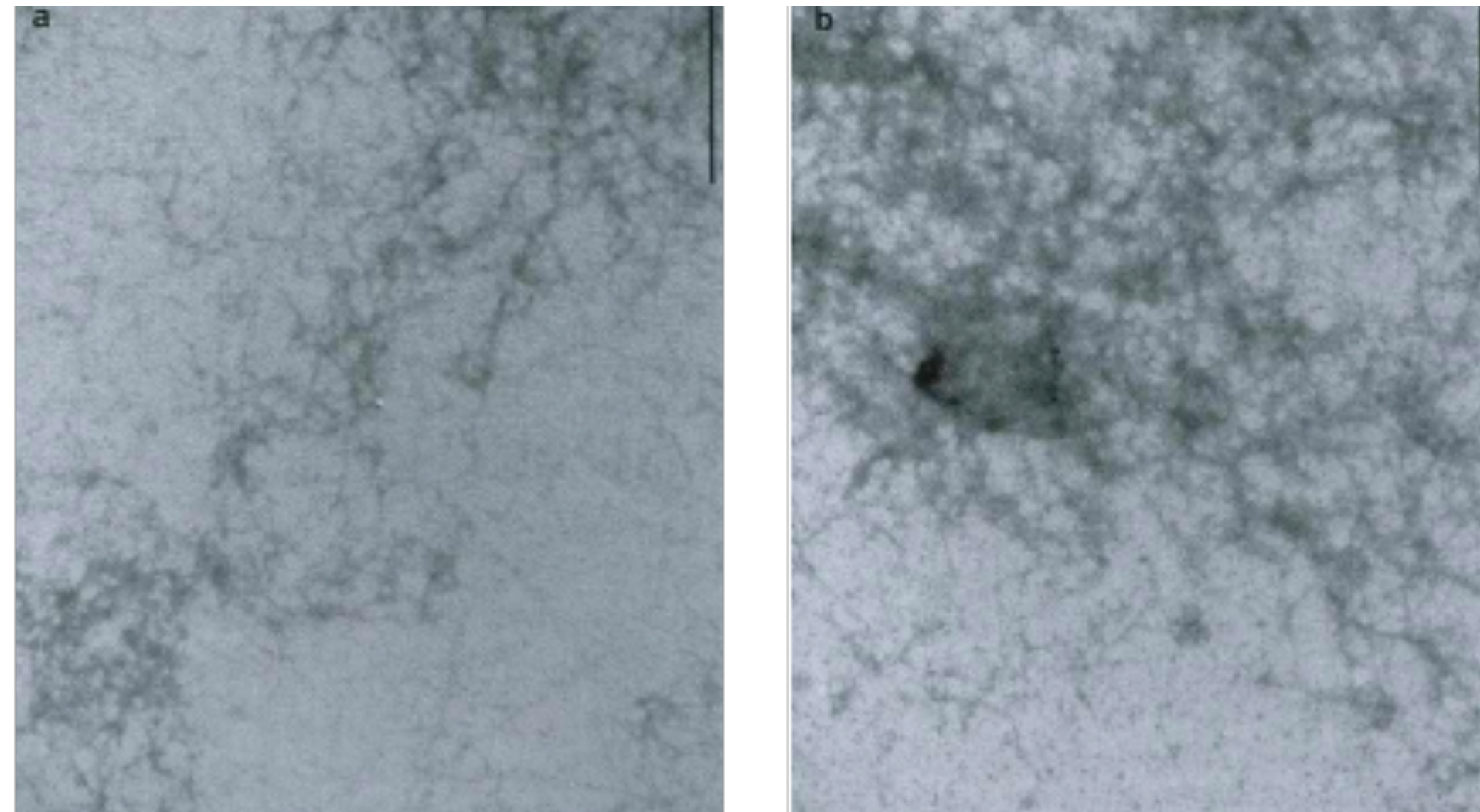


Perchè non provare ad utilizzare la radioterapia per trattare la malattia di Alzheimer?

F. Bistolfi, The Neuroradiology Journal 2008 21(5):683-692;

Malattia di Alzheimer e radioterapia: studi in-vitro ed in-vivo

Irraggiamento in vitro di fibrille di β -amiloide

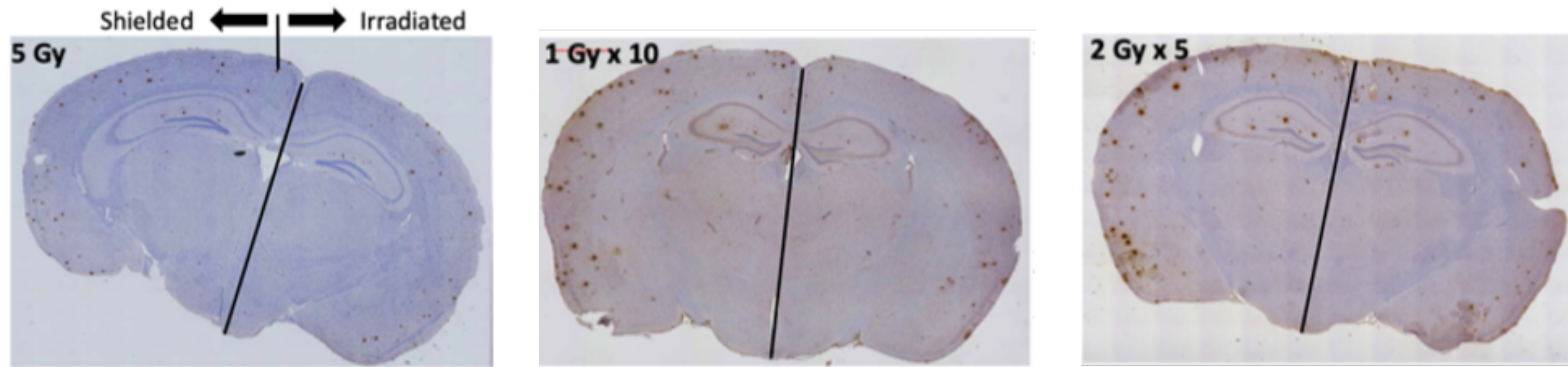


L. M. Patrias et al., Radiation Research 2011 175(3):375-381

Dose: 5-10-20 Gy

Malattia di Alzheimer e radioterapia: studi in-vitro ed in-vivo

Irraggiamento in vivo di modelli di cervelli di topo

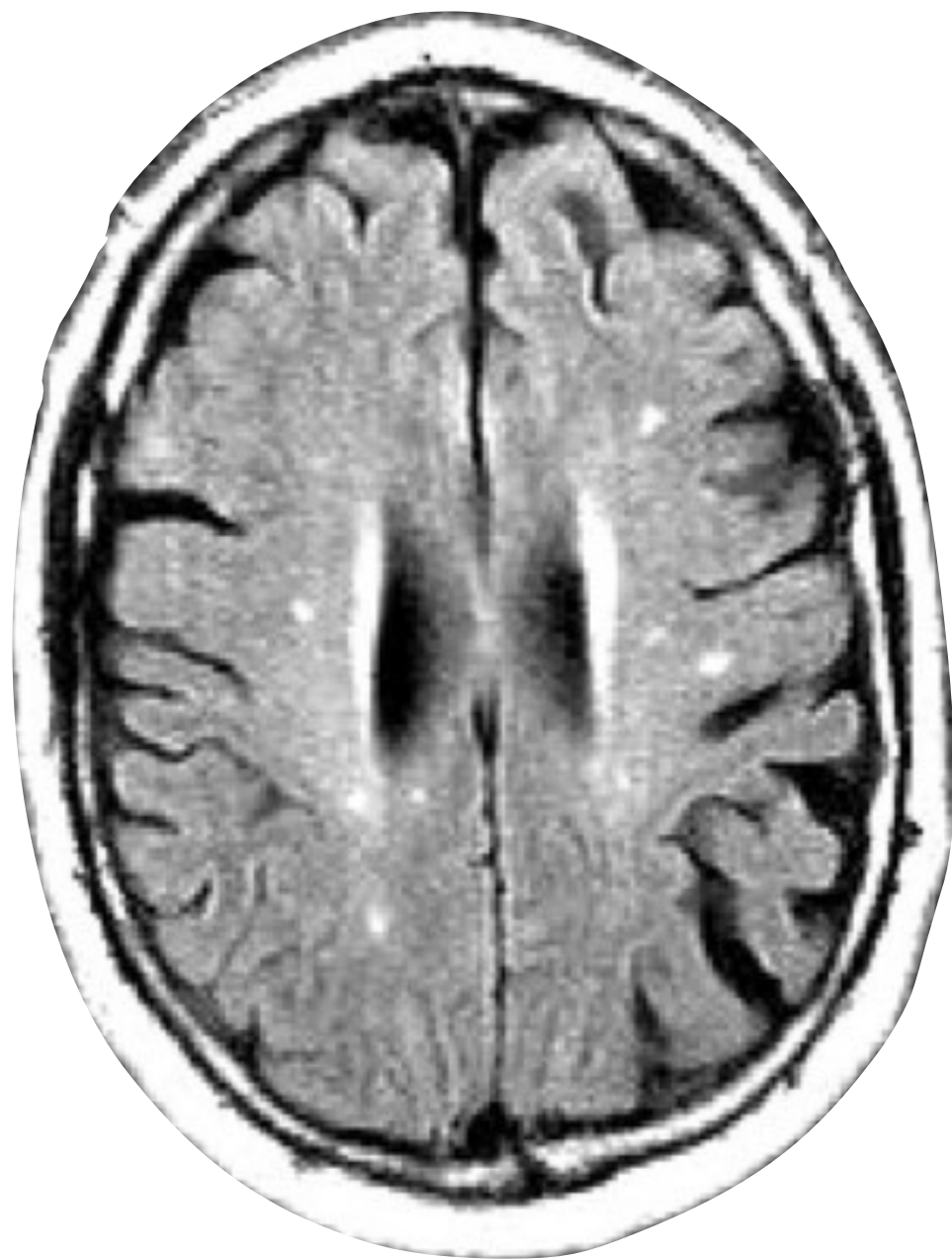


B. Marples et al., Radiotherapy and Oncology 2016 118(1):43-51

Metà destra del cervello irraggiata, metà sinistra controllo

Dose: 5, 10, 15 Gy e 1x10, 2x5 Gy

Malattia di Alzheimer e scan CT: studio pilota



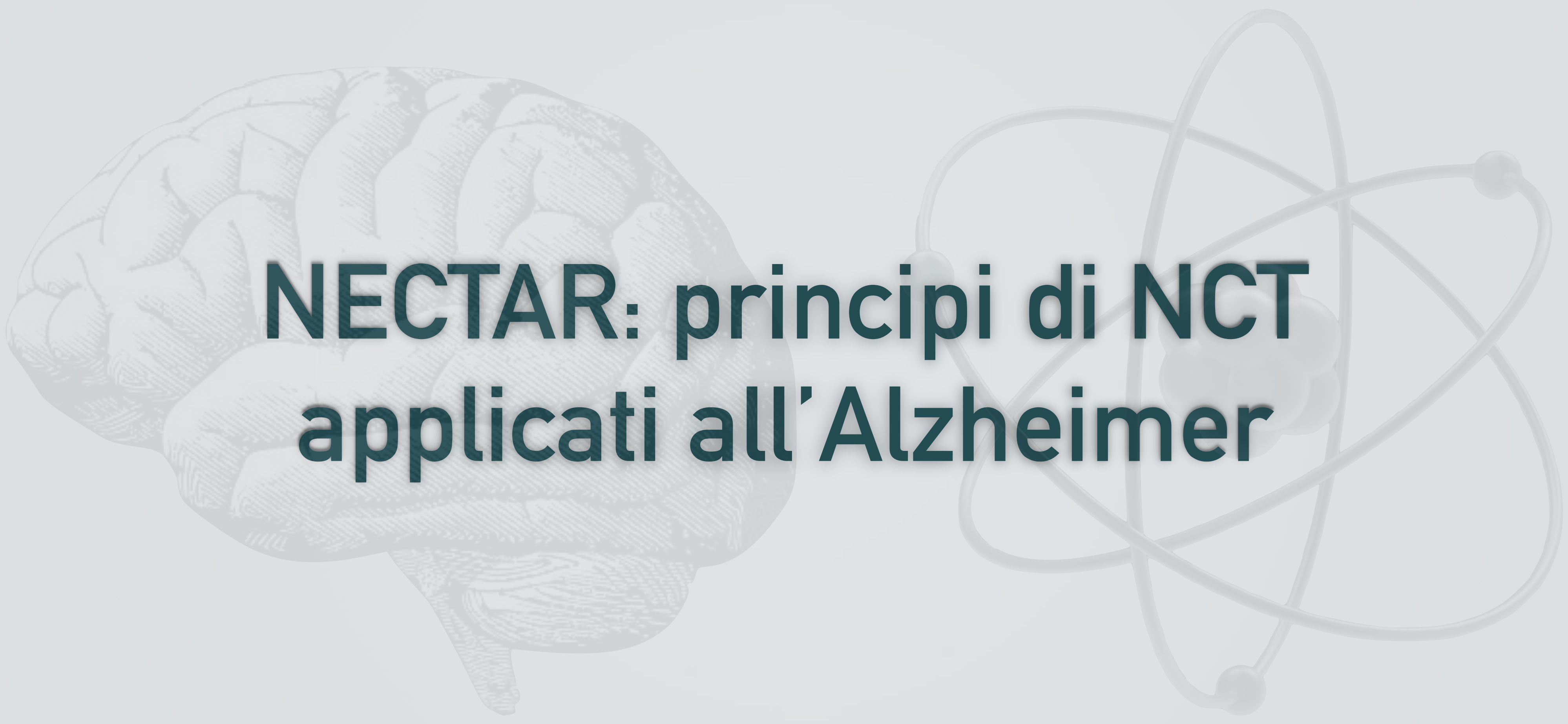
Studio pilota su una corte di pazienti sottoposti a scan CT



Osservati miglioramenti sulla sfera cognitiva e psichica dei pazienti

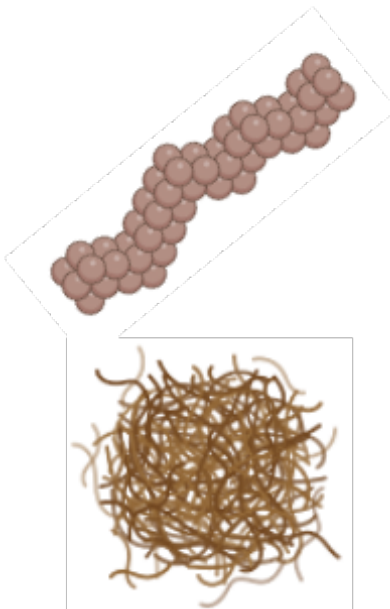
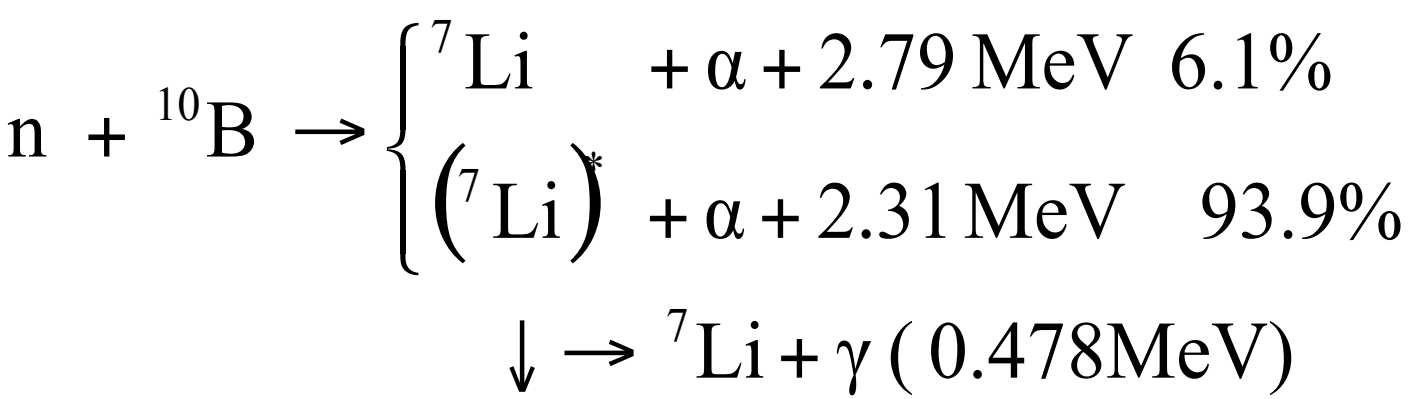
Date (2015)	July 23	August 06	August 20	October 01
Dose (CTDIvol):	82.34	38.74	46.94	38.54
	(39.49 + 42.85)			

J. M. Cuttler et al., Journal of Alzheimer's Disease 2021 80(3):1119-1128;



NECTAR: principi di NCT applicati all'Alzheimer

NECTAR: reazioni di cattura neutronica per rompere gli aggregati



Fibrille mature
(l ~ 10² um)

Placche
(d ~ 10 um)



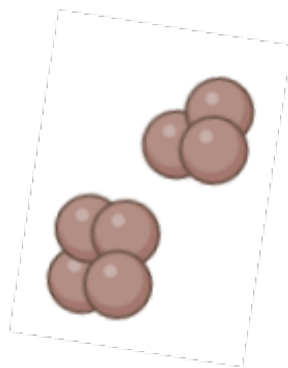
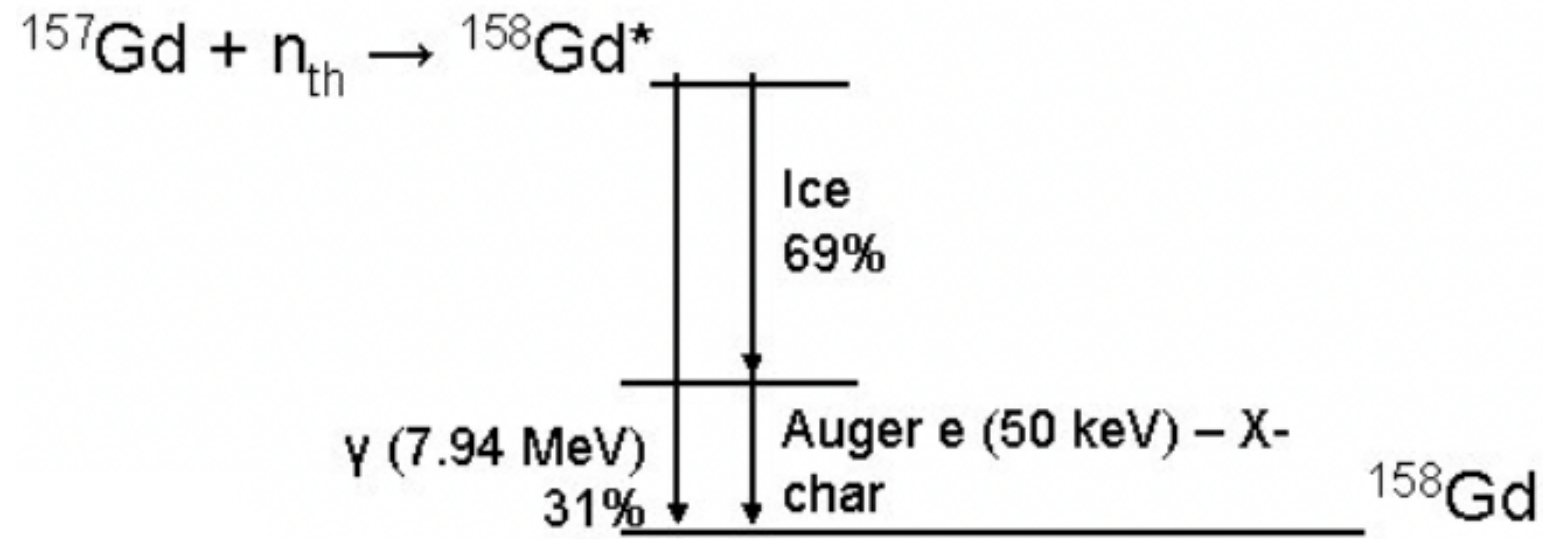
⁷Li

R ~ 5 um



⁴He

R ~ 9 um



Oligomeri
(d ~ pochi nm)



e⁻

R ~ fino a 10² nm



Attivazione cellule della glia
+
Risposta infiammatoria

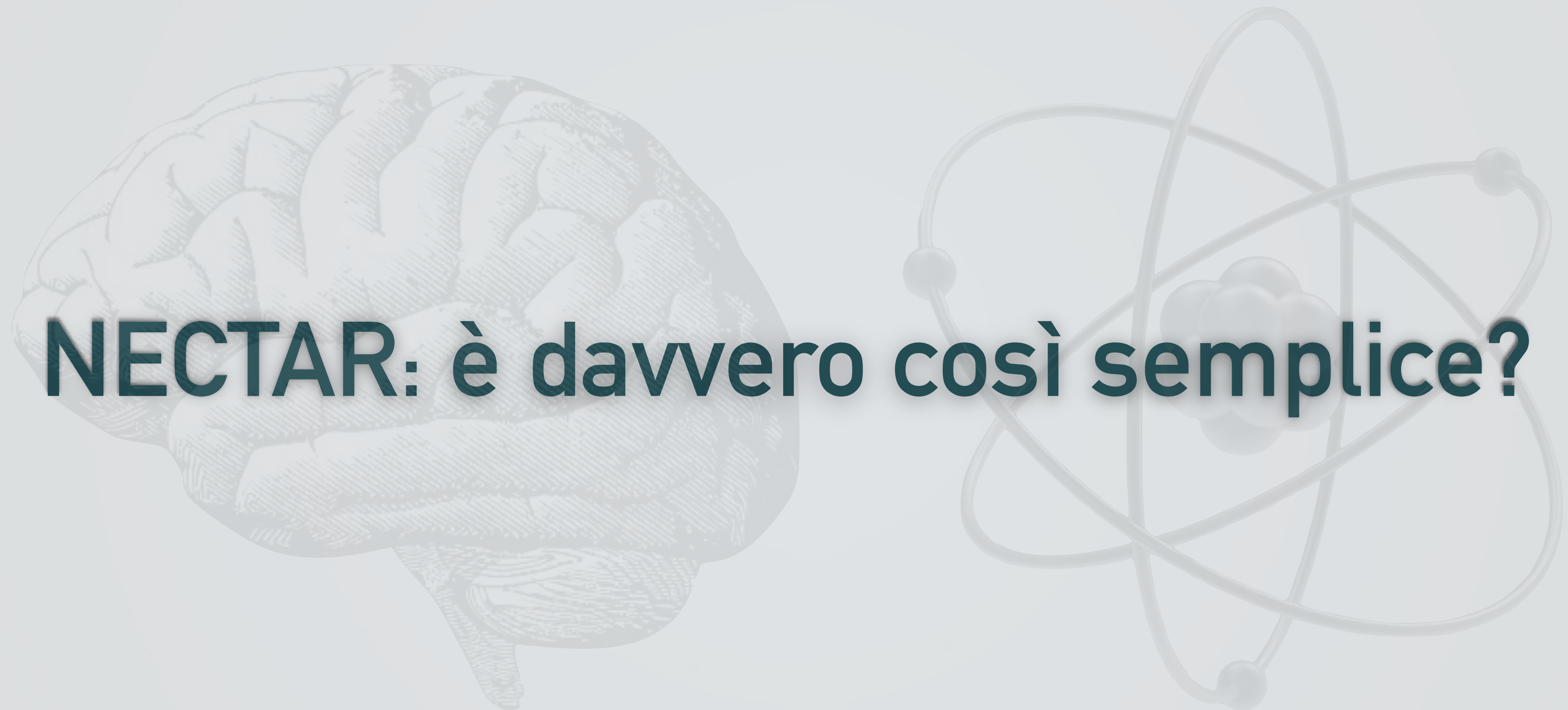
Quindi... vogliamo fare NCT sull'Alzheimer?

NCT = trattamento per i tumori con alte dosi ed alti dose rate

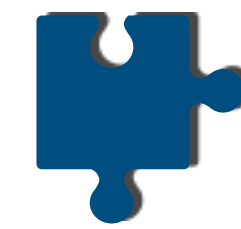
NECTAR = trattamento basato su basse dosi e bassi dose rate che coinvolge l'intero cervello (organo fortemente radiosensibile!)



Nuova applicazione dell'NCT: nuovi bersagli e nuovi trattamenti



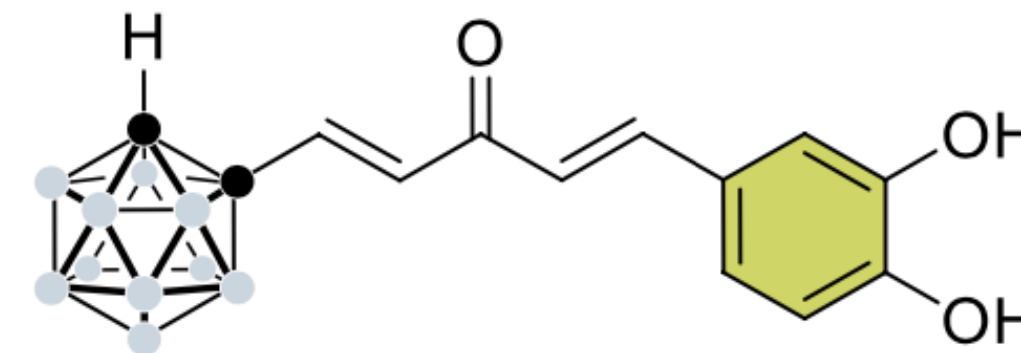
NECTAR: quali passi muovere?



Veicolanti B-10 e Gd-157

Attraversare Barriera Emato-Encefalica

Legame selettivo con la proteina



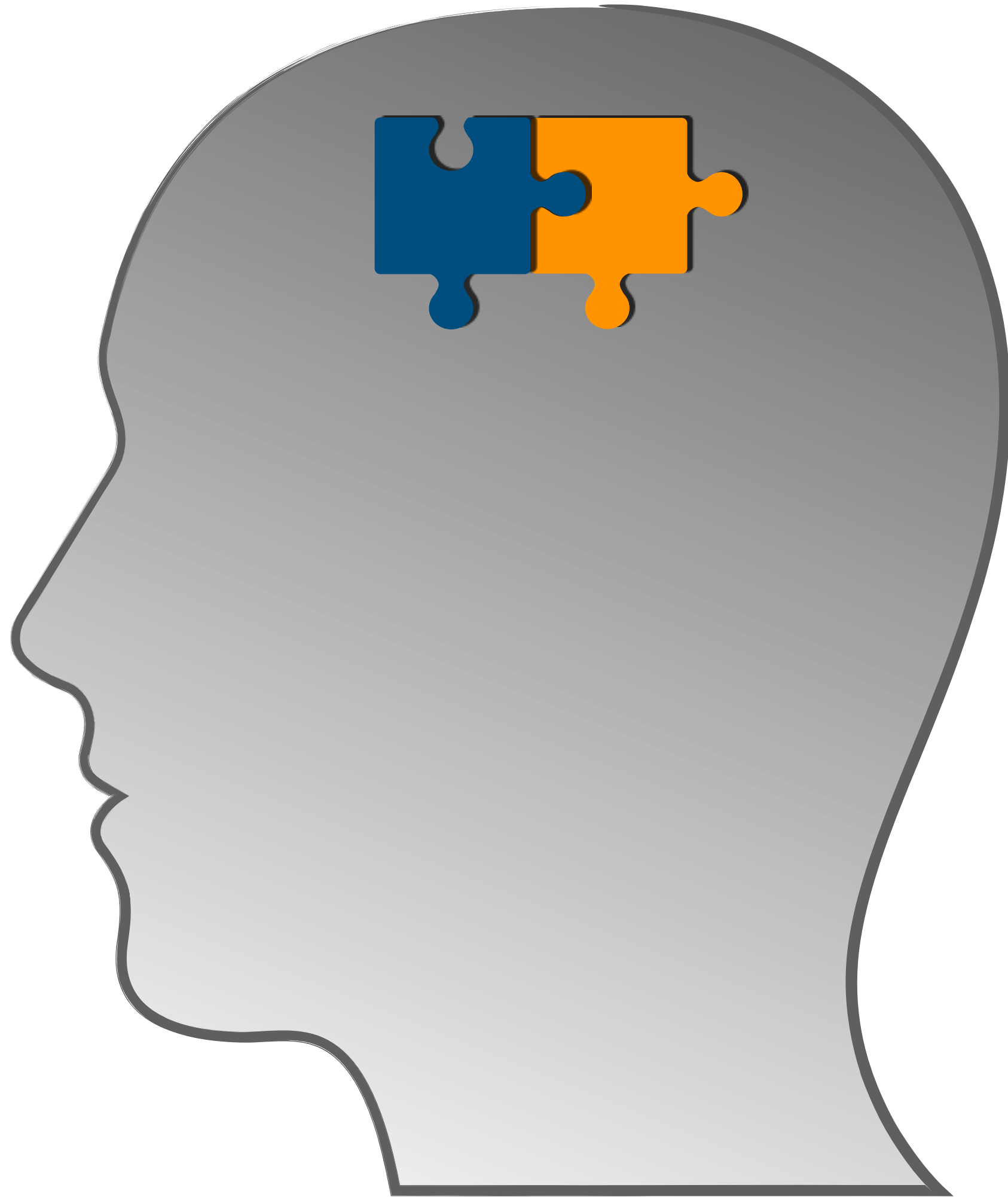
CHIMERA

Florbetaben

Fenice

BPIB

NECTAR: quali passi muovere?



Condizioni di irraggiamento

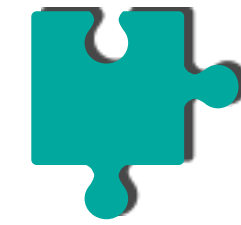
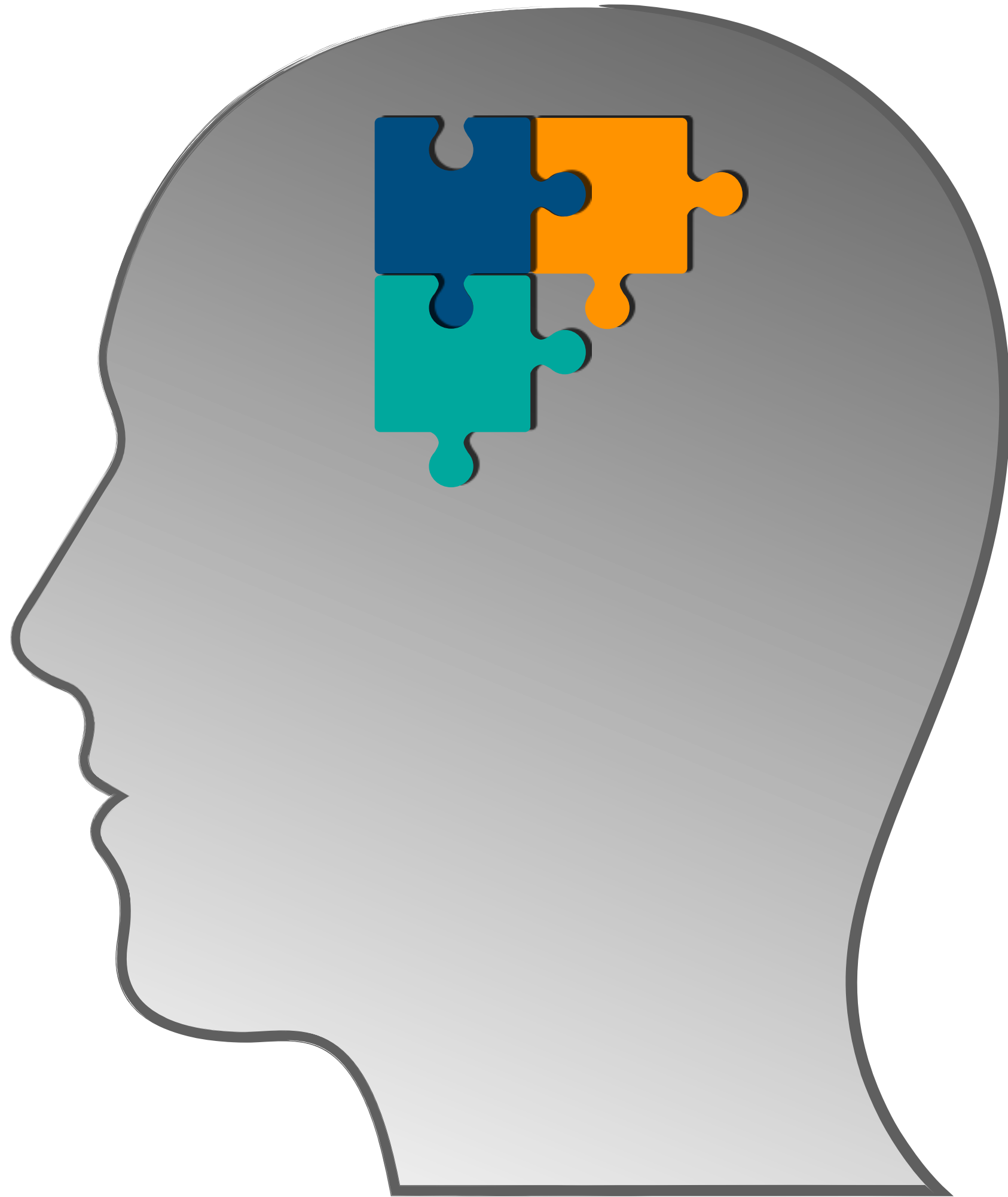
Energie e tempi di irraggiamento

Valutazione delle dosi opportune

NECTAR: quali passi muovere?



RAYLAB



Sviluppo di microdosimetri

Misura della dose utilizzata nel corso degli irraggiamenti

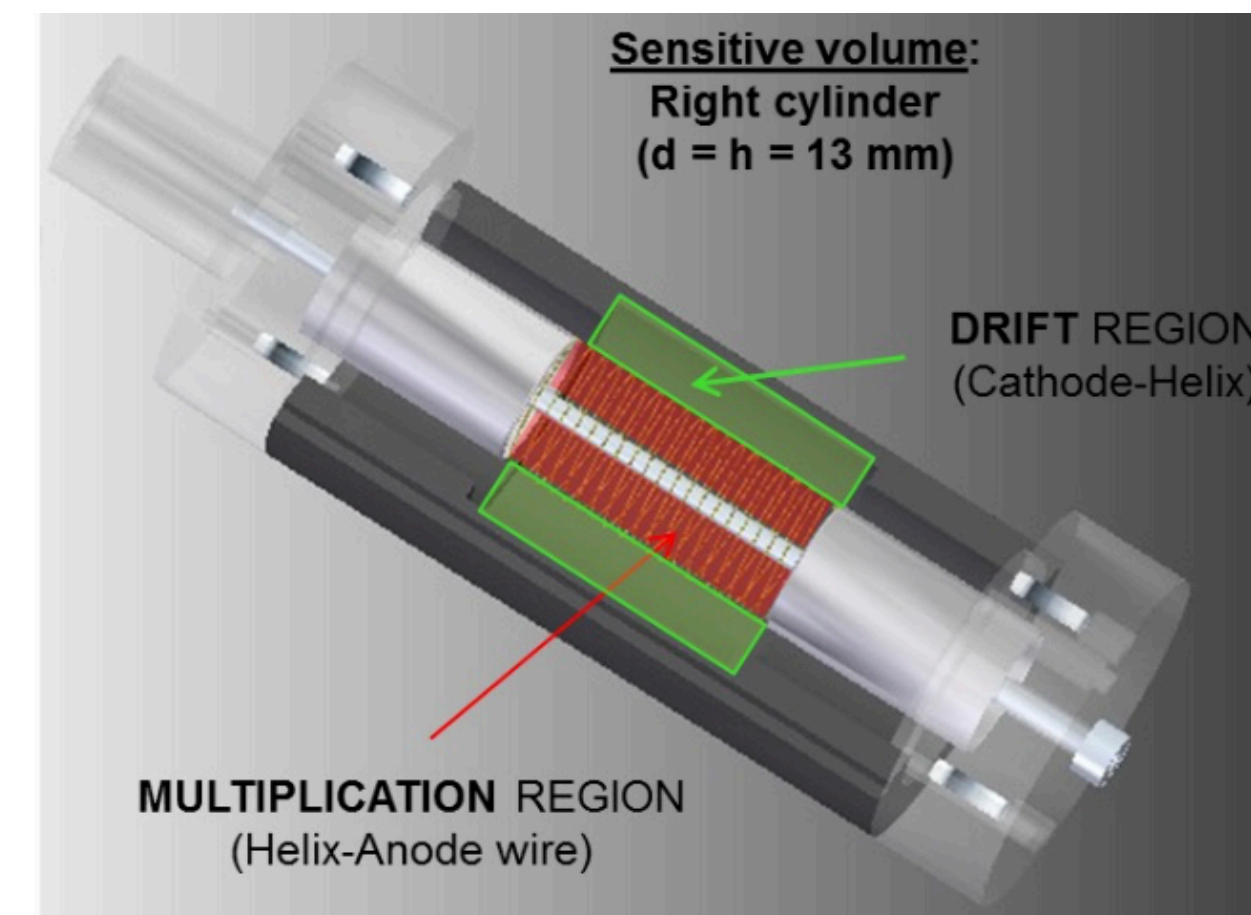
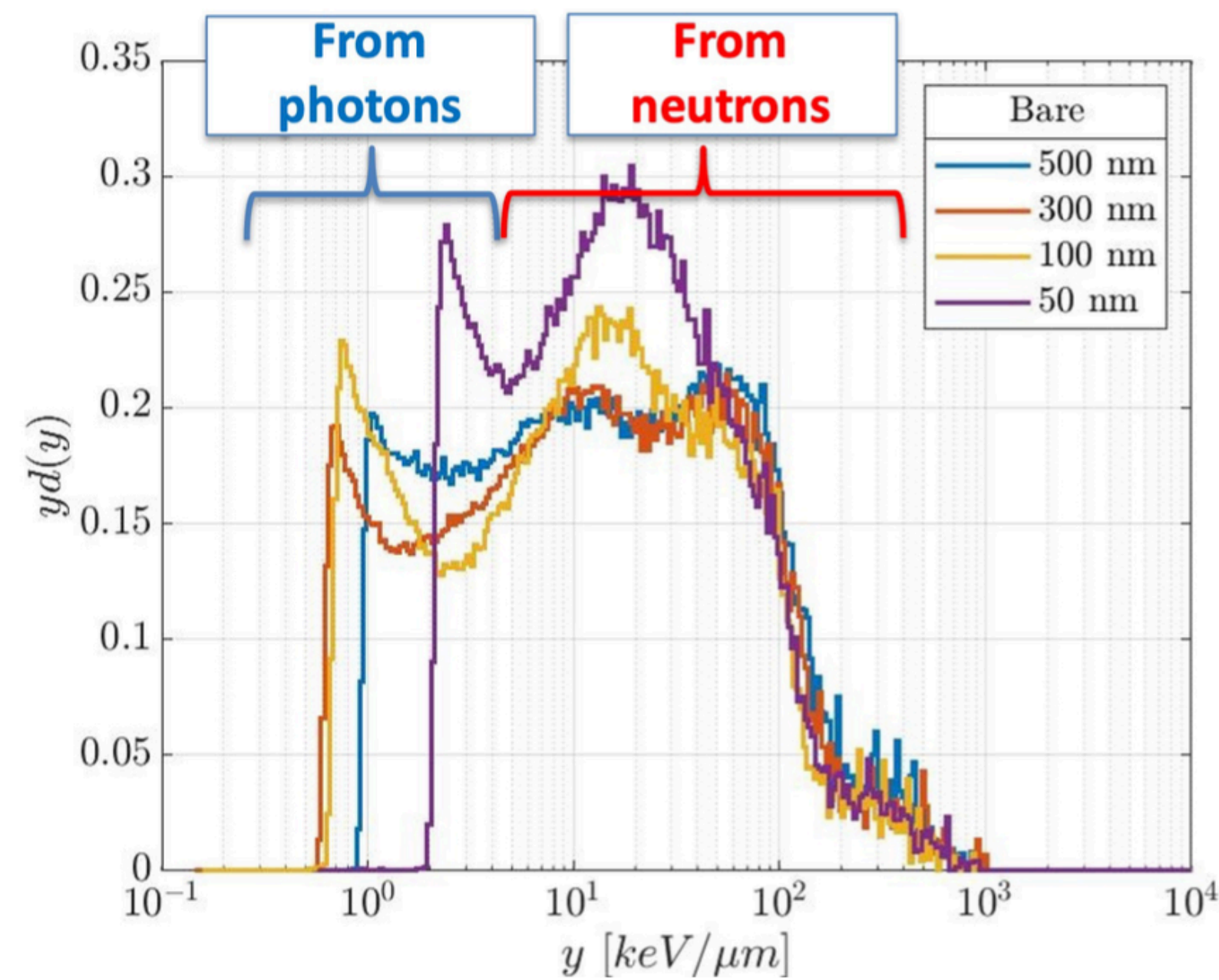
NECTAR: quali passi muovere?



Misuriamo le grandezze fisiche con i microdosimetri



Le validiamo con le simulazioni Monte Carlo



NECTAR: quali passi muovere?

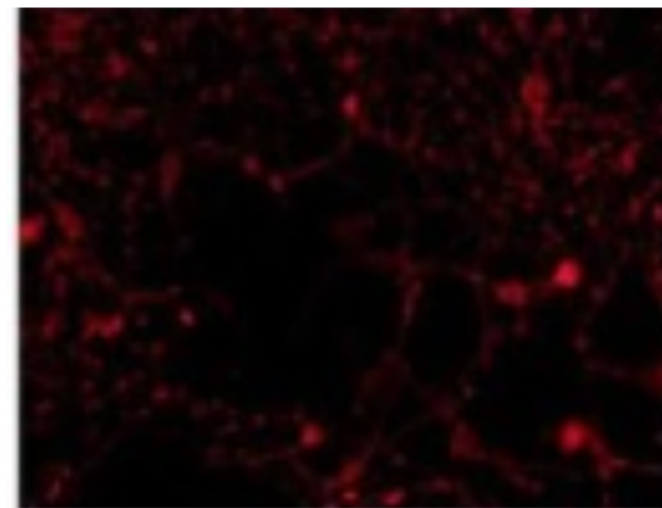


Come stabiliamo se le grandezze misurate (e validate) producono l'effetto biologico desiderato?

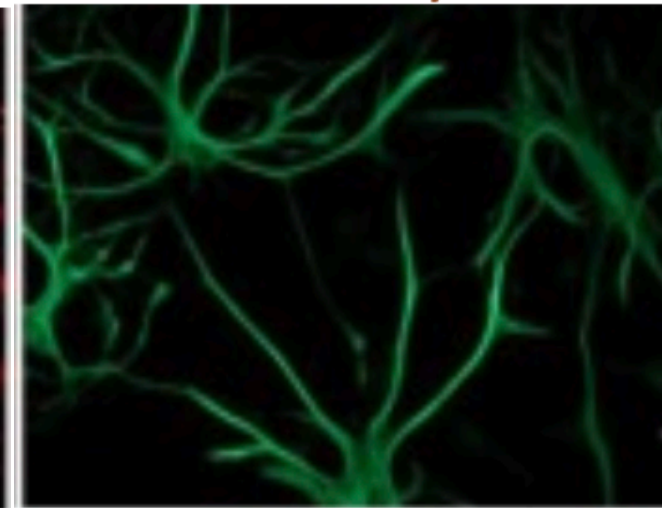
In-vitro



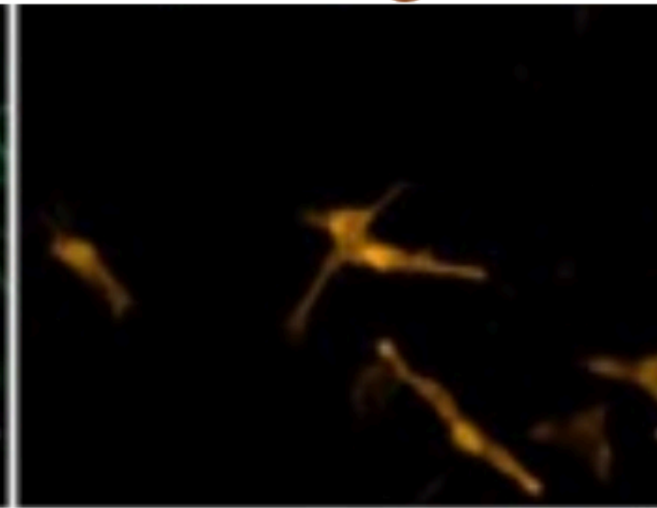
Neurons



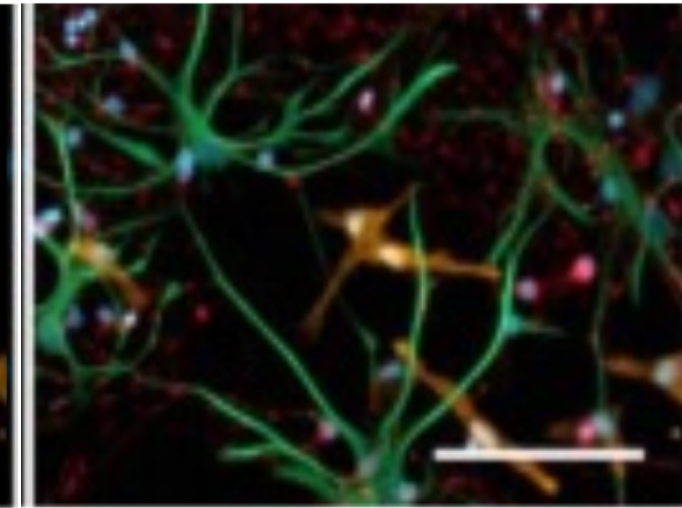
Astrocytes



Microglia



Co-cultures

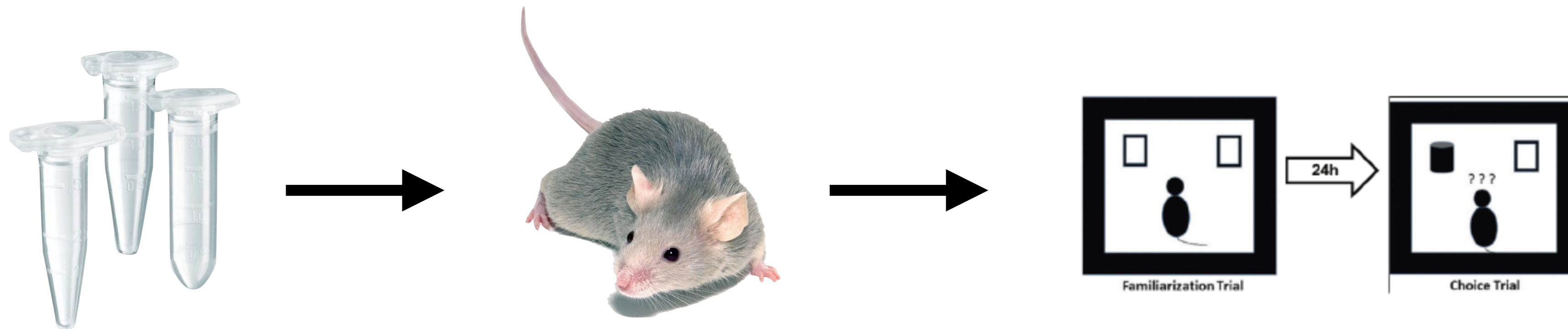


NECTAR: quali passi muovere?

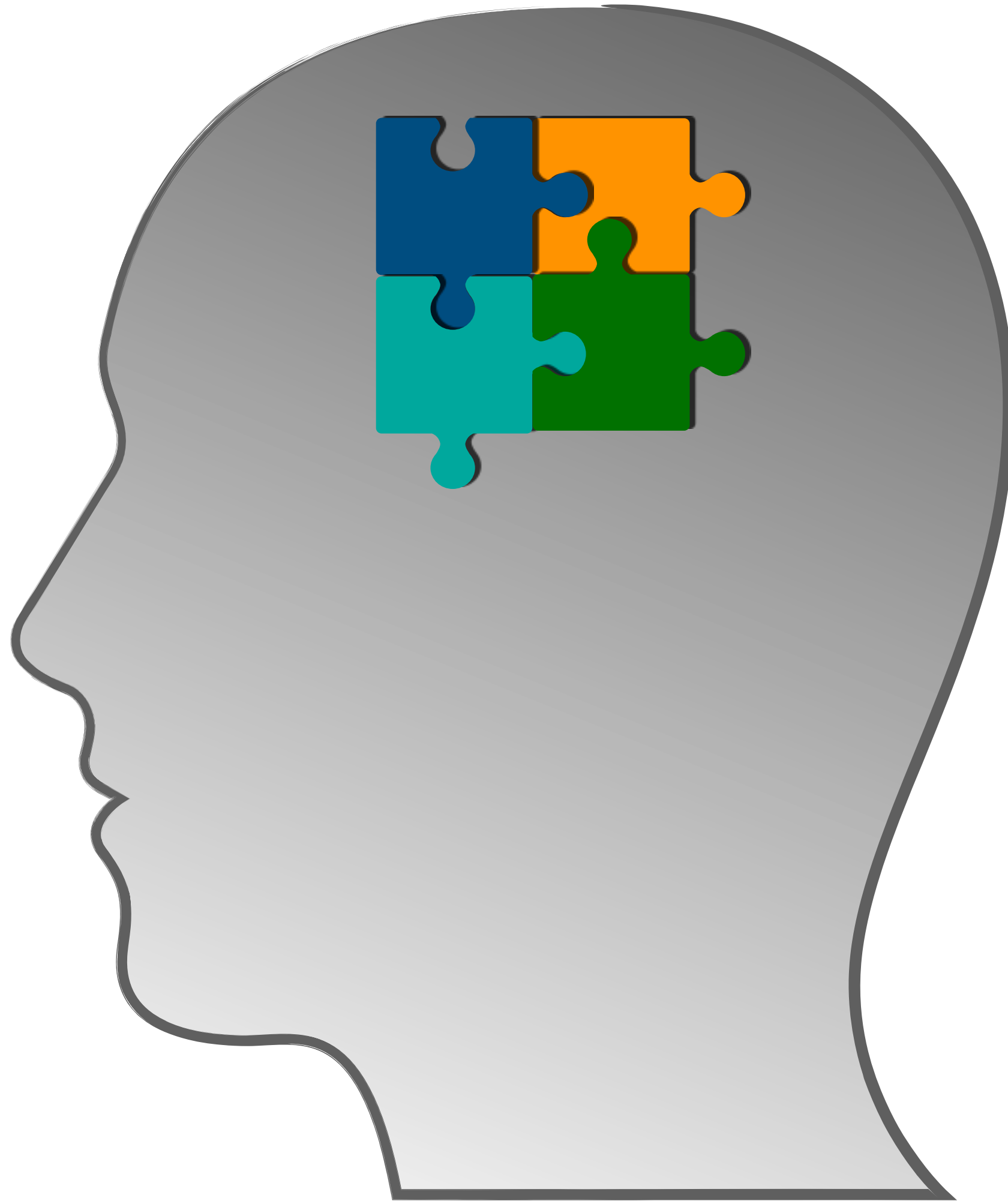


Come stabiliamo se le grandezze misurate (e validate) producono l'effetto biologico desiderato?

In-vivo



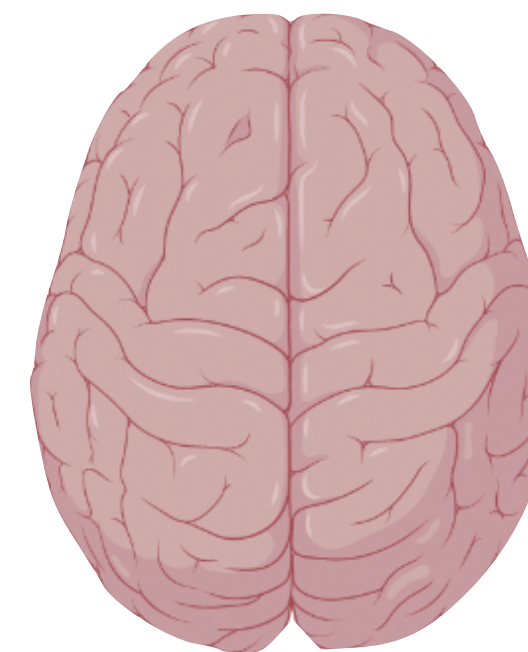
NECTAR: quali passi muovere?



Valutazione della tossicità indotta

Aberrazioni cromosomiche indotte nei neuroni

Morte cellulare indotta

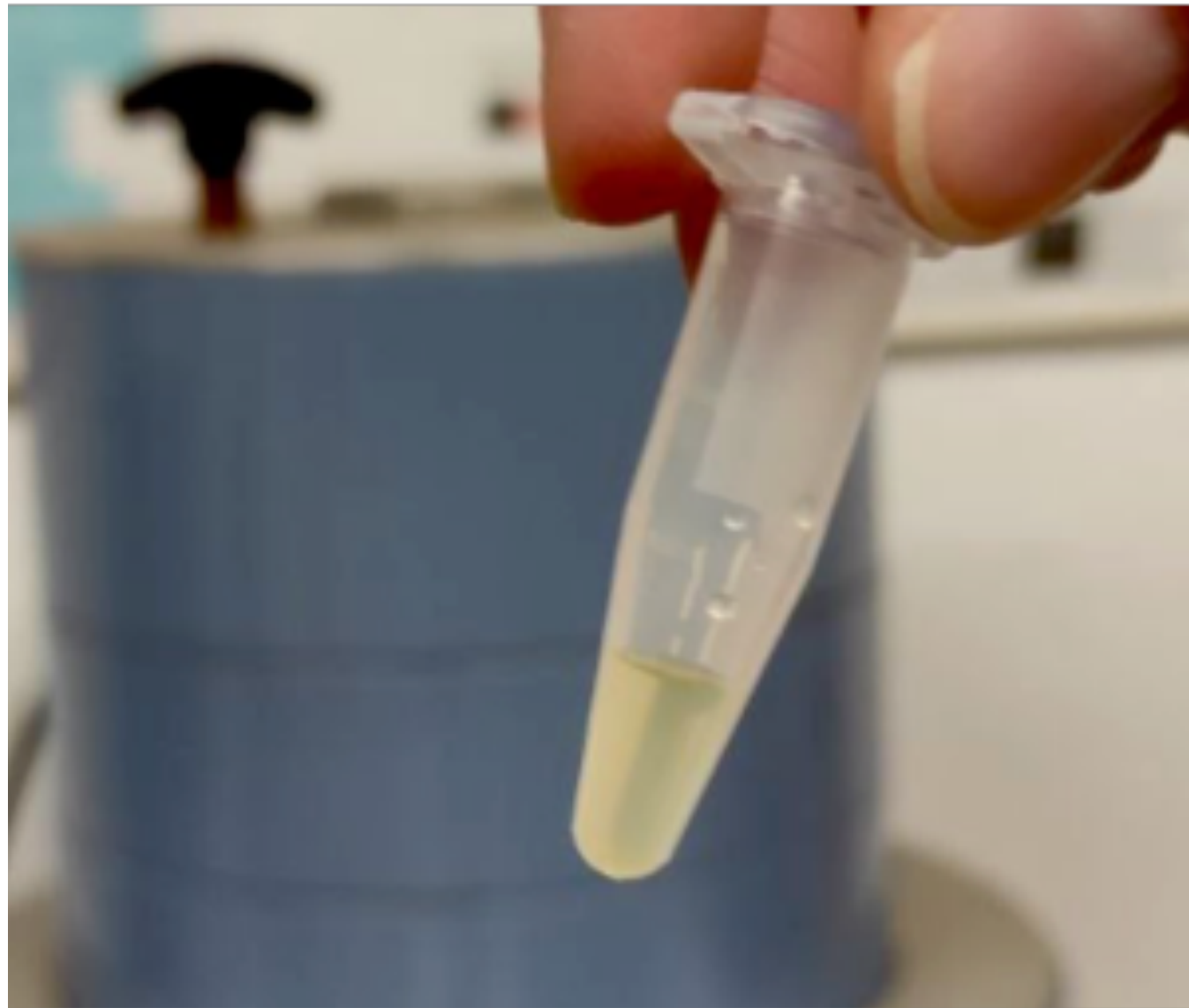


Irraggiamento dell'intero cervello
(animali/pazienti)

Valutazioni radioprotezionistiche

NECTAR: a che punto siamo?

Esperimenti in-vitro



Campioni:

Fibrille di β -amiloide
arricchite con composto CHIMERA

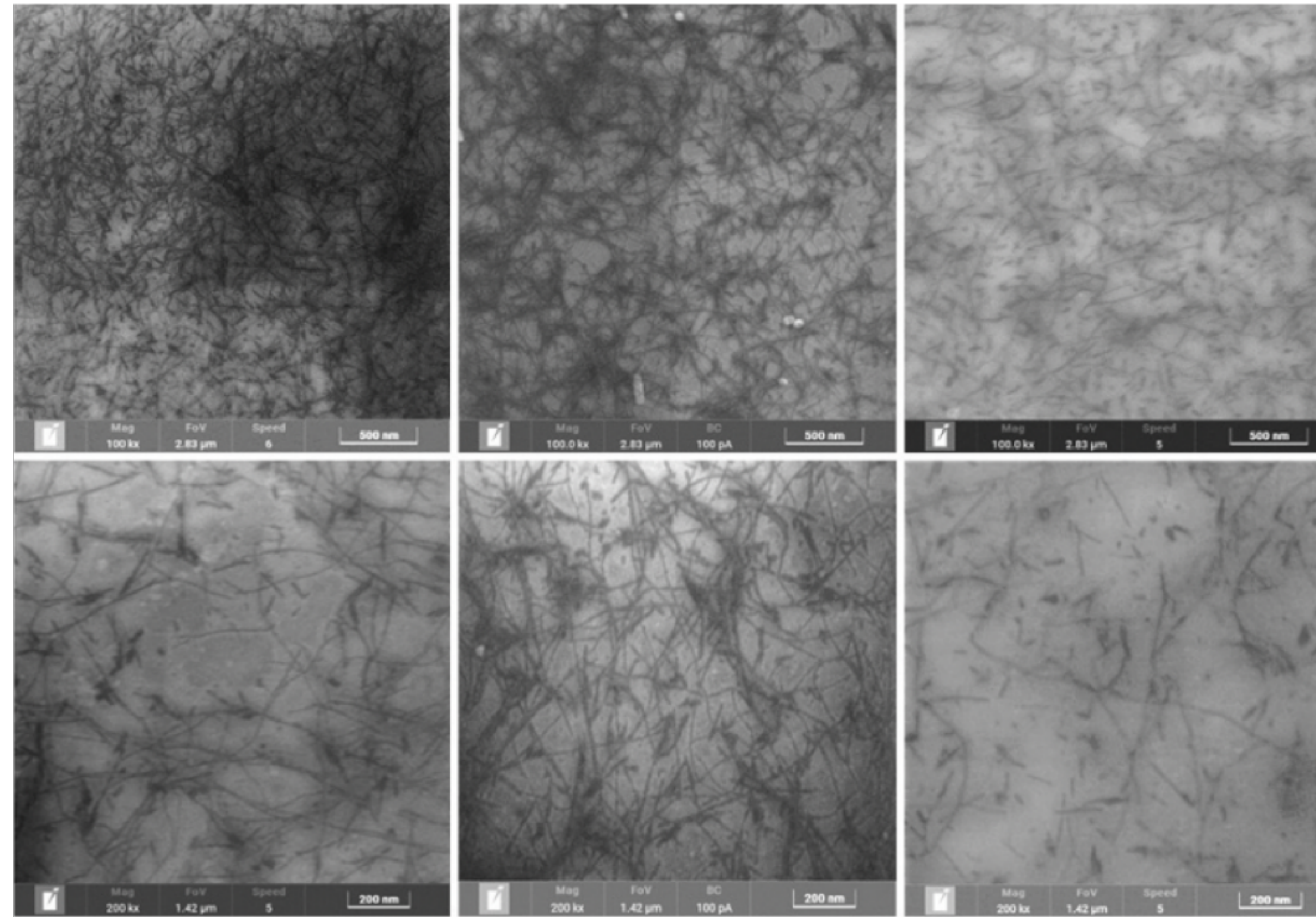


Facility:

Colonna termica del reattore
Triga Mark II, Università di Pavia

NECTAR: a che punto siamo?

Esperimenti in-vitro



Osservata disaggregazione delle fibrille di β -amiloide

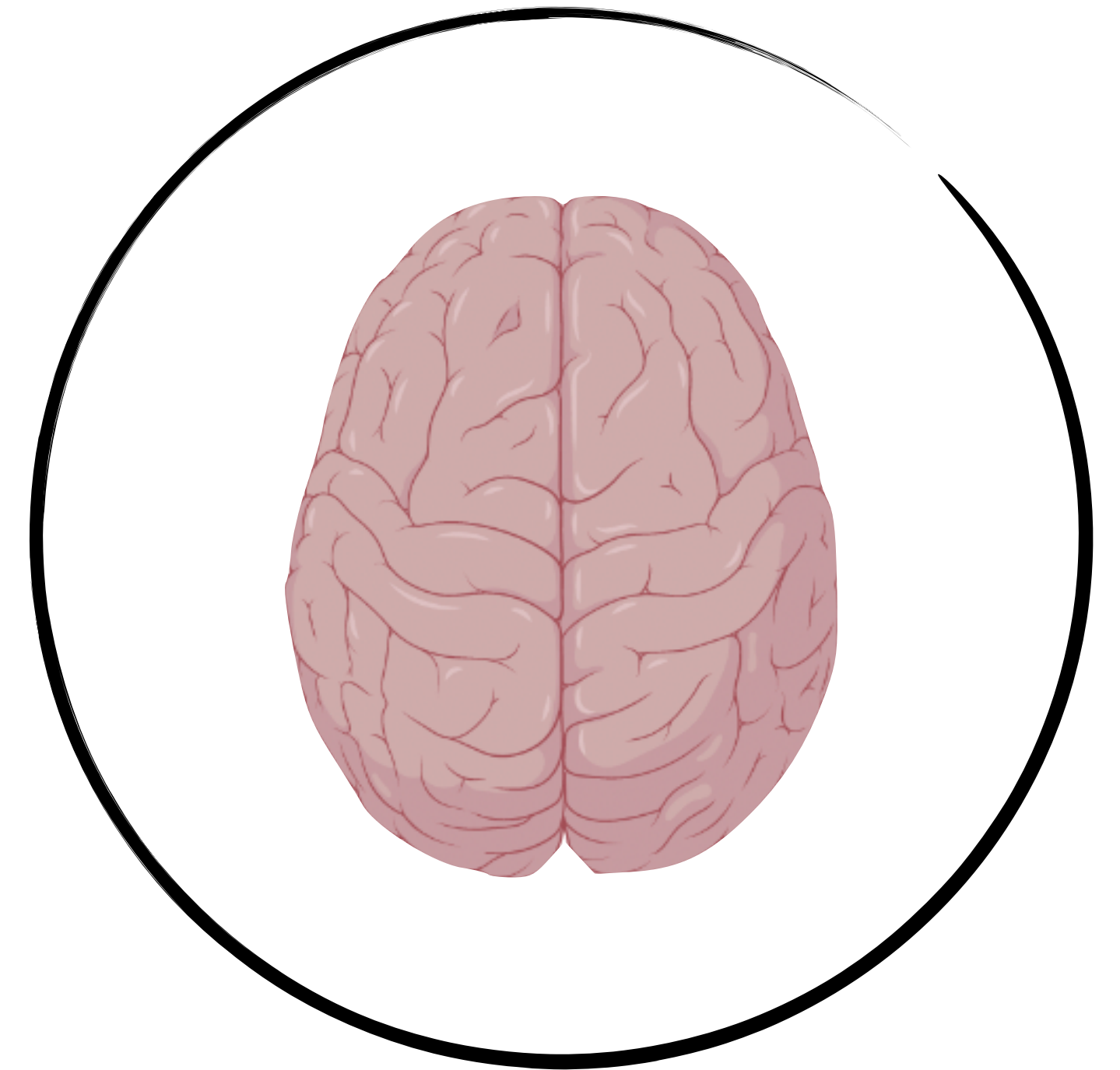
NECTAR: quali passi muovere?



Test in vitro



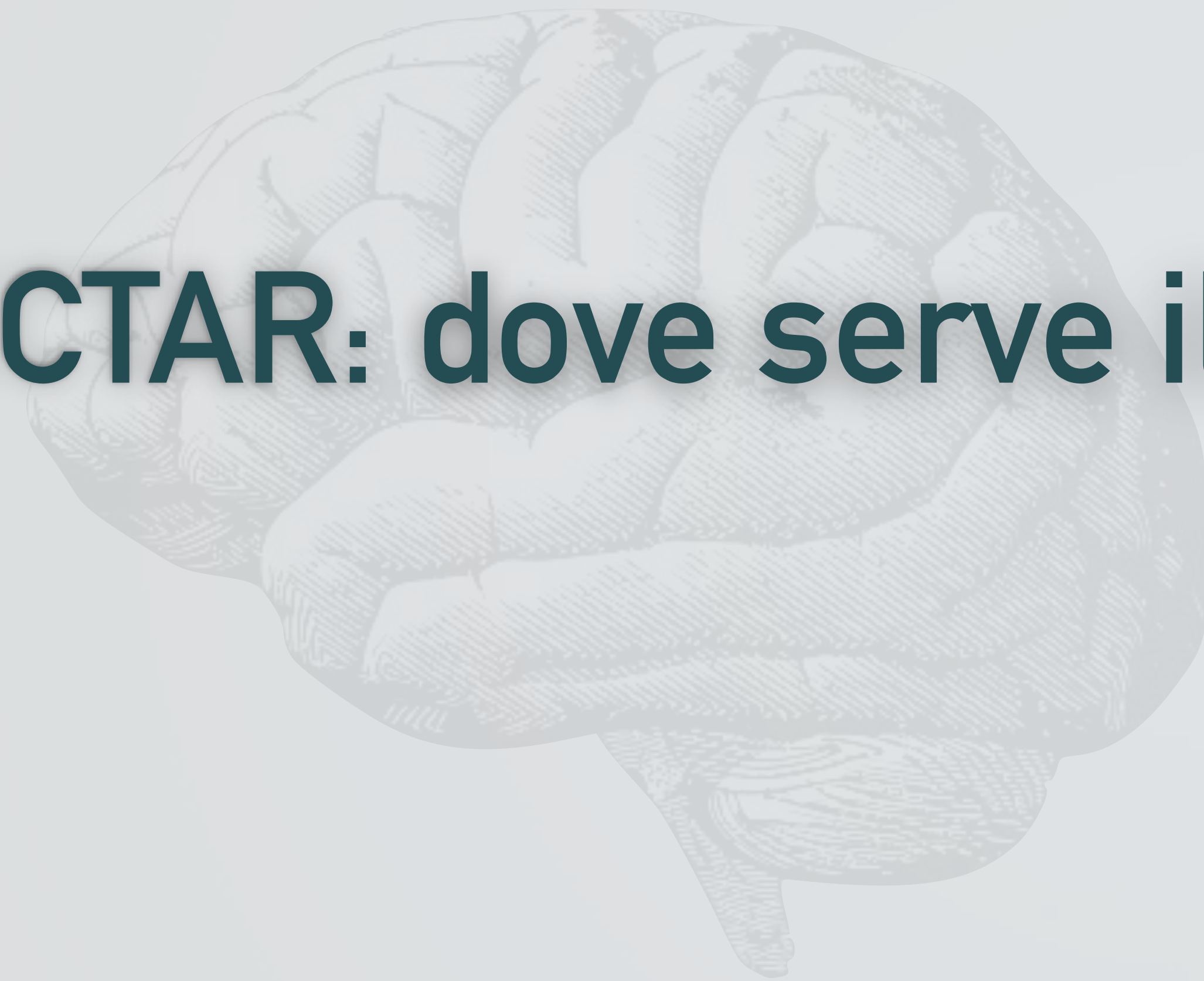
Test in vivo su animali

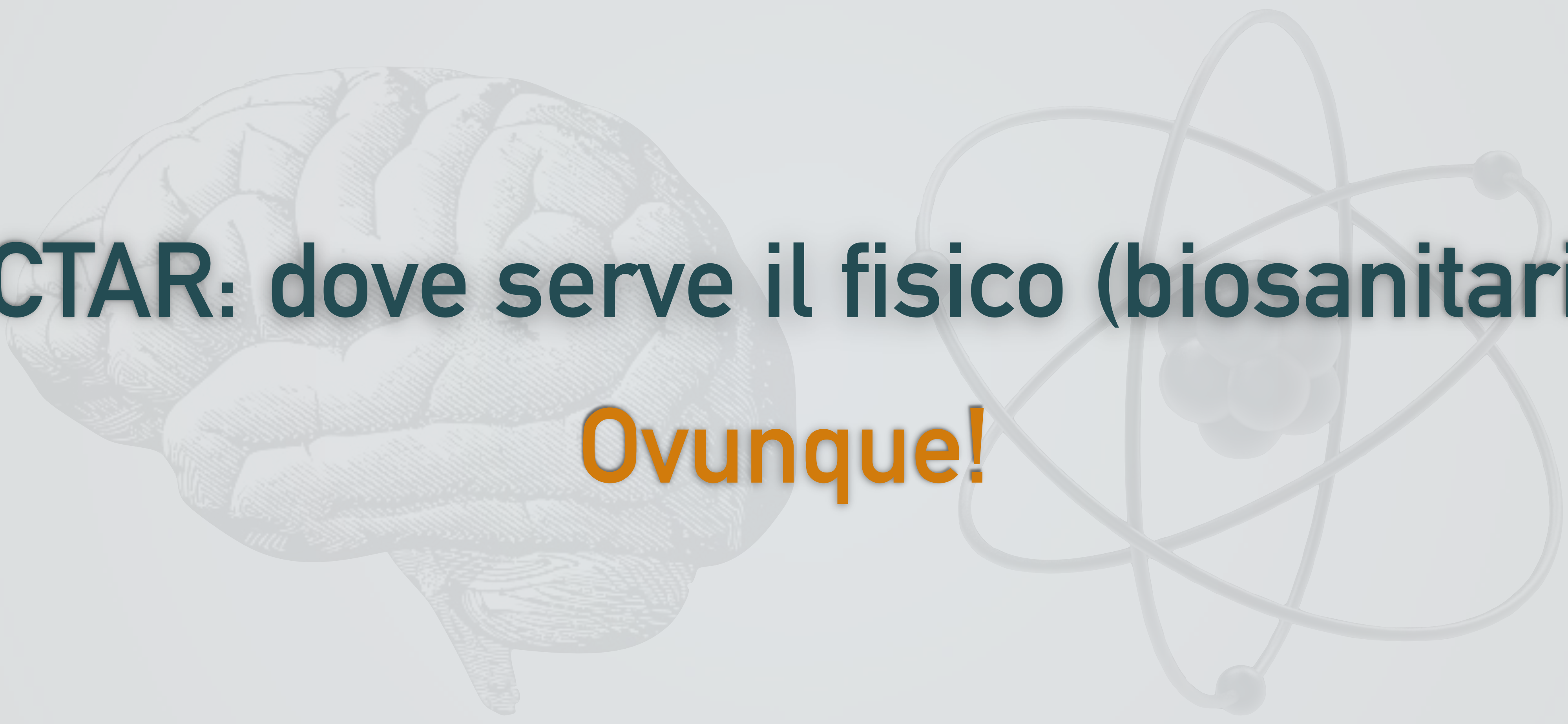


Simulazioni del trattamento
in vivo su cervello umano

In un futuro MOLTO futuro irraggiamento sul paziente! (NECTAR 2.0)

NECTAR: dove serve il fisico (biosanitario)?





NECTAR: dove serve il fisico (biosanitario)?

Ovunque!

GRAZIE DELL'ATTENZIONE!

Domande?

