

## XVI CONVEGNO DELLA SOCIETÀ ITALIANA PER LA RICERCA SULLE RADIAZIONI (SIRR)

Daniele Dondi

Dipartimento di Chimica

Università degli Studi di Pavia

[daniele.dondi@unipv.it](mailto:daniele.dondi@unipv.it)



*Il XVI Convegno della Società Italiana per la Ricerca sulle Radiazioni (SIRR) si è tenuto a Pavia lo scorso novembre ed è stato un'ottima occasione per lo scambio di idee e risultati inerenti le ricerche sulle radiazioni e sulle relative applicazioni in biologia, chimica, fisica e medicina. In particolare per questa edizione è stato individuato come filo conduttore il tema delle radiazioni in teranostica tumorale. In questo resoconto verranno brevemente descritti i contributi delle 7 relazioni ad invito riguardanti temi di adroterapia, radiofarmaci, medicina nucleare, dosimetria e radiobiologia*

Il convegno si è svolto nella storica Aula del '400 dell'Università degli Studi di Pavia; nel corso delle due giornate di convegno si sono articolate 7 conferenze plenarie ad invito, 27 comunicazioni orali e sono stati esposti 25 poster.

Il convegno ha toccato molti aspetti quali: studi di base in biologia, fisica, chimica e medicina; fisica e chimica delle radiazioni, chimica nucleare e radiochimica; aspetti dosimetrici e nuovi sviluppi in dosimetria; stress ossidativo: meccanismi di riparazione del danno; target molecolari per diagnosi e terapia; effetti

“targeted” e “non targeted” delle radiazioni ionizzanti; radiazioni non ionizzanti (aspetti fisici e aspetti biologici). Una particolare attenzione è stata posta per le applicazioni in medicina: imaging funzionale e medicina nucleare; micro-ambiente e radiosensibilità tumorale; interazione radiazioni-farmaci; piani di trattamento e implicazioni radiobiologiche; radioterapia innovativa con fotoni e con adroni.

Il comitato scientifico è stato costituito dal Consiglio direttivo della SIRR: Carmela Marino (Enea, C.R. Casaccia, Roma),



Alessandro Campa (ISS e INFN-Sezione Roma1), Antonio Antocchia (Università degli Studi “Roma Tre” e INFN-Sezione Roma3), Francesca Ballarini (Università degli Studi di Pavia e INFN-Sezione di Pavia), Chrysostomos Chatgiallogu (CNR, Bologna), Marco Chianelli (Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma), Silvia Gerardi (MCF Ambiente Srl, Pasion di Prato, Udine) e Mariateresa Mancuso (Enea, C.R. Casaccia Roma). I membri del Comitato Organizzatore locale invece erano Francesca Ballarini (Dipartimento di Fisica e INFN), Armando Buttafava (Dipartimento di Chimica e INFN), Mario Carante (Dipartimento di Fisica e INFN) e Daniele Dondi (Dipartimento di Chimica e INFN).

La manifestazione si è svolta sotto il patrocinio di Università degli Studi di Pavia, Enea, Istituto Superiore di Sanità, Federazione Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni, Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica e con la sponsorizzazione di INFN, Bruker e MFC Ambiente Srl.

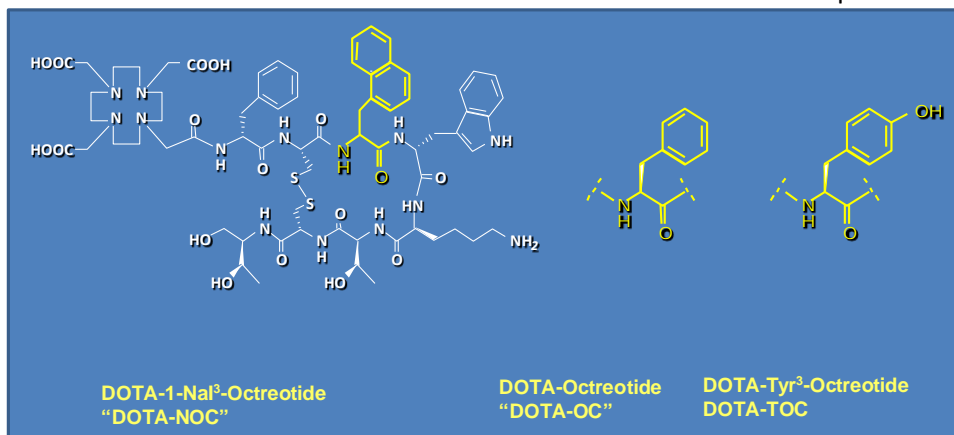
In occasione del convegno, l'INFN e la SIRR hanno messo a disposizione due premi (da 500 euro e da 300 euro, rispettivamente) assegnati ai ricercatori non strutturati che hanno presentato le migliori

comunicazioni. Il primo premio è stato assegnato a Francesco Berardinelli (Università degli Studi Roma3 e INFN, *The telomeric G-quadruplex-stabilizing agent RHP54 induces telomeric dysfunction and enhances sensitivity to ionizing radiation in glioblastoma cells*), mentre il secondo premio è andato a Giorgio Baiocco (Università degli Studi di Pavia e INFN, *Caratterizzazione dell'origine fisica dell'efficacia biologica dei neutroni*).

La prima relazione ad invito è stata presentata da Roberto Orecchia, direttore scientifico del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) e direttore dell'Istituto Europeo di Oncologia. Nel corso della sua relazione ha illustrato l'attività clinica e di sperimentazione effettuata al CNAO, fiore all'occhiello dell'adroterapia italiana in quanto il centro può utilizzare fasci di protoni e ioni carbonio. Giusto per avere un'idea, esistono nel mondo 42 centri che utilizzano protoni (12 dei quali in Europa) ma solo 6 centri che utilizzano ioni carbonio (2 dei quali in Europa). Il centro può effettuare quella che viene chiamata teranostica, ovvero terapia e diagnostica assieme. Il paziente viene infatti sottoposto a screening (3D) in fase di trattamento. Inoltre questo viene seguito nel tempo e perciò si parla di metodo a 4 dimensioni. Gli adroni e gli ioni pesanti, grazie alle loro proprietà fisiche e balistiche e alla loro efficacia biologica relativa, permettono di depositare in modo localizzato la dose di radiazione nel volume tumorale e di massimizzare il danno biologico in tale regione, salvaguardando i tessuti sani circostanti e gli eventuali organi critici vicino al tumore. Tale conformazione di dose viene realizzata modulando in tempo reale direzione ed energia del fascio. Sulla base di una attività pre-clinica di caratterizzazione radiobiologica dei fasci terapeutici effettuata su colture cellulari, il CNAO ha ottenuto una certificazione in tempi record per macchine di questa complessità, che ha permesso di trattare da gennaio 2012 a dicembre 2013, 147 pazienti nella cosiddetta fase II di sperimentazione. Ora il centro funziona in condizioni di routine.

A seguire questa presentazione, Concetta Ronsivalle (Enea, Unità Tecnica Applicazioni delle Radiazioni-UTAPRAD-) ha illustrato il progetto tutto italiano (TOP-IMPLART) per la costruzione di un acceleratore lineare per terapia protonica. Il Progetto TOP-IMPLART consentirà lo sviluppo di nuove tecnologie finalizzate all'effettuazione di protonterapia a intensità modulata e scanning attivo 3D, allo svolgimento di ricerca radiobiologica e radioclinica, alla riduzione dei costi di impianto e dell'impatto economico e ingegneristico e all'utilizzo di nuove tecnologie sfruttando le realtà già operative nel campo della radioterapia intraoperatoria.

Marco Chinol, Divisione di medicina nucleare dell'Istituto Europeo di Oncologia (IEO) ha parlato invece di radionuclidi teranostici in medicina nucleare. L'idea di base è quella di avere dei chelanti atti alla



complessazione sia di nuclidi indispensabili per la terapia che a nuclidi utili per la diagnostica e l'imaging. Il gruppo chelante, con un opportuno linker, è legato ad una molecola target in grado di indirizzare la molecola verso il corretto bersaglio biologico.

Il *gold standard* per la terapia radionuclidica recettore mediata è il DOTA-[Tyr<sup>3</sup>] octreotide (DOTA-TOC) illustrato in figura. Differenti combinazioni nuclidi/leganti vengono utilizzati per scopi diversi, ad esempio <sup>111</sup>In- DOTA-TOC viene utilizzato per dosimetria, <sup>177</sup>Lu- DOTA-TATE per terapia e dosimetria e <sup>90</sup>Y- DOTA-TOC per terapia. Dato il corto tempo di dimezzamento degli isotopi utilizzati, spesso le sintesi e purificazione di questi complessi avviene in sistemi completamente automatizzati, in modo da ridurre l'esposizione degli operatori e di diminuire la possibilità di errori e di contaminazioni accidentali.

Giuseppe Trifirò, responsabile del servizio di medicina nucleare dell'Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) Fondazione Salvatore Maugeri di Pavia, ha tenuto una relazione dal titolo: Imaging medico nucleare e terapia radiorecettoriale nelle neoplasie neuroendocrine. Per alcuni tipi di tumore, la somatostatina rappresenta una molecola naturale che si può legare ai recettori tumorali. La somatostatina

Diagnostic radiopharmaceutical	Therapeutic radiopharmaceutical
<sup>111</sup> In-DTPA-D-Phe <sup>1</sup> -Octreotide (-Pentetreotide)	<sup>111</sup> In-Pentetreotide
<sup>111</sup> In-DOTA-Lanreotide	<sup>90</sup> Y-DOTA-Lanreotide
<sup>111</sup> In-DOTA-Tyr <sup>3</sup> -Octreotide (-DOTATOC)	<sup>90</sup> Y-DOTATOC
<sup>99m</sup> Tc-Depreotide (P829)	Not available (n.a.)
<sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-Tyr <sup>3</sup> -Octreotide	n.a.
<sup>99m</sup> Tc-Vapreotide (RC160)	n.a.
<sup>111</sup> In-DOTA-Tyr <sup>3</sup> ,Thr <sup>3</sup> -Octreotide (-DOTATATE)	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE
<sup>68</sup> Ga-DOTA-1-Nal <sup>3</sup> -octreotide (-DOTANOC)	<sup>90</sup> Y-DOTANOC
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC	<sup>90</sup> Y-DOTATOC
<sup>64</sup> Cu-TETA-octreotide	n.a.

è un polipeptide costituito da 14 amminoacidi avente però un'emivita molto breve (1-2 min.). Per questo si sono preparati artificialmente octapeptidi (octreotide, lanreotide) con attività biologica e affinità di legame simili ma aventi emivita

maggiore (1,5-2h). Si conoscono ad oggi molte molecole per la terapia radiorecettoriale analoghi della somatostatina (V. tabella).

Da questa relazione è emerso che uno studio dosimetrico individuale è cruciale nella predizione del rischio di tossicità renale ed ematologica e quindi gli studi dosimetrici sono indispensabili per passare dalla massima attività tollerata alla minima attività efficace.

Lidia Strigari (IFO), responsabile del Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti dell'Istituto Nazionale Tumori Regina Elena ha presentato una relazione riguardante gli aspetti di dosimetria interna nei trattamenti terapeutici con radionuclidi. La radioterapia con radionuclidi prevede la somministrazione di radiofarmaci marcati con radioisotopi a tempo di dimezzamento medio-lungo. Nel corso della relazione sono stati presentati metodi teorici ed empirici per la determinazione della dose al tumore e ai tessuti sani circostanti. Questo è di particolare importanza per consentire un trattamento efficace.

Francesco D'Errico (Università di Pisa) si è occupato di dosimetria a gel per applicazioni radioterapiche. La dosimetria 3D è un mezzo per ottenere una distribuzione di dose in tre dimensioni preventivamente ad un trattamento radioterapico. Infatti, soprattutto con tecniche moderne come adroterapia ma anche con tecniche più classiche di irraggiamento con fotoni, è indispensabile fornire al volume tumorale la dose corretta salvaguardando il più possibile i tessuti sani. Data la presenza di disomogeneità nei tessuti biologici (organi interni, ossa ecc.) a volte i metodi di simulazione necessitano di una prova sperimentale effettuata con un dosimetro tessuto equivalente e molto spesso inserito in fantocci per mimare il più possibile il caso reale. Un dosimetro per radiazioni, proposto nel 1966 da Fricke, si basa sulla reazione di radioossidazione del ferro dallo stato +2 a +3. Il sistema di misurazione proposto per primo è stata una misura tramite spettrofotometria UV. In seguito (1984) Gore ha proposto un metodo basato sulla risonanza magnetica nucleare. Se il materiale dosimetrico viene inserito in una matrice gel, la diffusione degli ioni risulta rallentata e con essa la distribuzione di dose. Per rallentare ulteriormente la diffusione degli ioni ferrici (che avviene in poche ore) vengono aggiunti al gel agenti chelanti del ferro (III) quali ad esempio xylenol orange. Un altro sistema dosimetrico è basato su gel polimerici, ovvero su monomeri quali acrilamide e bisacrilamide inseriti in una matrice gel a base di gelatina (e acqua). Per effetto delle radiazioni, le molecole di acqua si scindono generando radicali OH che fungono da iniziatori per la polimerizzazione radicalica. In questi gel la dose viene rivelata otticamente andando a misurare la densità ottica del materiale.

Walter Tinganelli (GSI, Darmstadt, Germania) ha presentato una relazione su adroterapia e radiobiologia clinica con risultati sperimentali ottenuti al GSI, Darmstadt. In questo lavoro si è evidenziato come le condizioni di ipossia, presenti spesso in alcuni tipi di tumore, possono portare a risposte biologiche radioindotte estremamente diverse rispetto a condizioni normali. La misura quindi della pressione parziale di ossigeno, con opportune sonde, è quindi molto utile per studiare il profilo di dose da somministrare.

Nel corso del convegno SIRR sono state presentate molte altre comunicazioni orali e poster di rilievo, che per motivi di spazio non possono essere riportate qui.

Gli interessati all'argomento possono però accedere agli abstract che sono liberamente scaricabili dal sito (<http://libero.pv.infn.it/>); inoltre saranno pubblicati sulla rivista SIRR "Radiazioni – Ricerca e applicazioni" (<http://sirr.casaccia.enea.it/Newsletter.html>).