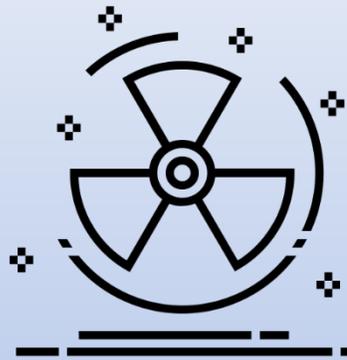


Radionuclidi per la medicina

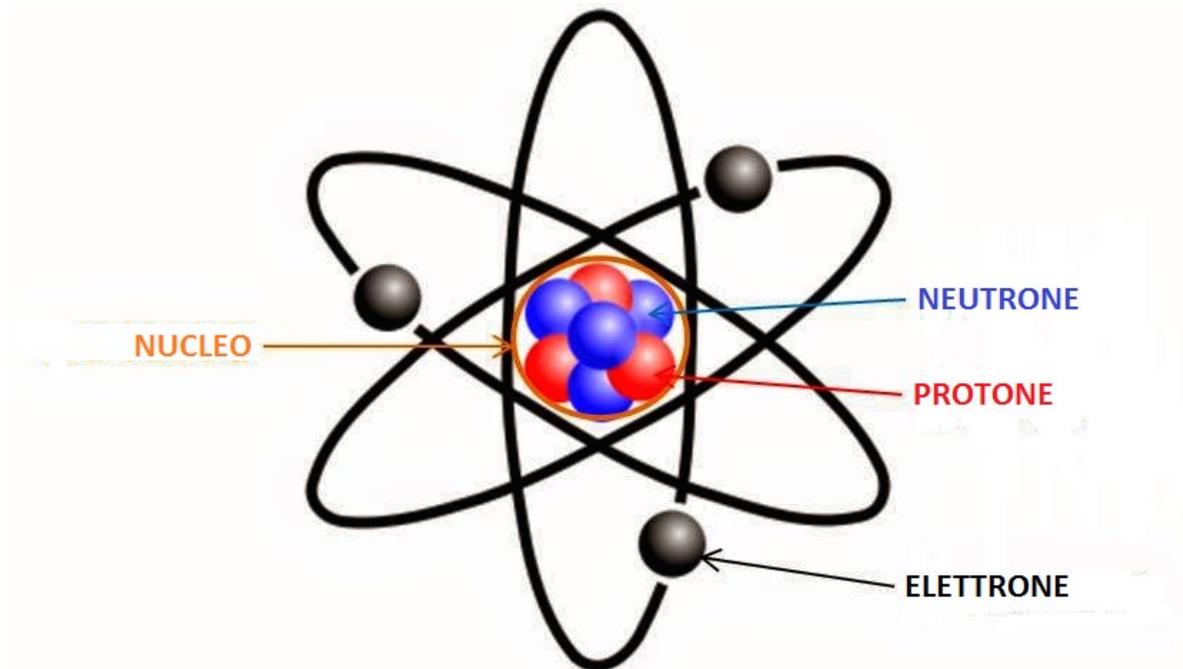
(parte II)



Gaia Pupillo
gaia.pupillo@lnl.infn.it



Cos'è un radionuclide?



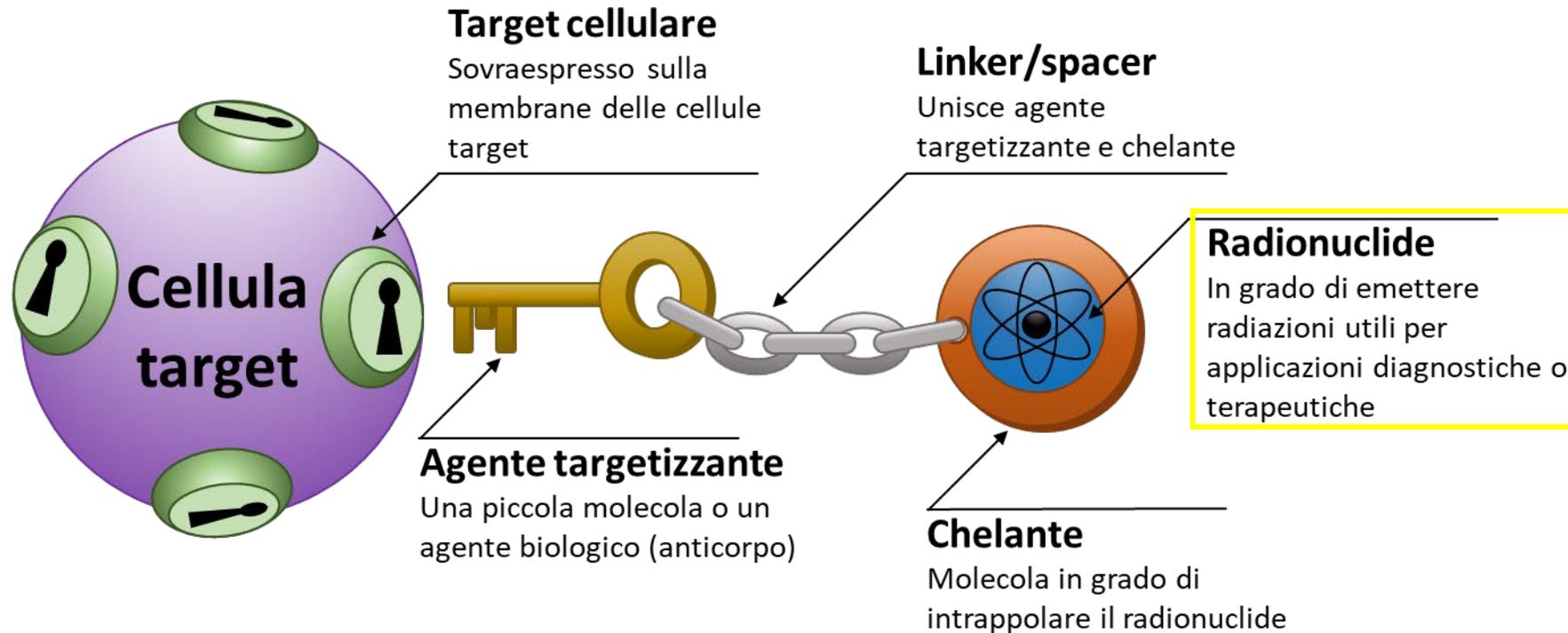
Stabilità del nucleo data da:

- Repulsione elettrostatica tra protoni
- Interazione nucleare forte tra nucleoni (protoni e neutroni)

Atomi con nucleo instabile = radionuclidi



I radionuclidi in medicina: Radiofarmaci



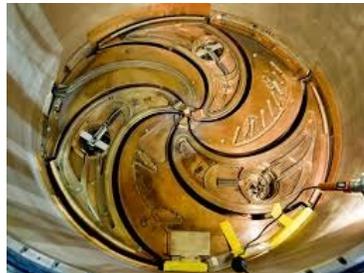


Come si producono i radionuclidi medicali?

- Reattori nucleari



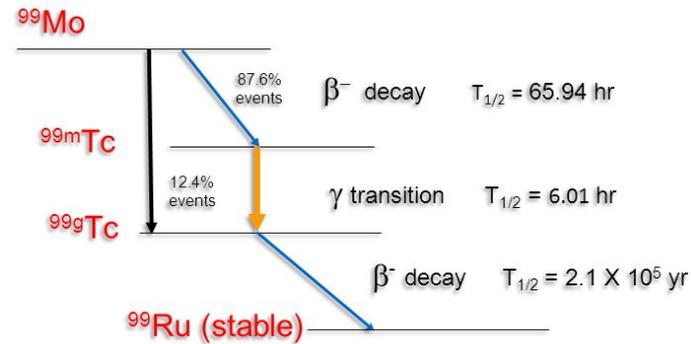
- Acceleratori di particelle



Produzione \swarrow Diretta
Es. ^{18}F , ^{11}C , ^{131}I

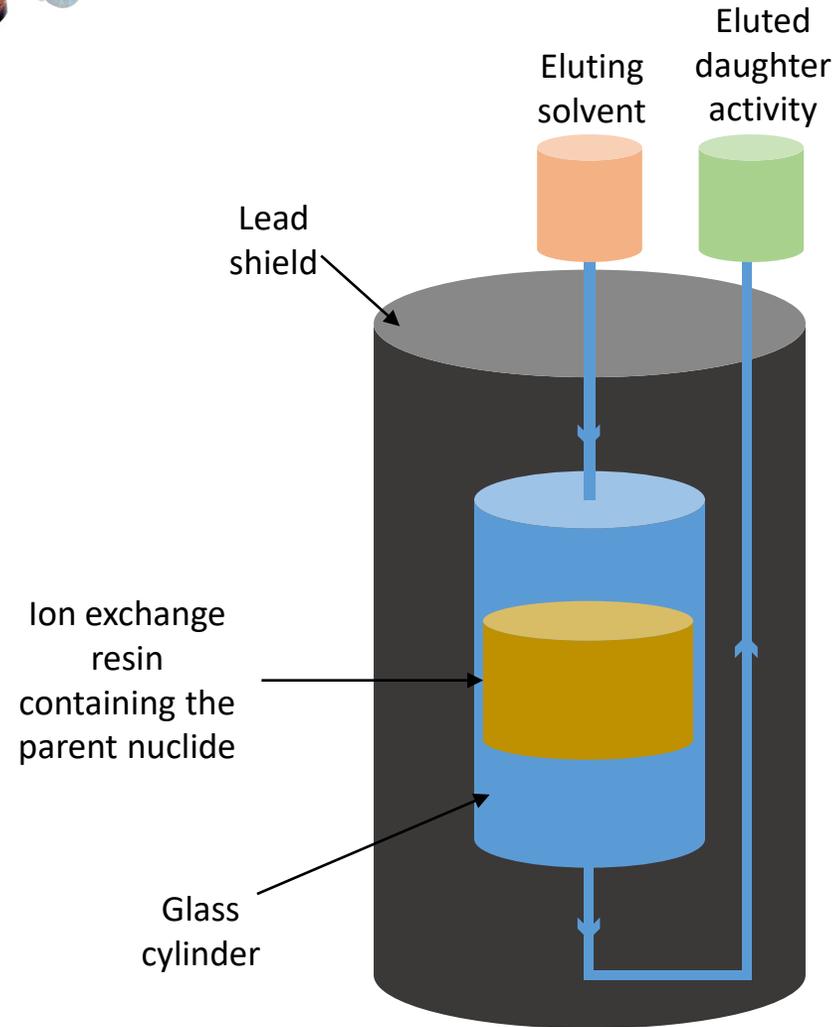
\swarrow Generatore

Es. $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$, $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$

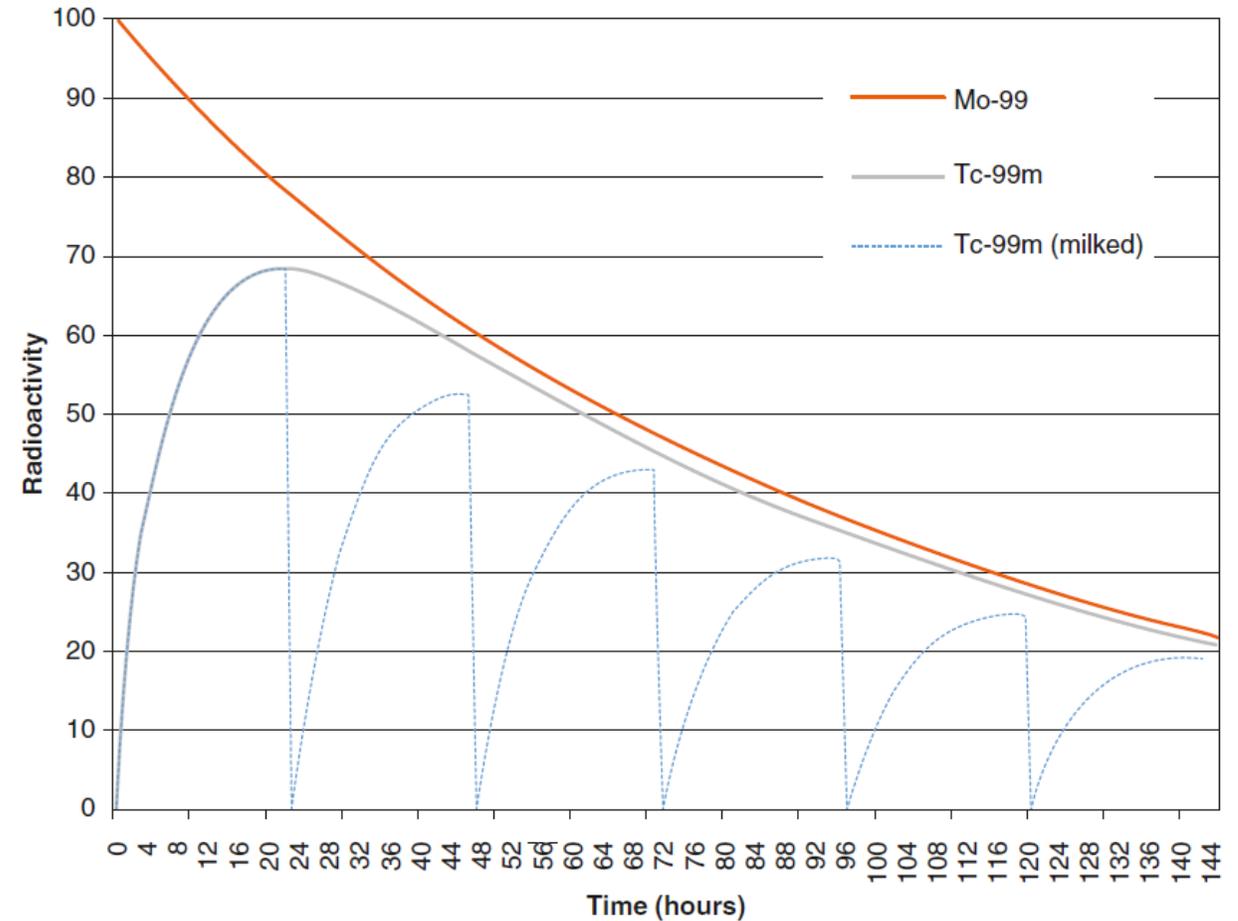




Produzione di radionuclidi: I generatori



Tempi caratteristici di decadimento nel generatore $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$





Produzione di radionuclidi: Acceleratori e ciclotroni

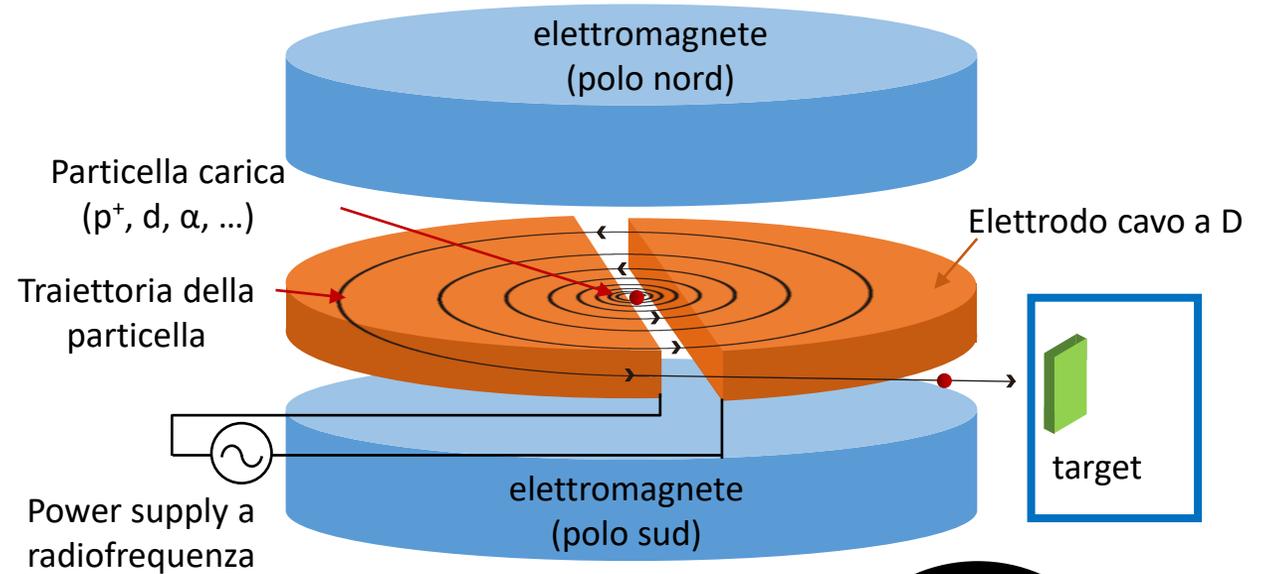


Ciclotrone presso l'ospedale Sacro Cuore Don Calabria (Negrar, VR, Italia)

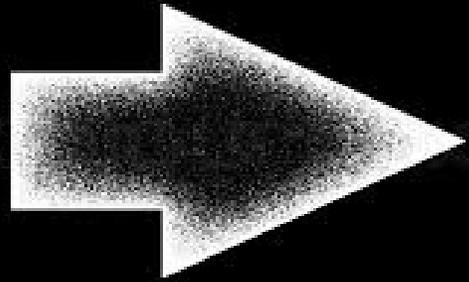


https://www.youtube.com/watch?v=1avAfD2MLwY&ab_channel=IRCCSOspedaleSacroCuoreDonCalabria

Schema di un ciclotrone



Reazioni nucleari



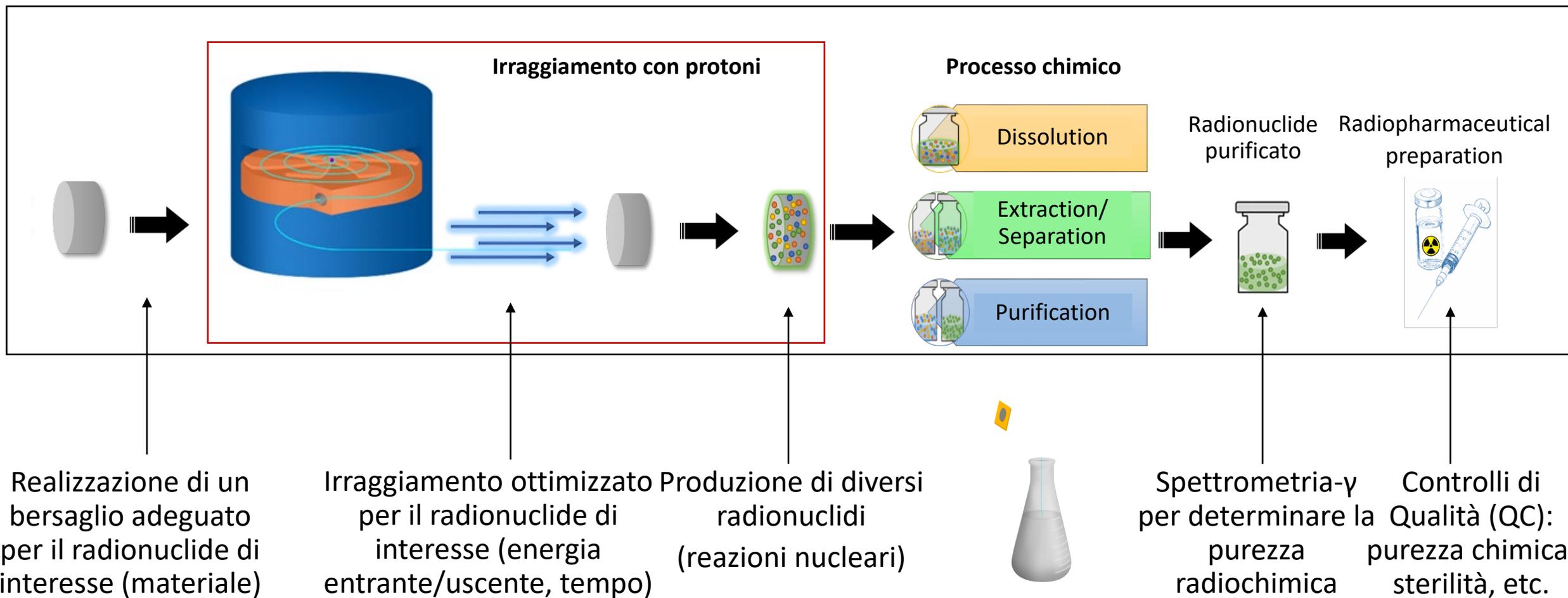
Fascio di
protoni

Nuclei
bersaglio

Nuclei prodotti



Schema di produzione per attivazione diretta



Il ciclotrone SPES





SPES- γ : Applicazioni medicali

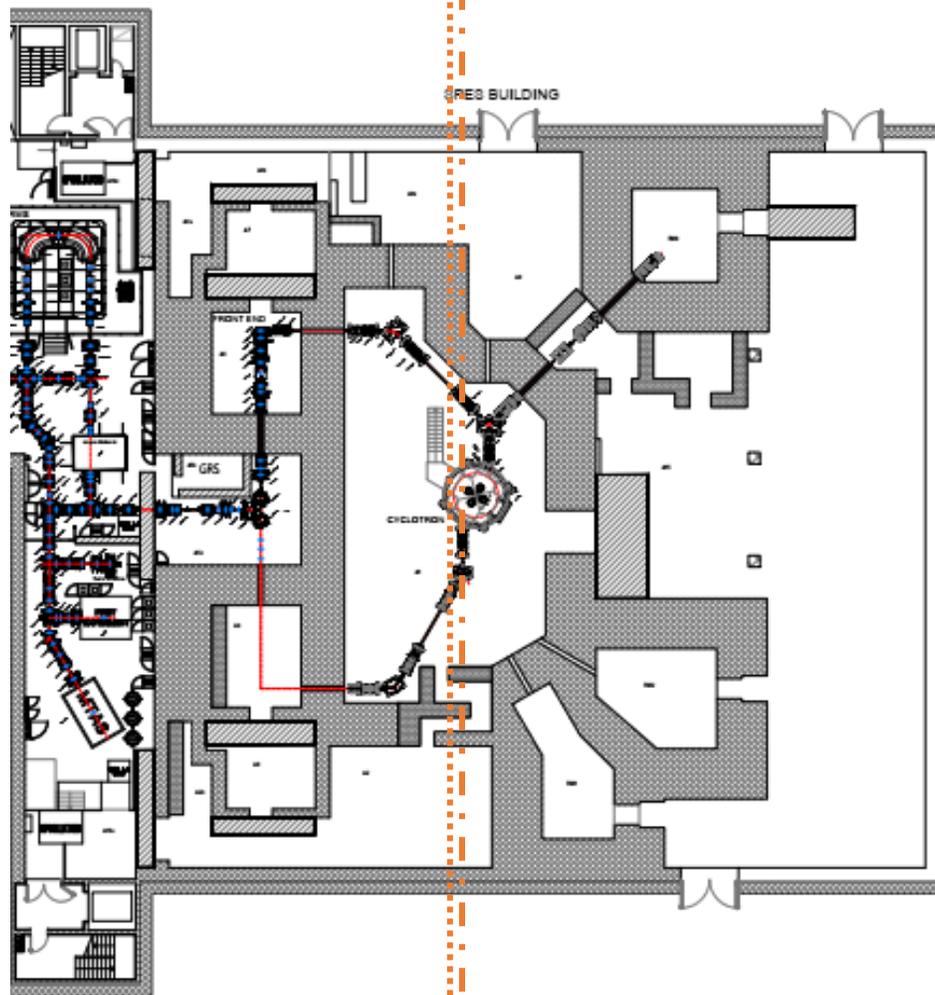




Produzione di radionuclidi medicali ai LNL



Produzione con il metodo ISOL
(seminario di ieri,
M. Ballan)

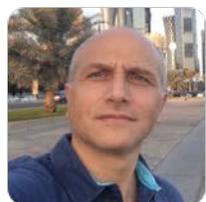


Produzione per attivazione diretta
(seminario di oggi,
G. Pupillo)



Il progetto LARAMED

- Progetto interdisciplinare, finanziato da Ministero dell'Università e della Ricerca (2 Progetti Premiali, per un finanziamento tot di circa 10 M€) per realizzare un **Laboratorio di Radionuclidi per la MEDicina**
- Produrre radionuclidi e radiofarmaci innovativi sfruttando il fascio di protoni accelerato dal ciclotrone SPES



INFN-LNL



Ferrara University

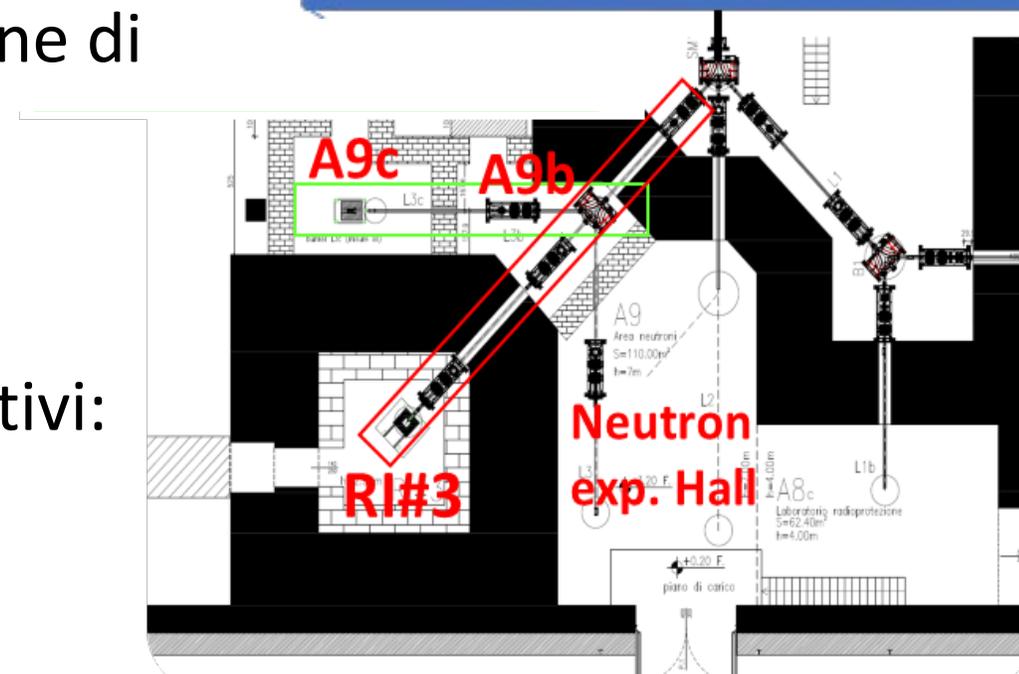
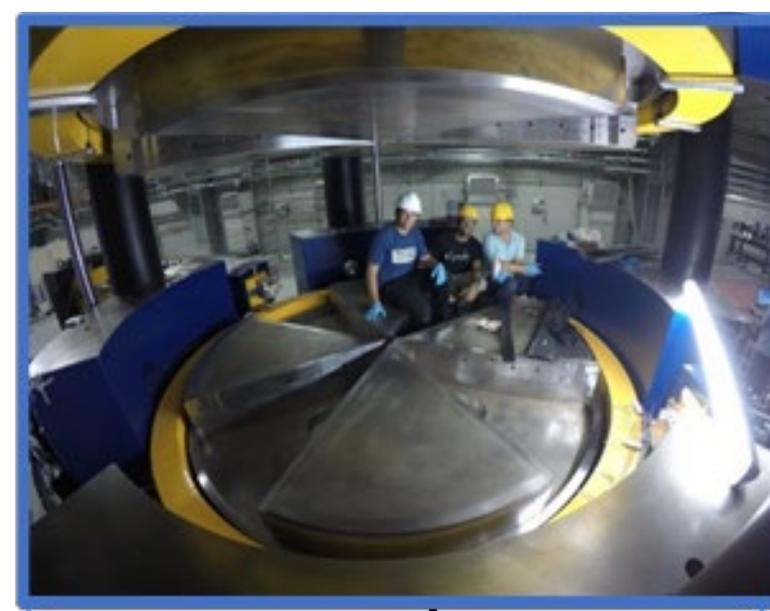




Le linee di fascio LARAMED

Due linee di fascio per protoni di energia compresa tra 35 MeV e 70 MeV, accelerati dal ciclotrone, dedicate a:

- Misure di reazioni nucleari per la produzione di radionuclidi medicali innovativi:
 - **A9c**. bassa intensità (100 nA)
- Produzioni di radionuclidi medicali innovativi:
 - **RI#3**. alta intensità (100 μ A)





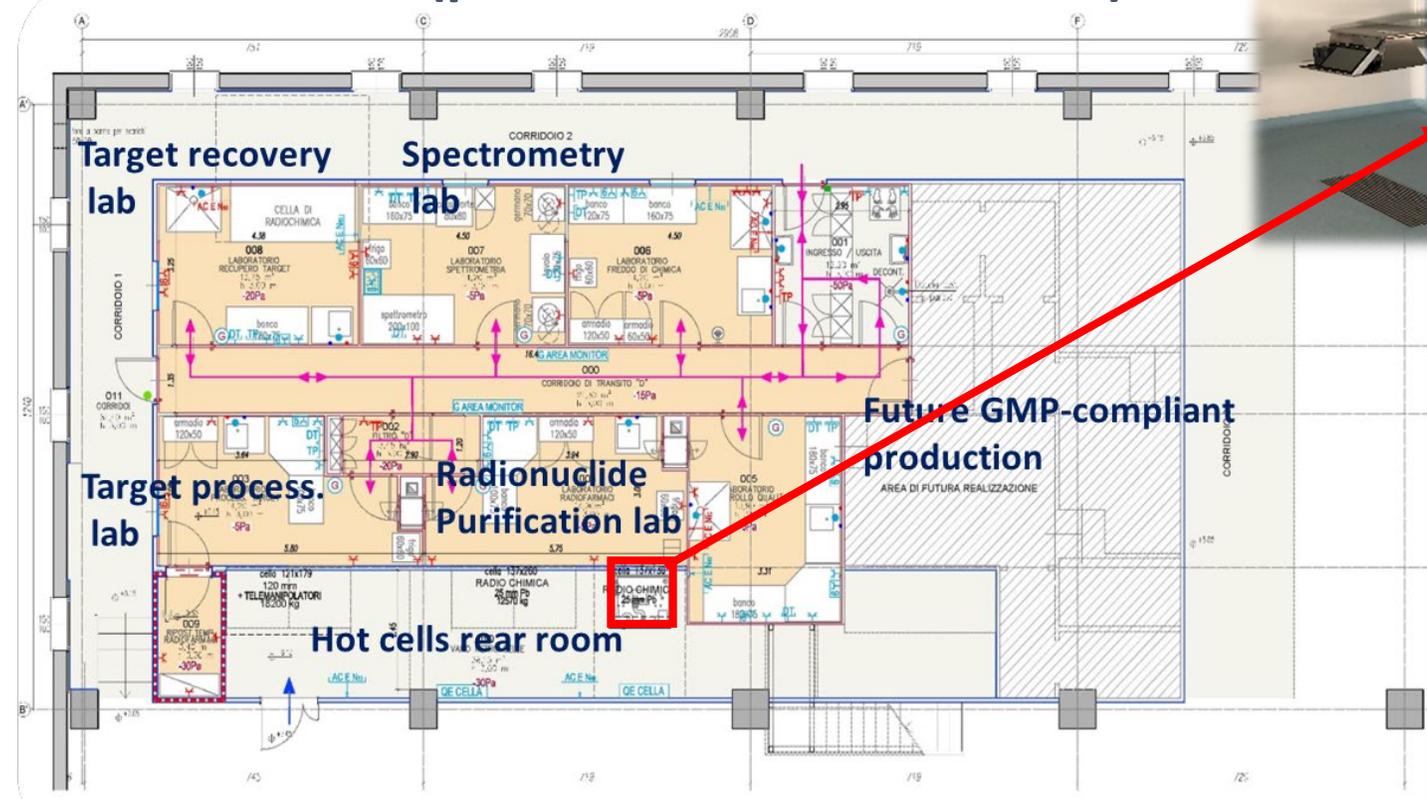
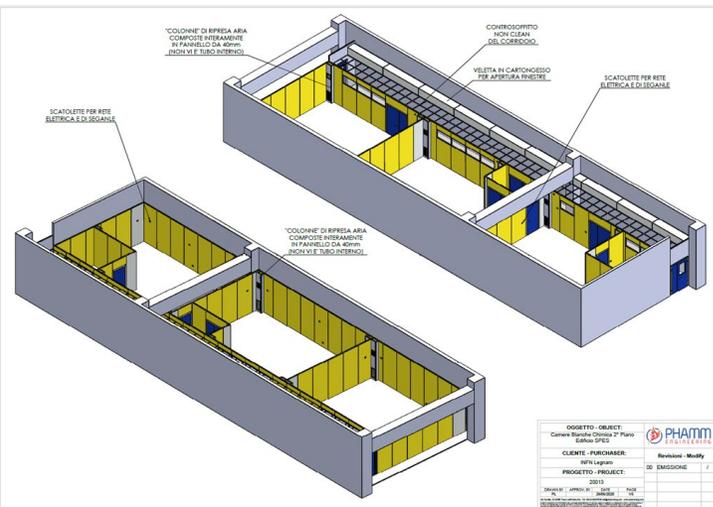
Status dei laboratori LARAMED

Layout dei laboratori target e chimica fredda (non radioattiva)

Layout dei laboratori radiochimica e radiofarmacia (per materiale radioattivo)



Cella calda

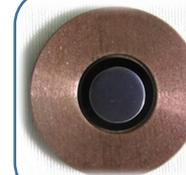




Un progetto di ricerca: il caso del ^{99m}Tc

^{99m}Tc è il radionuclide gold standard per l'imaging SPECT in tutto il mondo

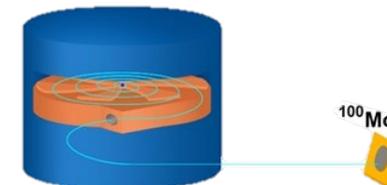
Produzione dei bersagli di ^{100}Mo



Bersaglio
Brevetto INFN
PCT/IB2018/056826

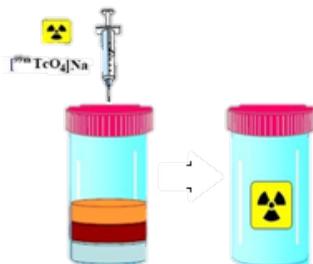
Tecniche di recupero del materiale ^{100}Mo

Irraggiamento con ciclotrone



Marcatura di radiofarmaci, Controlli di qualità (QC), imaging SPECT con fantocci e piccoli animali

Estrazione
Separazione
Purificazione





Radionuclidi teranostici

- I **radionuclidi teranostici** o le coppie di radionuclidi teranostici permettono di poter eseguire, con lo stesso **radiofarmaco**, sia diagnosi che terapia, perché la radiazione emessa nel decadimento è utile sia per la **terapia** che per la **diagnosi**

VANTAGGIO: **PERSONALIZZAZIONE della CURA**

- I radiofarmaci marcati con radionuclidi teranostici permettono di **selezionare i pazienti** che hanno alta probabilità di rispondere positivamente alla specifica terapia, grazie all'imaging eseguito con lo stesso radiofarmaco (bassa dose) **prima** della terapia stessa (alta dose)
- Ottimizzazione della terapia con studi specifici di dose preliminari
- Possibilità di seguire con imaging l'esito della terapia durante la stessa



Il caso del rame-67 (^{67}Cu)

SPECT

Cu-67
61.83 h

β^- : 100 %

(Zn-67)

γ -ray [keV]	γ -ray [%]
184.6	48.7
209.0	0.115
300.2	0.797
393.5	0.220

THERAPY

β energy [keV]	β int [%]	Auger [keV]	Auger [%]
51.0	1.11	0.99	19.14
121	57	7.53	6.87
154	22.0	83.652	12.09
189	20.0		

Mean β^- : 141 keV

* NuDat 2.6 database (2013) - NNDC

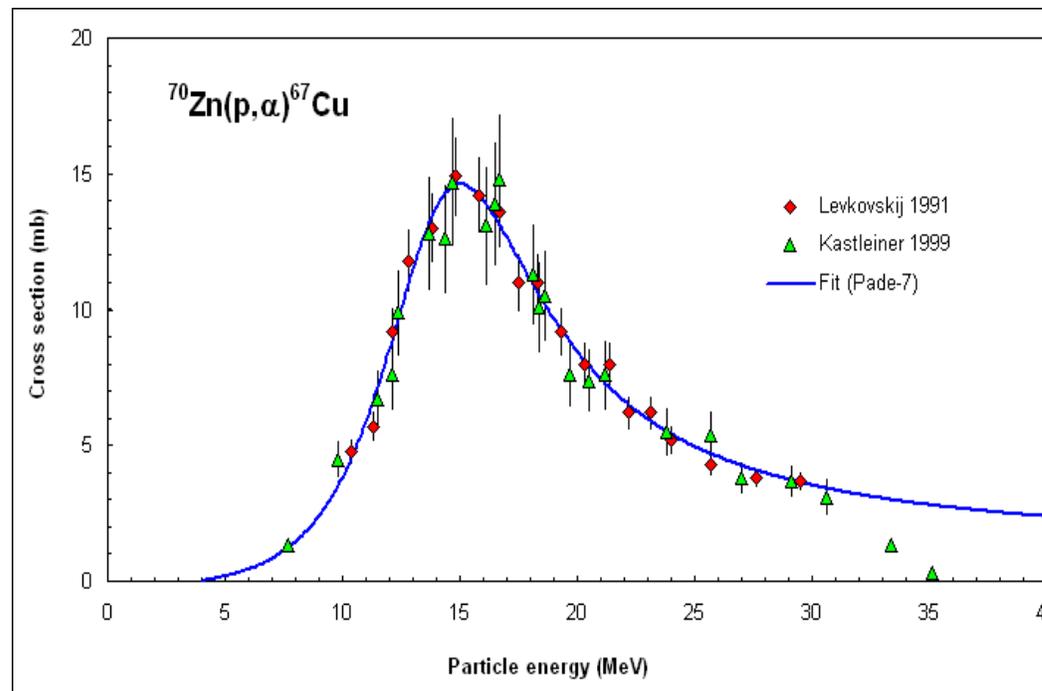
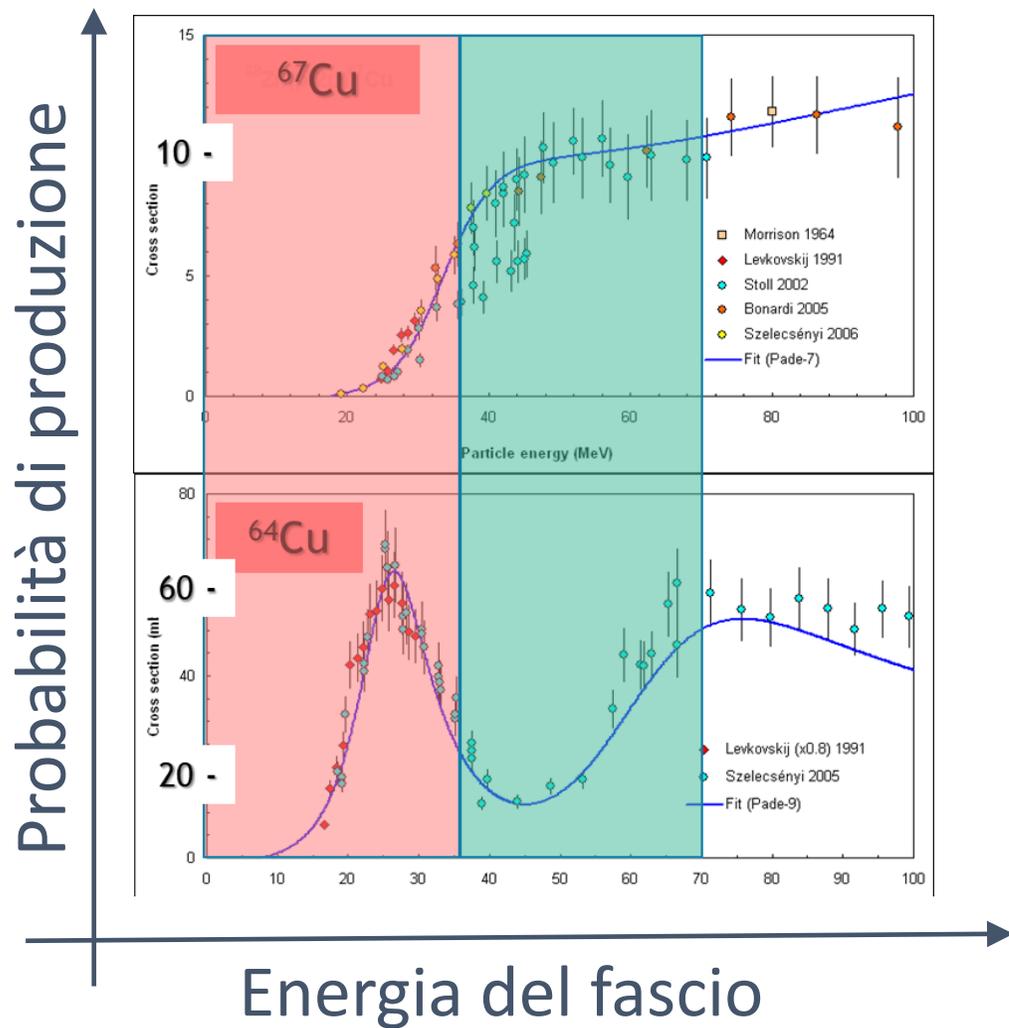


Coordinated Research Project (CRP)
IAEA - 3° RCM (October 2019):
«Therapeutic Radiopharmaceuticals
Labelled with New Emerging
Radionuclides (^{67}Cu , ^{47}Sc , ^{186}Re)»

Il fattore limitante per lo studio di radiofarmaci marcati con ^{67}Cu è la sua scarsa disponibilità



Produzione di ^{67}Cu con protoni

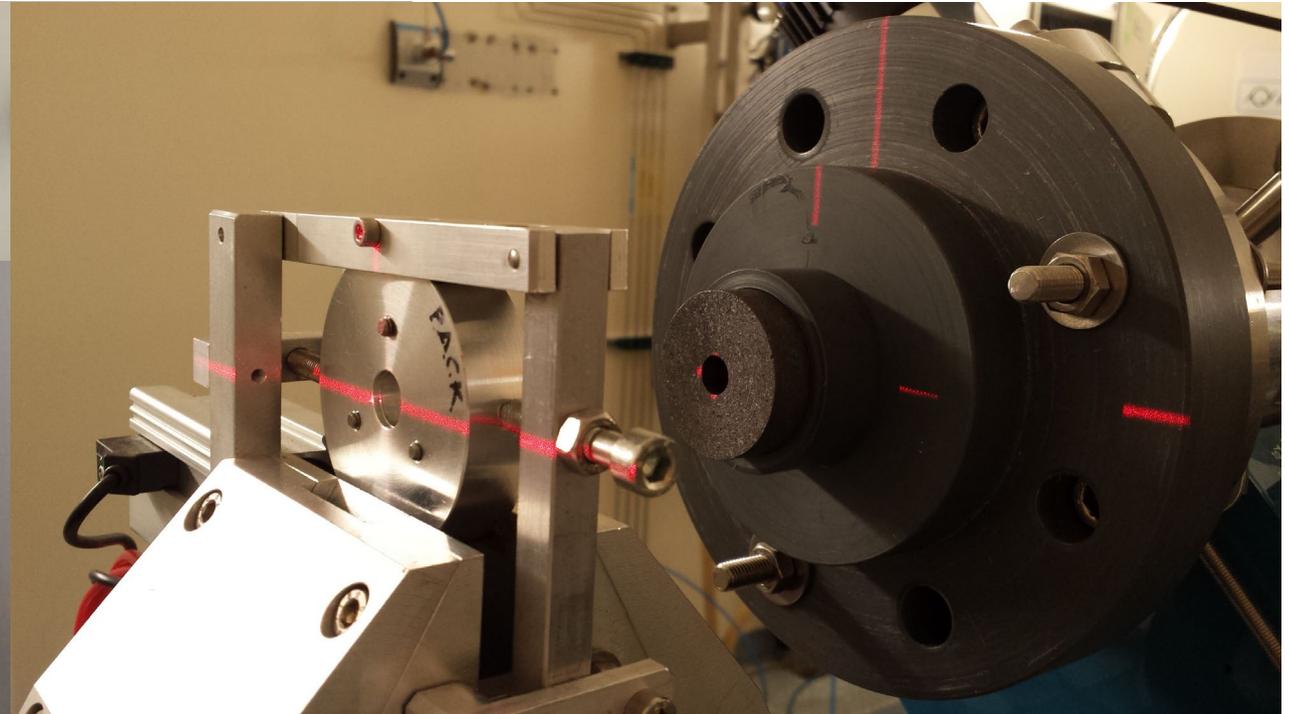




Un esperimento di misura di reazioni nucleari: il progetto COME per il ^{67}Cu (2016)



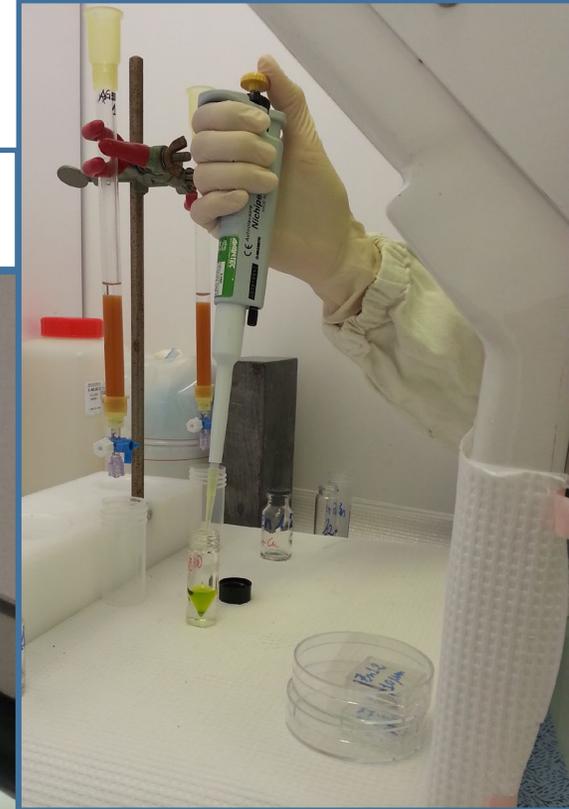
Preparazione del bersaglio



Irraggiamento presso
ARRONAX (Nantes, Francia)

Apertura del bersaglio

Processamento radiochimico





Misura della radiazione γ con un rivelatore

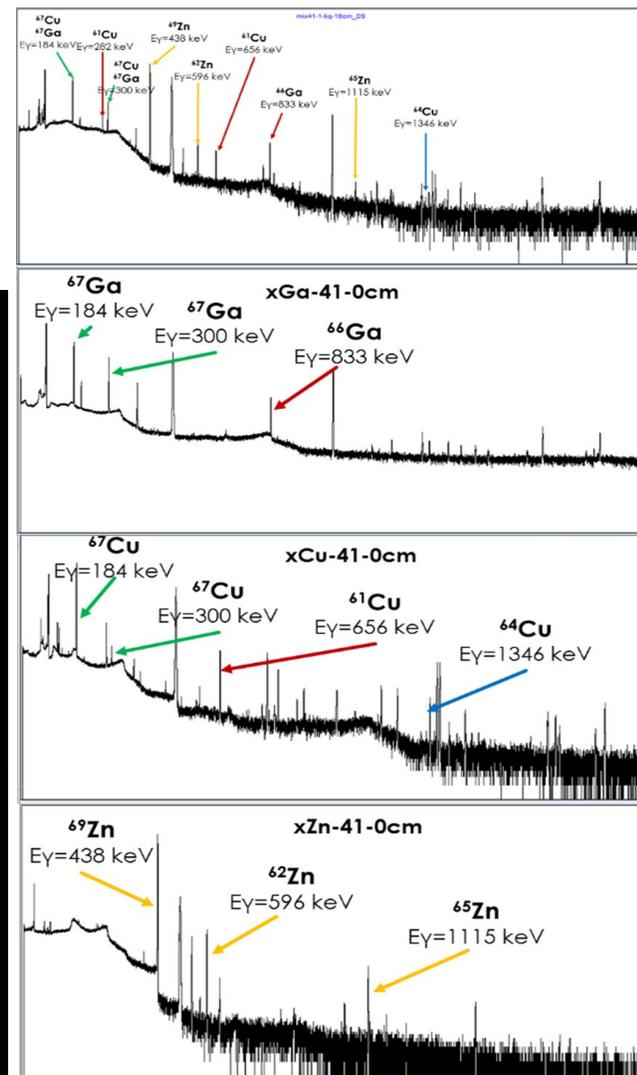
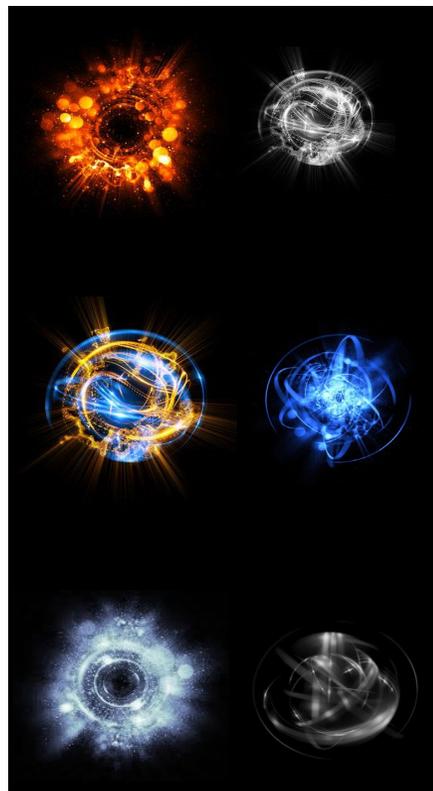
Fotografia del rivelatore ad ARRONAX



Gallio (^{67}Ga , ^{66}Ga)

Rame (^{67}Cu , ^{64}Cu)

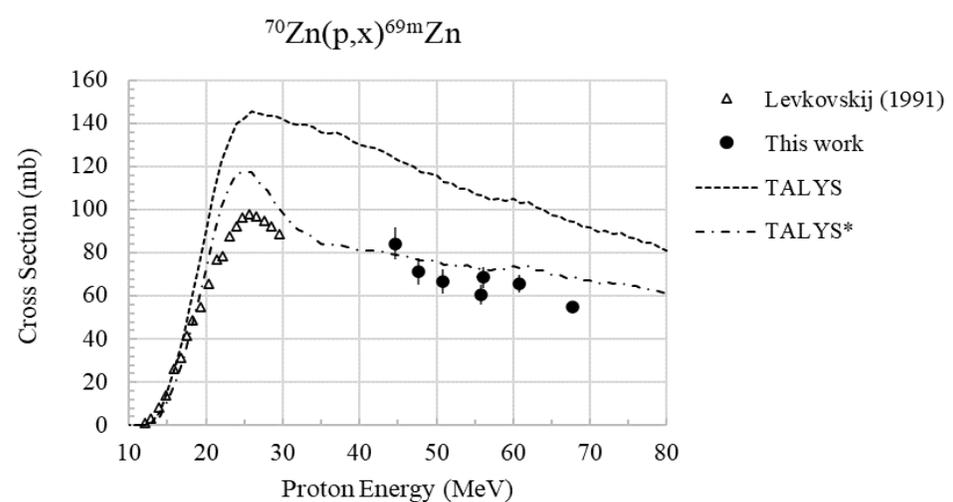
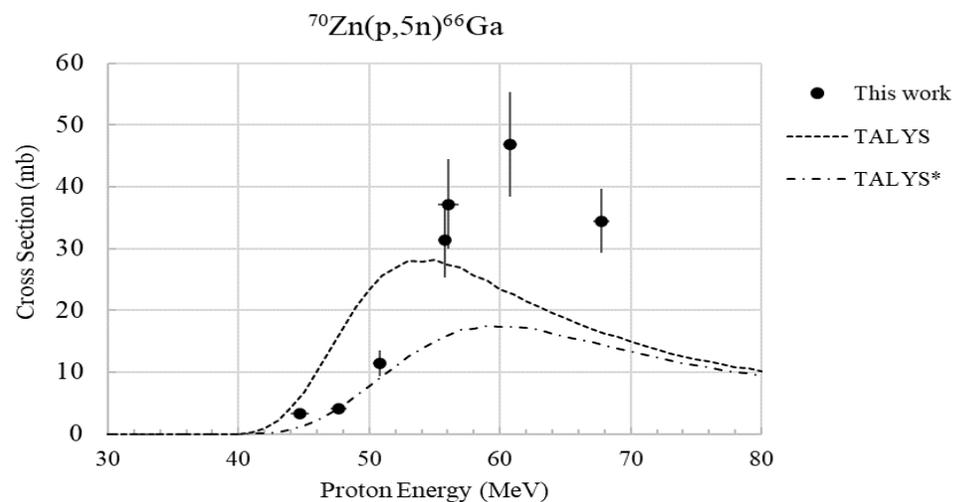
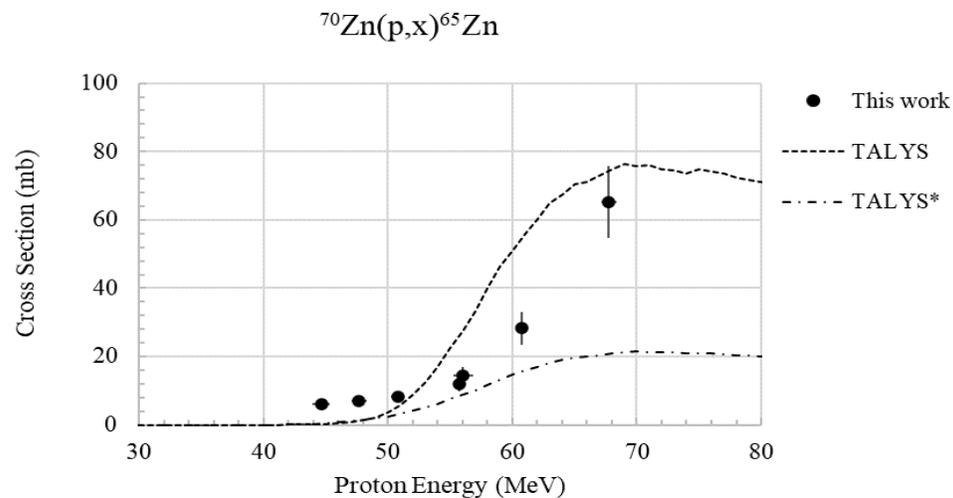
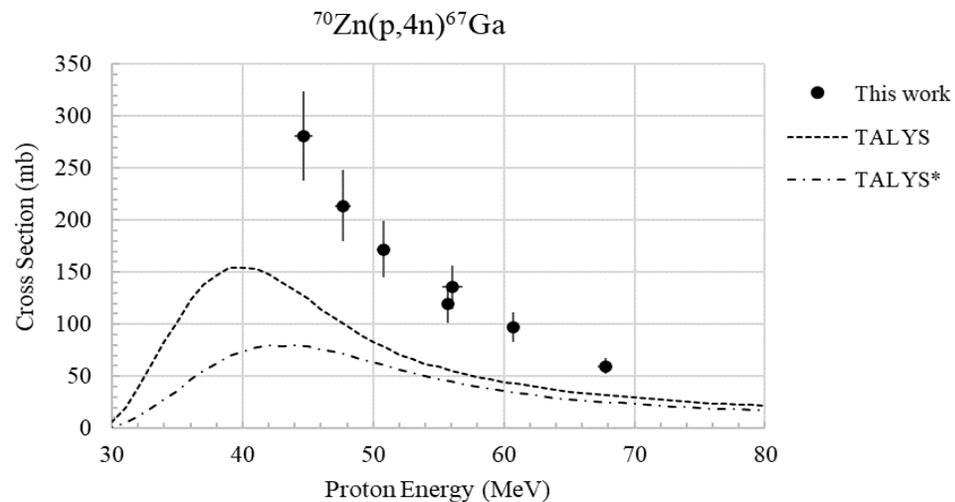
Zinco (^{65}Zn , $^{69\text{m}}\text{Zn}$)





Risultati del progetto COME

Gallio (^{67}Ga , ^{66}Ga)

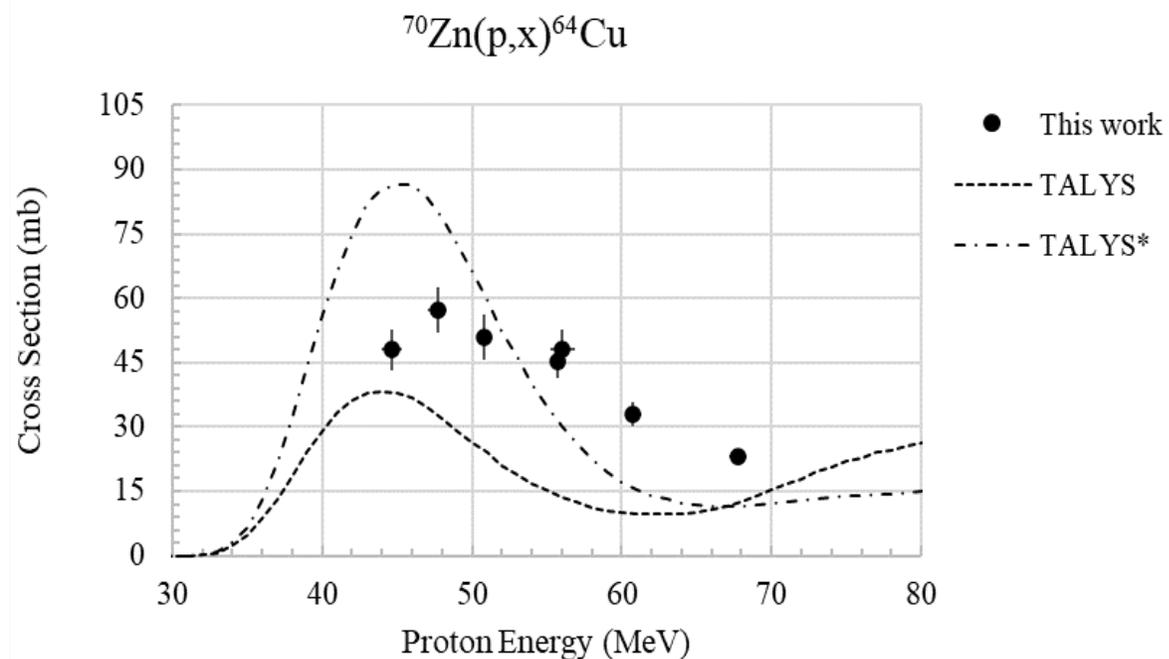
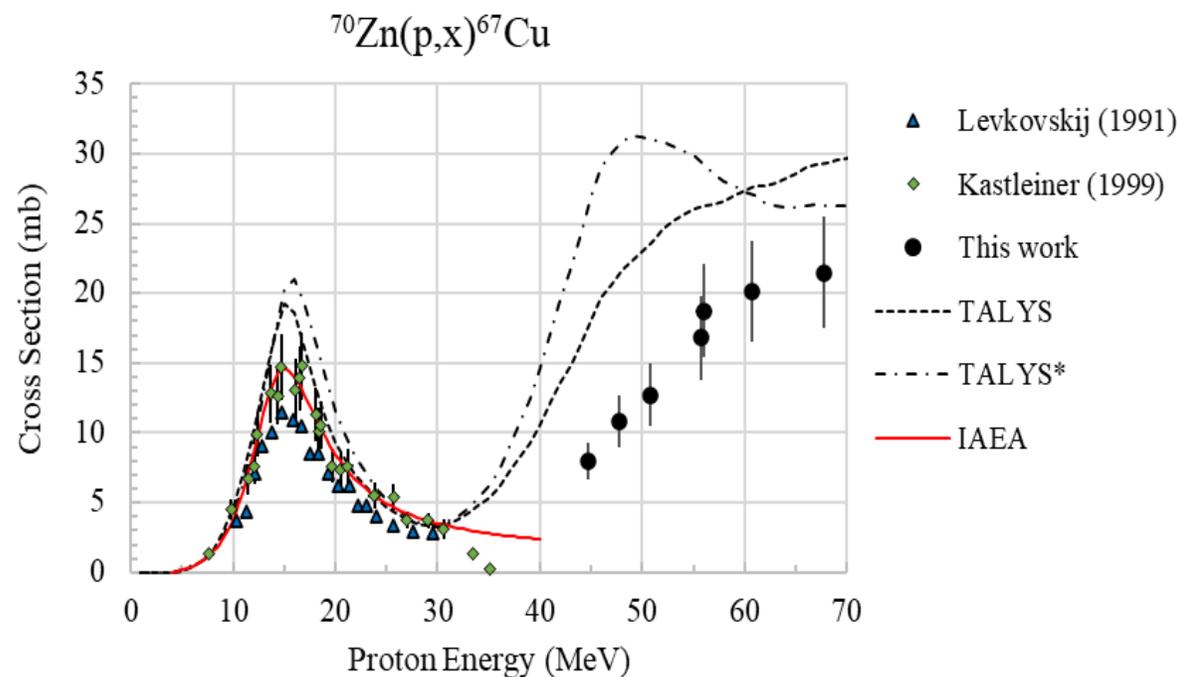


Zinco (^{65}Zn , ^{69m}Zn)



Risultati del progetto COME

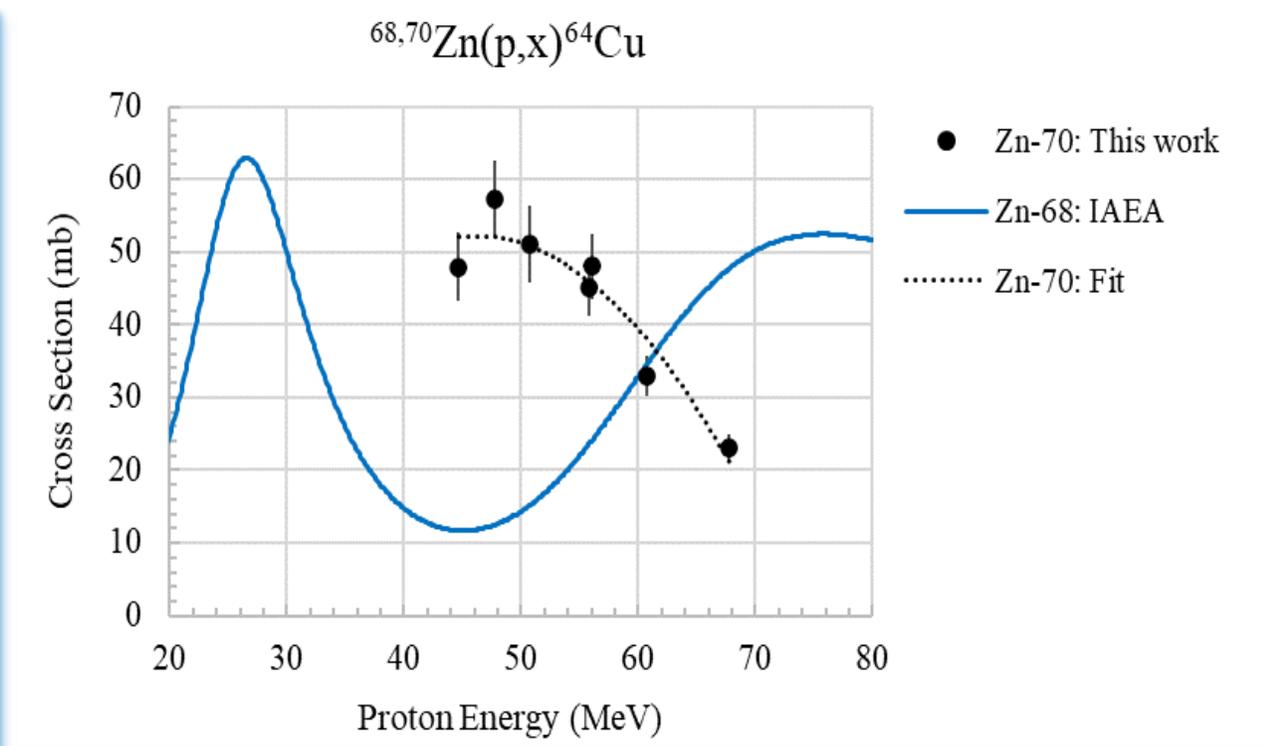
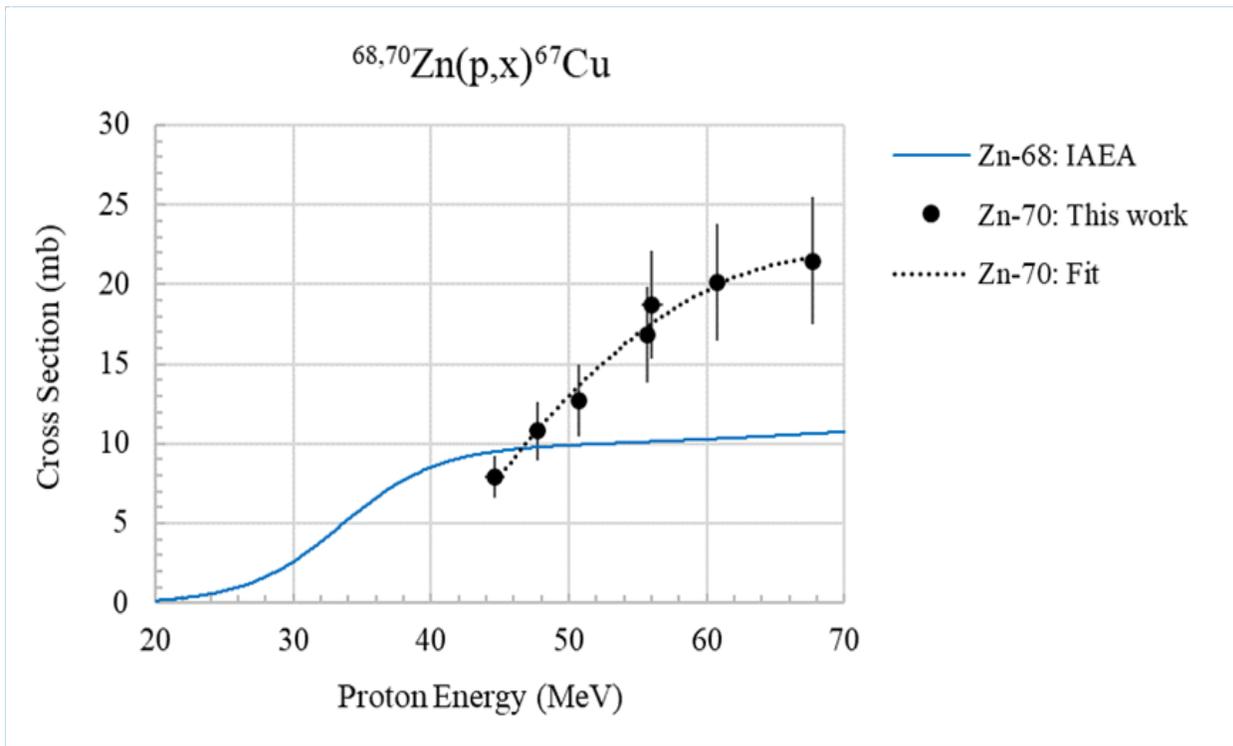
Rame (^{67}Cu , ^{64}Cu)





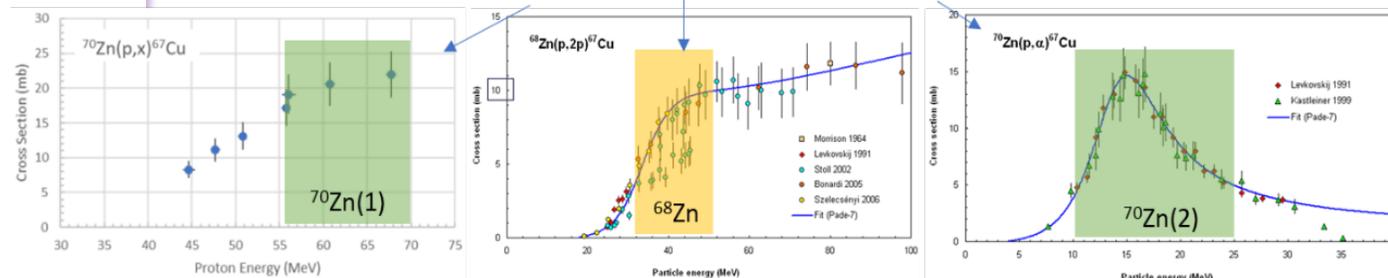
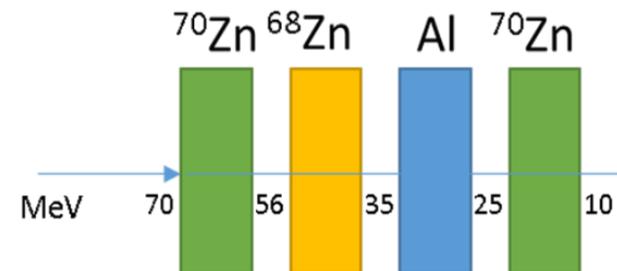
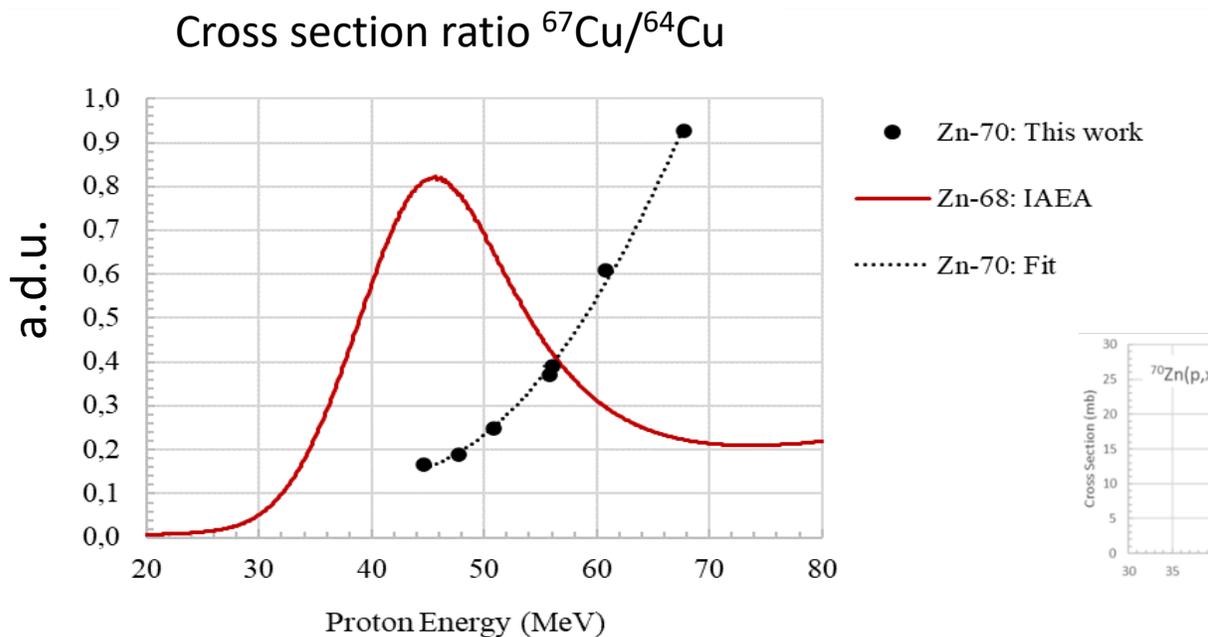
Confronto tra le reazioni indotte da protoni su bersagli di ^{68}Zn e ^{70}Zn

Rame (^{67}Cu , ^{64}Cu)





Risultati del progetto COME: brevetto INFN



“A method and a target for the production of ^{67}Cu ”

Mou, Pupillo, Martini, Pasquali

$^{67}\text{Cu}/^{64}\text{Cu}$ ratio favourable from ^{70}Zn target above 56 MeV

International Patent
N° WO 2019/220224 A1

November 2019



Il radionuclide teranostico Scandio-47

SPECT

γ -ray [keV] SPECT	γ -ray [%]
159.381	68.3

THERAPY

β^- energy [keV]	β^- int [%]	Auger β^- [keV]	Auger β^- [%]
142.6	68.4	0.42	0.461
203.9	31.6	4.0	0.215
Mean β^- : 162.0 keV		154.415	0.277

Come per il ^{67}Cu , il fattore limitante per lo studio di radiofarmaci marcati con ^{47}Sc è la sua scarsa disponibilità

Nuclear Data Sheets 108, 923 (2007) - NNDC

PASTA: Production with Accelerator of ^{47}Sc for Theranostic Applications 2017/2018





La scelta delle reazioni nucleari

Richieste:

- Reazioni indotte da fasci di **protoni**, in modo da poter sfruttare i risultati ottenuti con PASTA anche a LNL, in futuro
- Bersagli non troppo costosi o impossibili da realizzare

Target	Abundance (%)
^{51}V	99.750 2
^{50}Ti	5.18 2
^{49}Ti	5.41 2
^{48}Ti	73.72 3
^{48}Ca	0.187 21



Con PASTA siamo riusciti a studiare le reazioni indotte da protoni sui bersagli di ^{nat}V e ^{48}Ti



Come realizzare i bersagli per PASTA

- ✓ I foglietti sottili di ^{nat}V si possono acquistare ed è facile
- Comprare bersagli metallici sottili ed omogenei di ^{48}Ti non è possibile, si può acquistare la polvere metallica e poi cercare una tecnica per ottenere i bersagli

Target	Abundance (%)
^{51}V	99.750 2
^{50}Ti	5.18 2
^{49}Ti	5.41 2
^{48}Ti	73.72 3
^{48}Ca	0.187 21

Richieste:

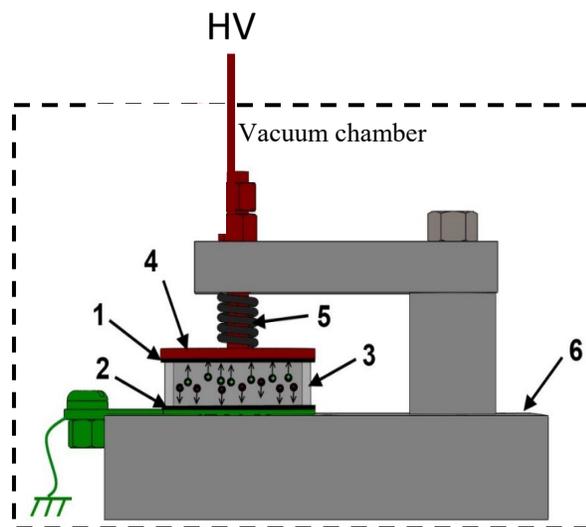
- Utilizzare polveri arricchite (molto costose)
- Ottenere bersagli metallici sottili ed omogenei, meccanicamente stabili





La tecnica HIVIPP per i bersagli di PASTA

Grazie al progetto E_PLATE (2018/2019) ed alle competenze in scienze dei materiali del team LARAMED, siamo riusciti a realizzare un sistema di deposizione che sfrutta la tecnica *HIVIPP* - *High Intensity Vibrational Powder Plating*, utile per realizzare bersagli con polveri metalliche, incluse quelle isotopicamente arricchite (e molto costose!)



Vantaggi HIVIPP:

- Due bersagli depositati contemporaneamente
- Alta efficienza: 95-98%!
- Alta uniformità
- Necessità di utilizzare piccole quantità di materiale (circa 50 mg)

- 1 – backing (upper electrode, anode)
- 2 – backing (lower electrode, cathode)
- 3 – quartz or glass cylinder
- 4 – pressing plate
- 5 – spring
- 6 – insulator holder

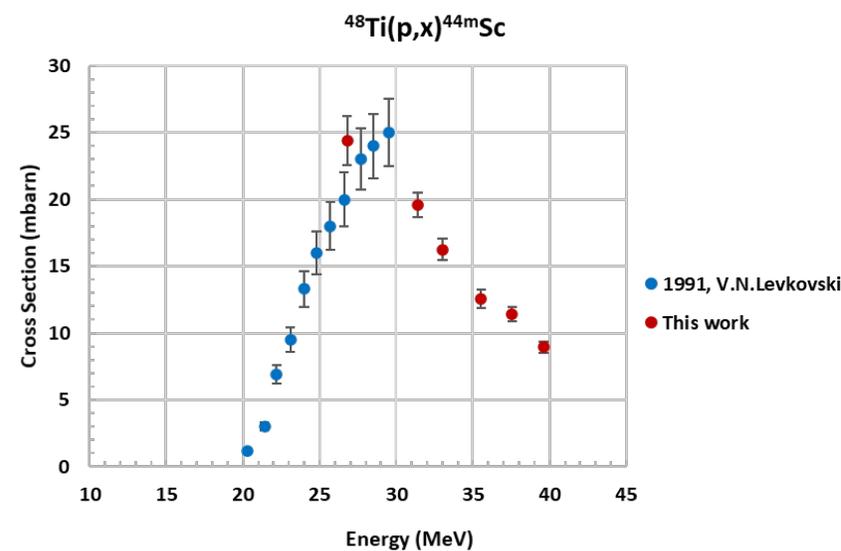
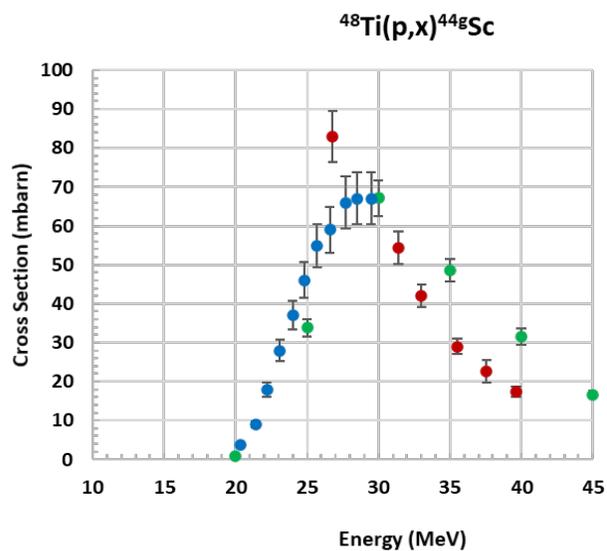
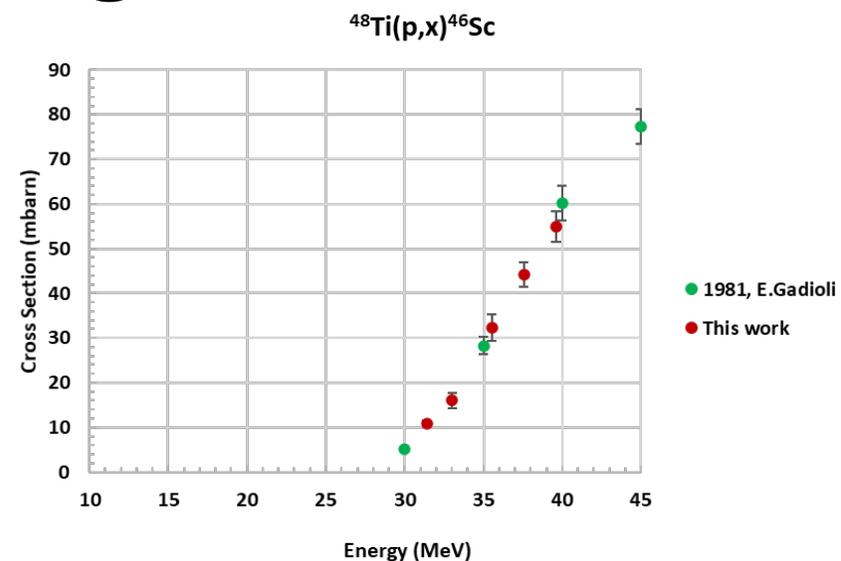
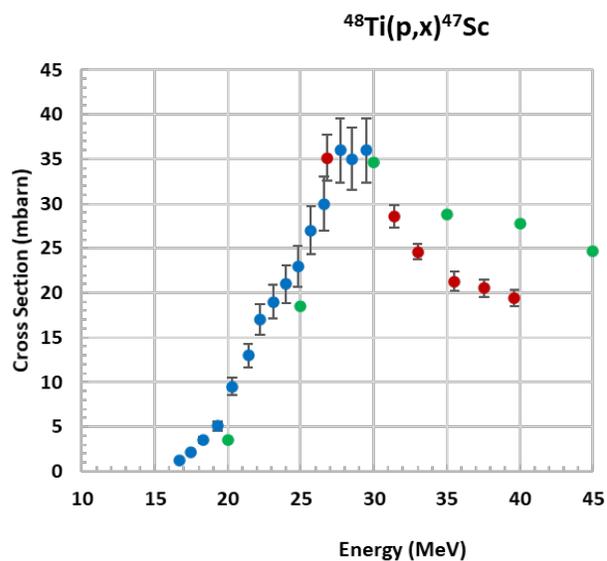


Stacked-foils target del progetto PASTA



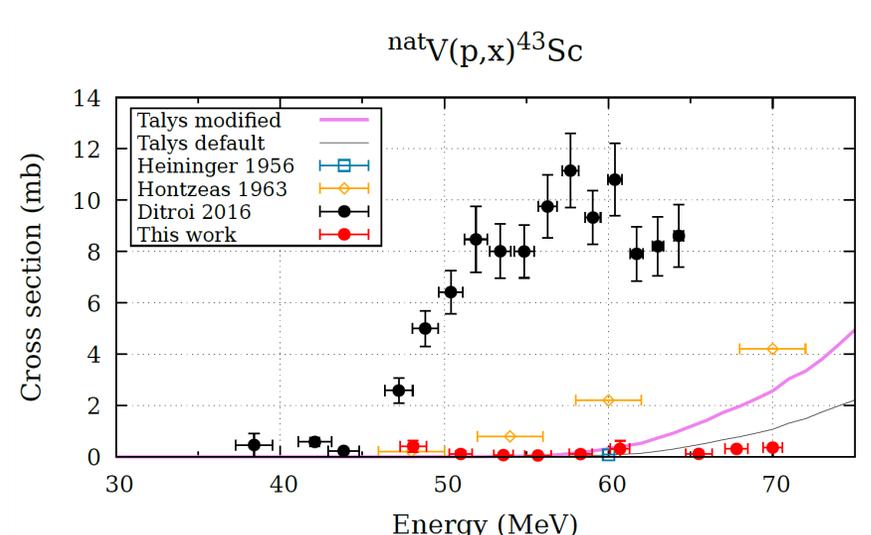
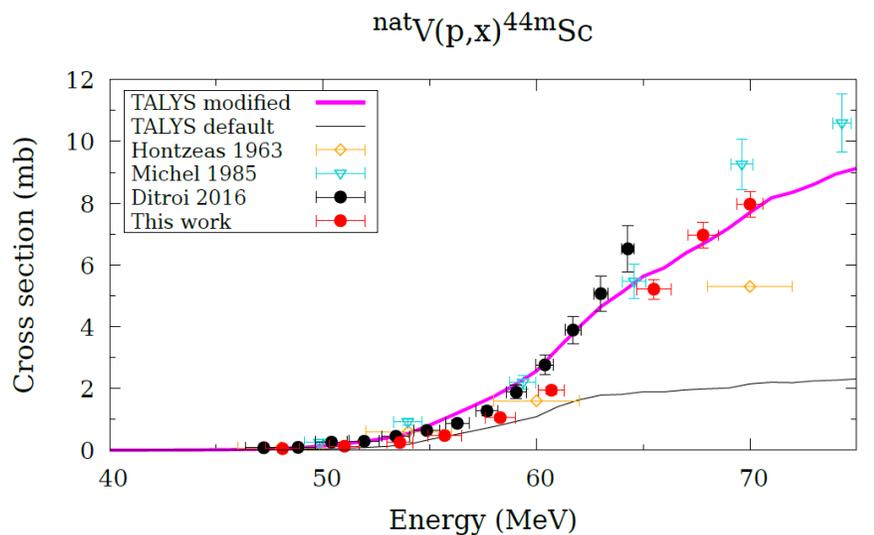
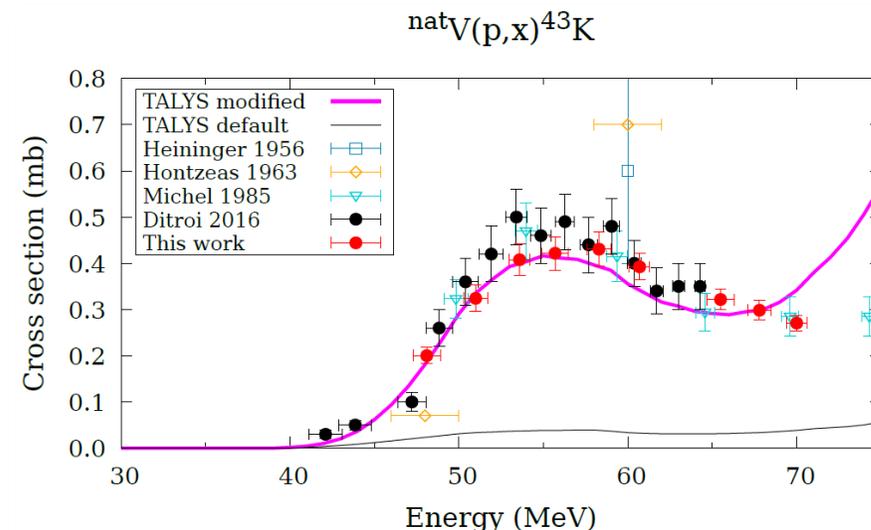
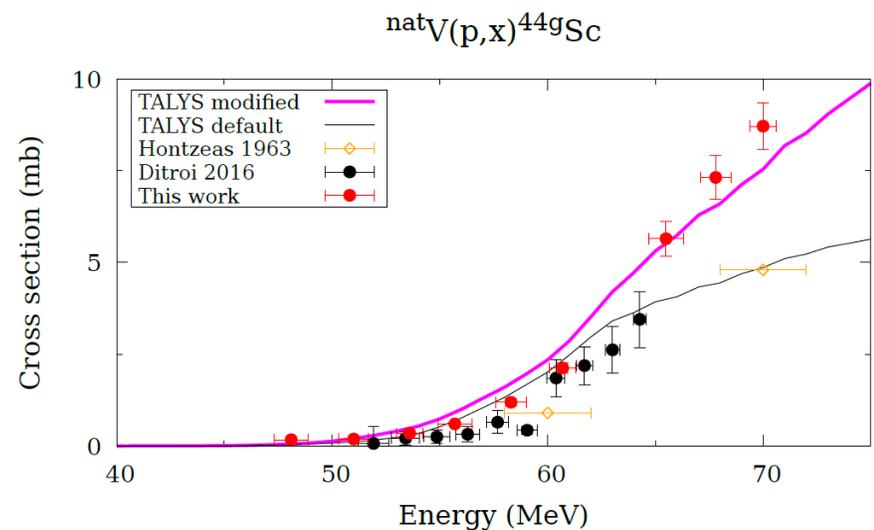


Risultati del progetto PASTA



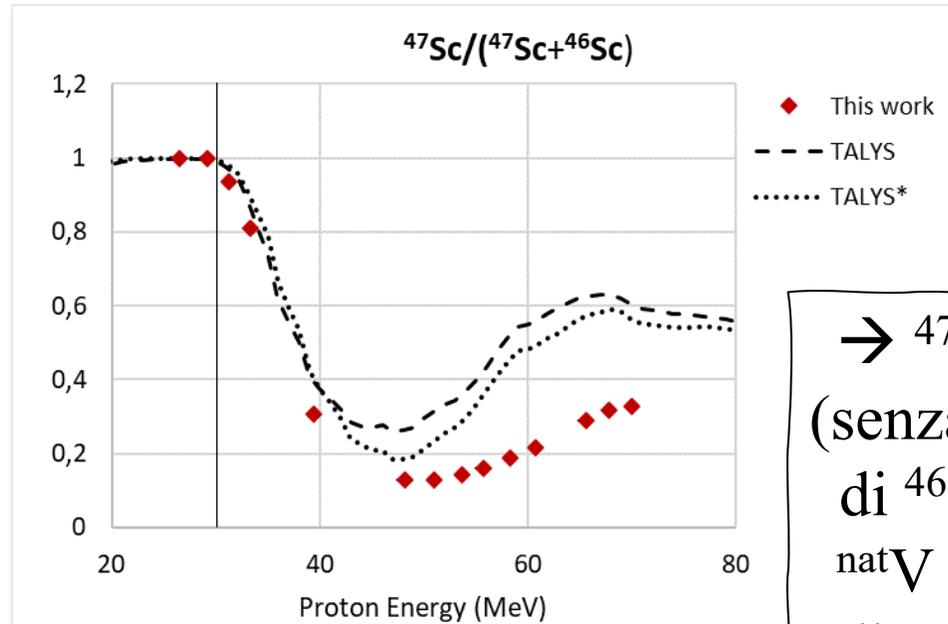
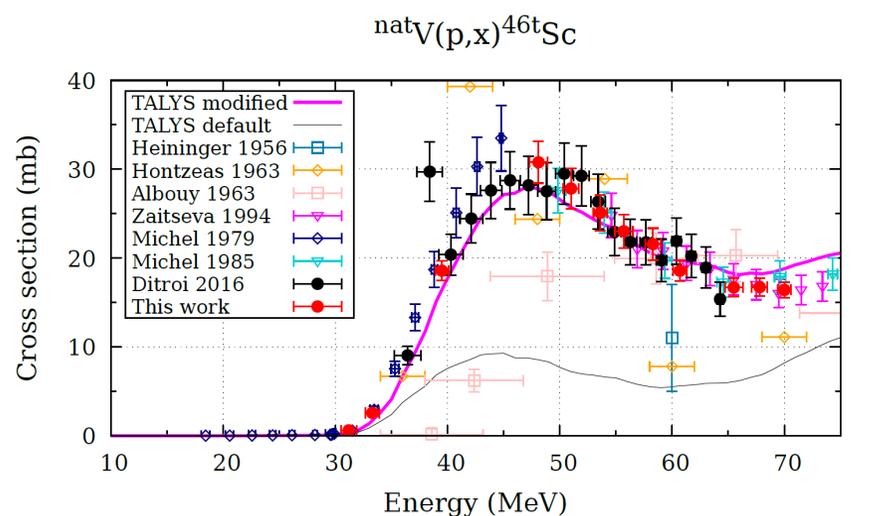
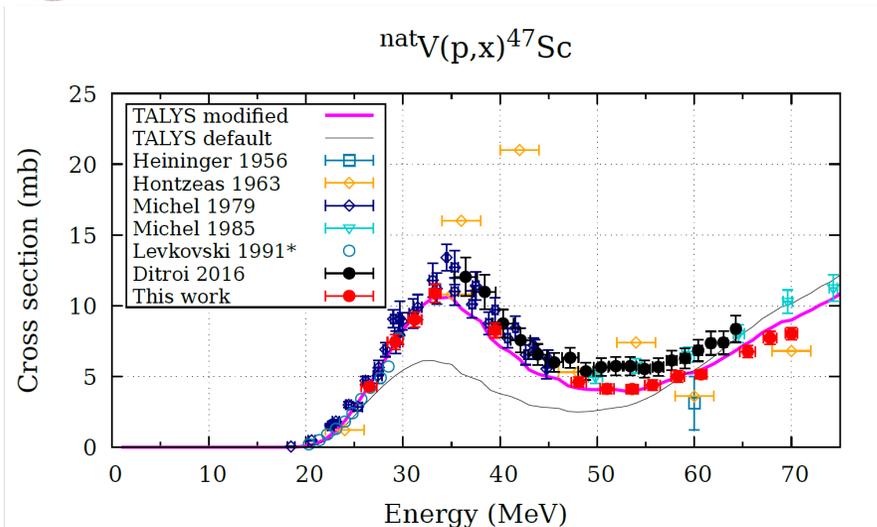


Risultati del progetto PASTA





Risultati del progetto PASTA



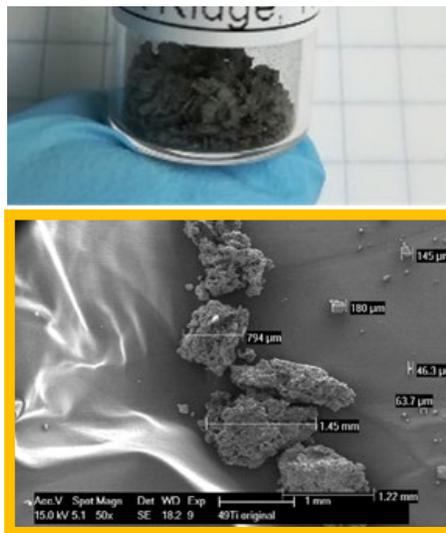
→ ^{47}Sc si può produrre (senza la contaminazione di ^{46}Sc) con bersagli di natV se si usano protoni di energia $E_p < 30 \text{ MeV}$

E' in corso una collaborazione con esperti in **dosimetria** dell'Università di Padova e dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV), per capire quanta dose dovuta allo ^{46}Sc sia accettabile per specifici radiofarmaci marcati con ^{47}Sc

I problemi con i bersagli di ^{49}Ti e ^{50}Ti



Purtroppo, l'unico fornitore mondiale di ^{49}Ti e ^{50}Ti ha fornito il materiale acquistato (300 mg di ^{49}Ti e 150 mg ^{50}Ti per circa 27000€!) in forma di **spugne metalliche** anziché polveri!

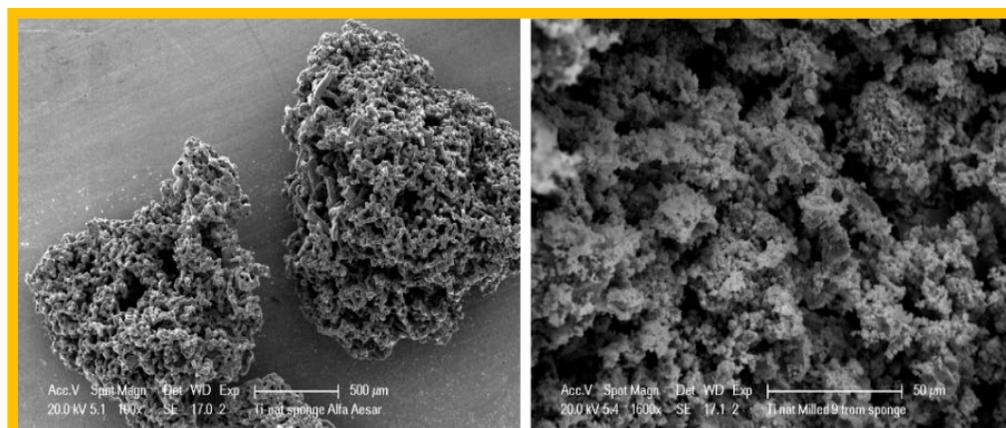
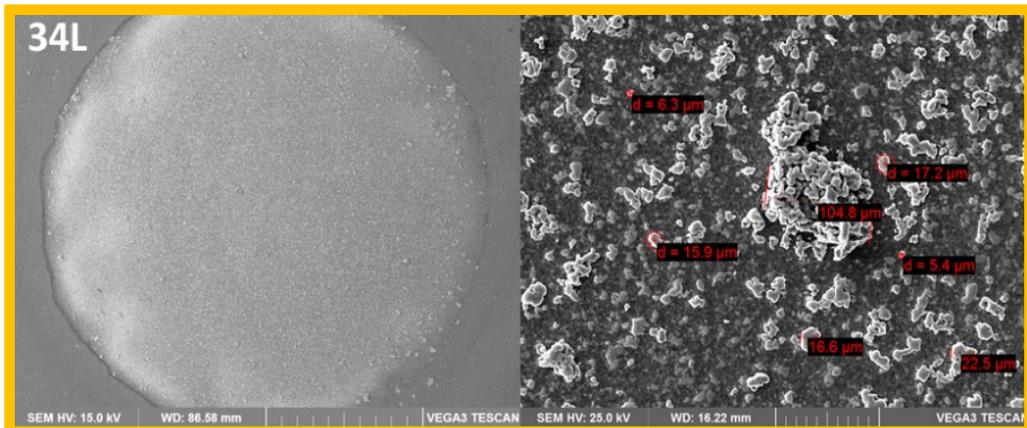


Grazie alle competenze in scienze dei materiali del team LARAMED, si è studiata la tecnica della **criomacinazione** delle spugne metalliche, per ottenere polveri adeguate per le deposizioni HIVIPP



Immagini al microscopio elettronico (Scanning Electron Microscope – SEM)

Bersaglio HIVIPP con polvere macinata





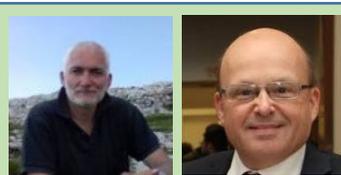
Il progetto REMIX (2021/2023)

Research on Emerging Medical radionuclides from the X-sections

Isotope	Half-life	IMAGING		THERAPY		
		β^+ E_{average} [keV] (I)	x and γ with I > 10% E [keV] (I)	β^- E_{average} [keV] (I)	Conv. & Auger electrons (>1 keV) E_{average} [keV] (I)	α E [keV] (I)
^{43}Sc	3.9 h	476 (88%)	372 (23%)	–	–	–
^{44}Sc	4.0 h	632 (94%)	1157 (100%)	–	–	–
^{47}Sc	3.35 d	–	159 (68%)	162 (100%)	–	–
^{149}Tb	4.1 h	730 (7%)	42–50 (69%), 165 (26%), 352 (29%), etc.	–	32 (85%)	3967 (17%)
^{152}Tb	17.5 h	1140 (20%)	42–50 (65%), 344 (64%)	–	36 (69%)	–
^{155}Tb	5.32 d	–	42–50 (108%), 87 (32%), 105 (25%)	–	19 (204%)	–
^{161}Tb	6.89 d	–	45–53 (39%), 75 (10%)	154 (100%)	19 (227%)	–



Il progetto REMIX (2021/2023)



WP4. Codici nucleari

Luciano Canton (PD), Andrea Fontana (PV)



WP3. Misure con ^{nat}Dy , ^{159}Tb , ^{nat}Eu
Simone Manenti (MI)



WP5. Calcoli dosimetrici

Laura De Nardo (PD),
Laura Melendez-Alafort (IOV)



WP2. Misure con ^{49}Ti e ^{50}Ti
Liliana Mou (LNL)



WP6. Studio produzione ^{155}Tb in ospedale
Petra Martini (UniFe)



WP1. Produzione dei bersagli ^{49}Ti e ^{50}Ti
Sara Cisternino (LNL)



WP7. Apparato LARAMED per misure xs
Gabriele Sciacca (LNL)



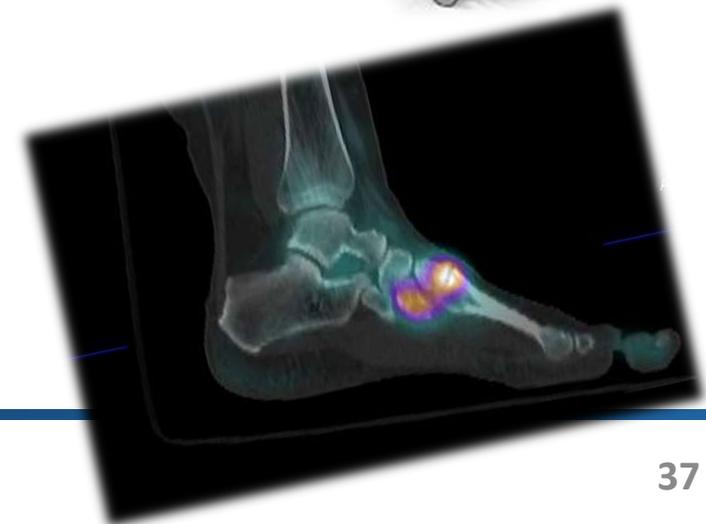
Il progetto METRICS (2018/2021)

Produrre i radionuclidi ^{51}Mn e ^{52}Mn , emettitori di positroni, in modo da sviluppare un radiofarmaco che sia anche paramagnetico, in modo da poter fare immagini PET/MRI per **imaging multi-modale**

- Radiofarmaco marcato con $^{51/52}\text{Mn}$ per PET
- Radiofarmaco marcato con Mn (freddo) per MRI
- ✓ Ottenere imaging multimodale con informazioni sia funzionali (PET) che anatomiche (MRI)



PET-MRI





Grazie per l'attenzione..
..e ora domande!

