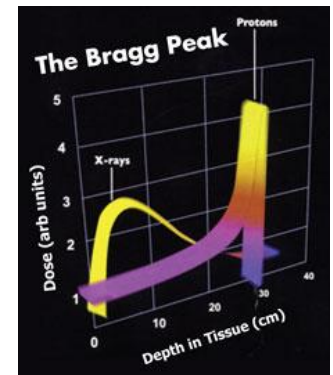


# Misura e modellizzazione di danno citogenetico lungo la curva di Bragg di ioni accelerati (MIMO\_BRAGG)





# Unità coinvolte

- **Napoli - coord. naz.** (L. Manti, G.F. Grossi, R. Massa, P. Scampoli, L. Campajola, G. Gialanella, I. Improta -> **FTE=2.8**)
- **Pavia**

Francesca Ballarini	60%	(coord. loc.)
Saverio Altieri	20%	
Silva Bortolussi	30%	
Elio Giroletti	40%	
- **Collaborazioni**
  - INFN-Laboratori Nazionali del Sud (Catania)
  - Queen's University Belfast, UK (G. Schettino et al.)
  - Centro Nazionale Adroterapia Oncologica

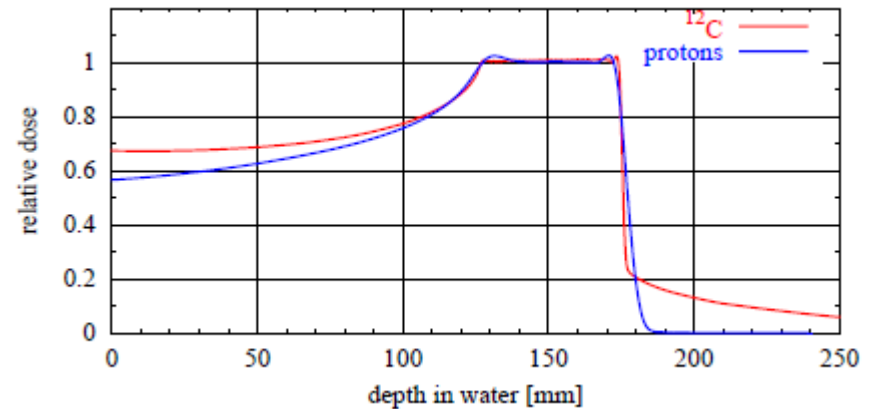
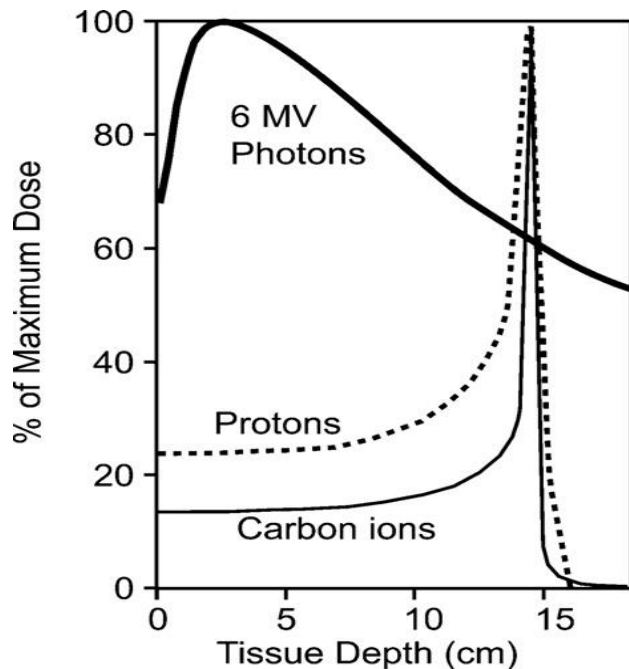
# budget 2012 - Pavia

- richiesti 12 keuro (*6 missioni interne + 6 missioni estere*)
- ottenuti 3 keuro (*missioni interne*)



# Obiettivo generale

caratterizzazione biofisica di fasci di protoni, ioni carbonio e altri ioni di diversa energia (anche - ma non solo - nell'ambito della valutazione degli effetti nei tessuti sani in seguito ad adroterapia)





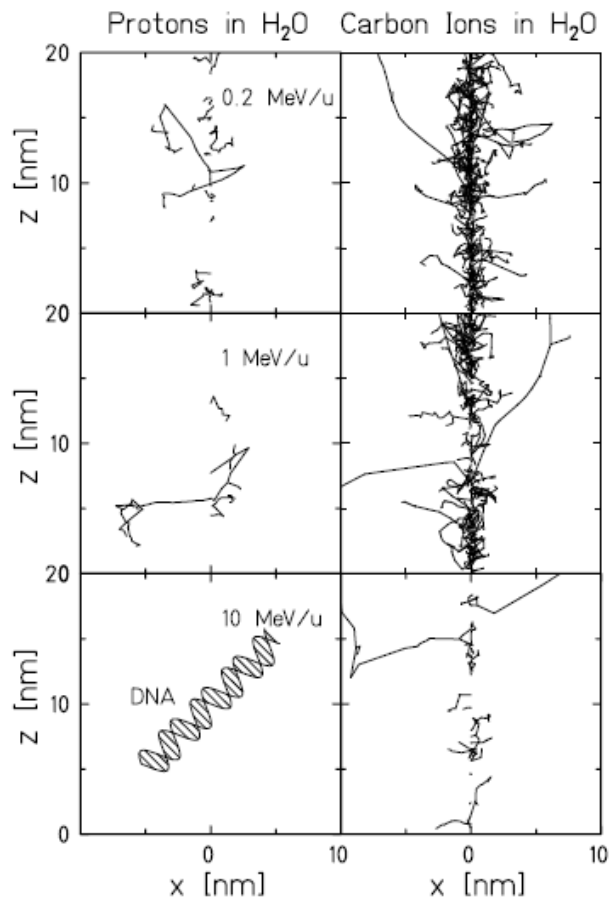
## Razionale generale: perché ioni?

- Gli ioni carbonio, ma anche i protoni a fine range e altri ioni, sono **più efficaci** dei fotoni nell'induzione di danni radiobiologici (*Durante and Cucinotta 2008*)  
-> **necessario caratterizzare ulteriormente l'azione biofisica di queste particelle**
- crescente diffusione dell'**adroterapia** (più di 20 centri attivi e 70,000 pazienti trattati, *Durante and Loeffler 2010*); assenza di studi epidemiologici a lungo termine in seguito a trattamenti con protoni o ioni carbonio (problema particolarmente rilevante per i pazienti pediatrici, che dopo 30 anni dal trattamento hanno un rischio di tumori secondari del 10-20%) -> **necessità di studi radiobiologici**, non solo sperimentali ma anche **teorici** (*Newhauser and Durante 2011*)

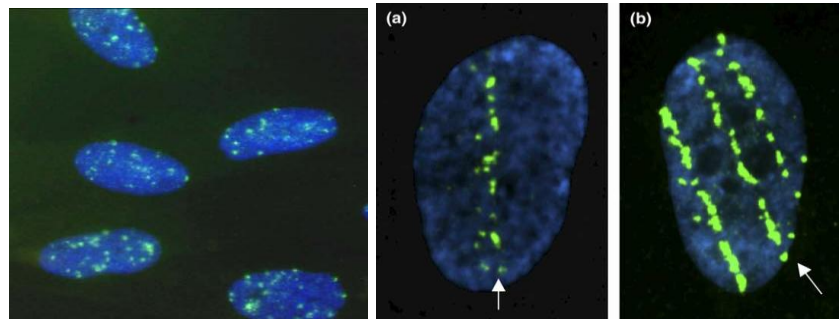


# Razionale specifico: perché modelli?

le incertezze sugli effetti degli ioni dipendono da fattori sia biologici sia fisici: distribuzione spaziale delle deposizioni di energia **non uniforme** -> danni al DNA **clusterizzati**, quindi difficilmente riparabili, che portano a **morte cellulare** o trasmissione di **danni importanti** -> necessario caratterizzare l'azione di tali ioni tenendo conto anche del ruolo della **qualità della radiazione**



*Kraft 2002*



danno al DNA indotto da 0.5 Gy di fotoni (Schettino *et al.*), ioni Si da 54 keV/ $\mu$ m e ioni Ferro da 174 keV/ $\mu$ m (Desai *et al.* 2005)



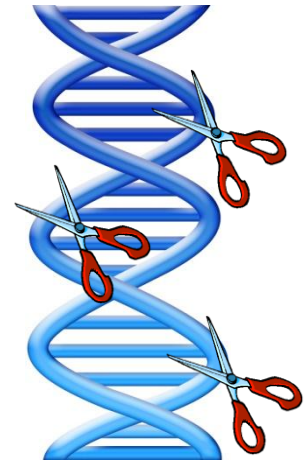
## Come e dove?

- **Approccio sperimentale (Napoli):** misure di morte cellulare, aberrazioni cromosomiche e altri effetti (e.g. senescenza) in vari tipi di cellule **normali** esposte a **protoni, ioni carbonio e altri ioni** di diversa energia (p e C da 64 MeV/u @LNS-Catania; p da 250 MeV e C da 400 MeV/u @CNAO; p da 18 MeV @Ciclotrone Berna; p, Li, Be, O, Ne @Tandem da 3 MV di Napoli)
- **Approccio teorico (Pavia):** modellizzazione degli endpoints di cui sopra mediante estensione di un codice **Monte Carlo** “home-made” (originariamente sviluppato solo per aberrazioni cromosomiche in linfociti umani normali esposti a fotoni, p e alfa) che tiene conto anche della **qualità della radiazione**
- **milestone principale PV:** curve dose-risposta simulate per l’induzione di aberrazioni cromosomiche e morte cellulare in cellule normali irraggiate con protoni e ioni C (@energie del picco di Bragg), direttamente confrontabili con dati sperimentali

# Metodi PV - Assunzioni

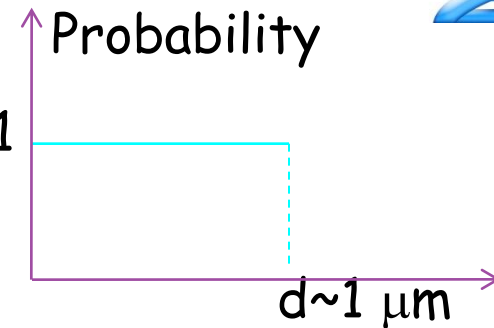
- **deposizione di energia -> danno al DNA:**

la radiazione può indurre *clusters* di rotture della doppia elica (*Cluster Lesions* o *CLs*, il cui *yield* è qui lasciato come *parametro semi-libero*); ogni *CL* produce due frammenti cromosomici indipendenti, e il *misrejoining* di frammenti dà aberrazioni cromosomiche



- **danno al DNA -> aberrazioni cromosomiche:**

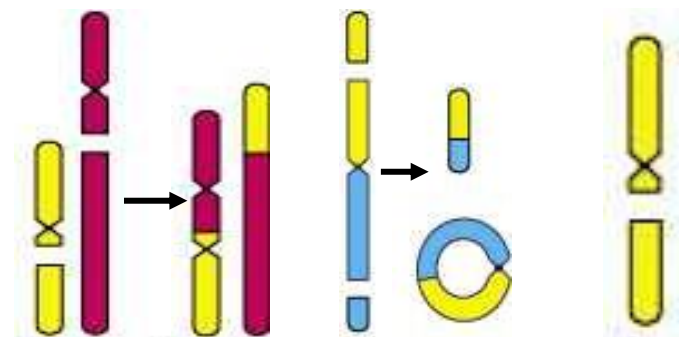
solo due frammenti con distanza iniziale  $\leq d$  (*funzione a gradino*;  $d$  è il secondo e ultimo parametro del modello) possono congiungersi dando luogo ad aberrazioni cromosomiche



- **aberrazioni -> morte cellulare:**

dicentrici, anelli e delezioni portano a morte cellulare  $\Rightarrow$  sopravvivenza:  $S(D) = e^{-LA(D)}$ , dove *LA* (“*Lethal Aberrations*”) = *n.ro medio di dicentrici+anelli+delezioni per cellula* ( $\Leftarrow$  Cornforth and Bedford 1987 per cellule AG1522 esposte a raggi X)

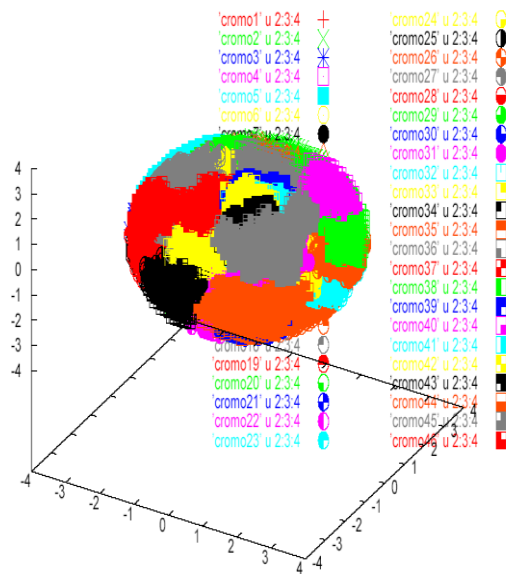
dicentric      ring      deletion



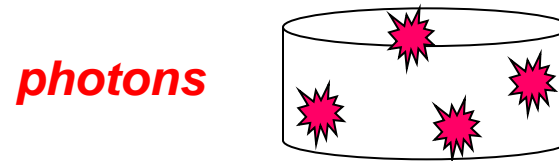


# Metodi PV - modellizzazione del bersaglio e dell'irraggiamento

**Esempio di nucleo cellulare simulato (sferico -> cellule in sospensione)**

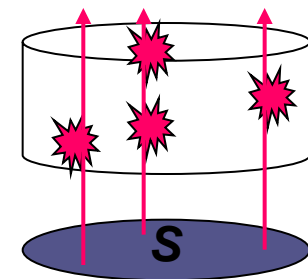


## Irraggiamento simulato



**light ions**

$$n = SxD/0.16xLET$$

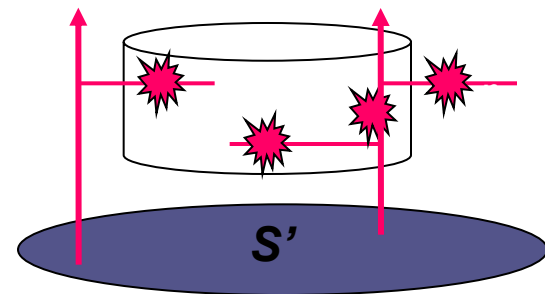


$$CL/\mu m = CL/(Gy cell) \times 0.16xLET \times V^{-1}$$

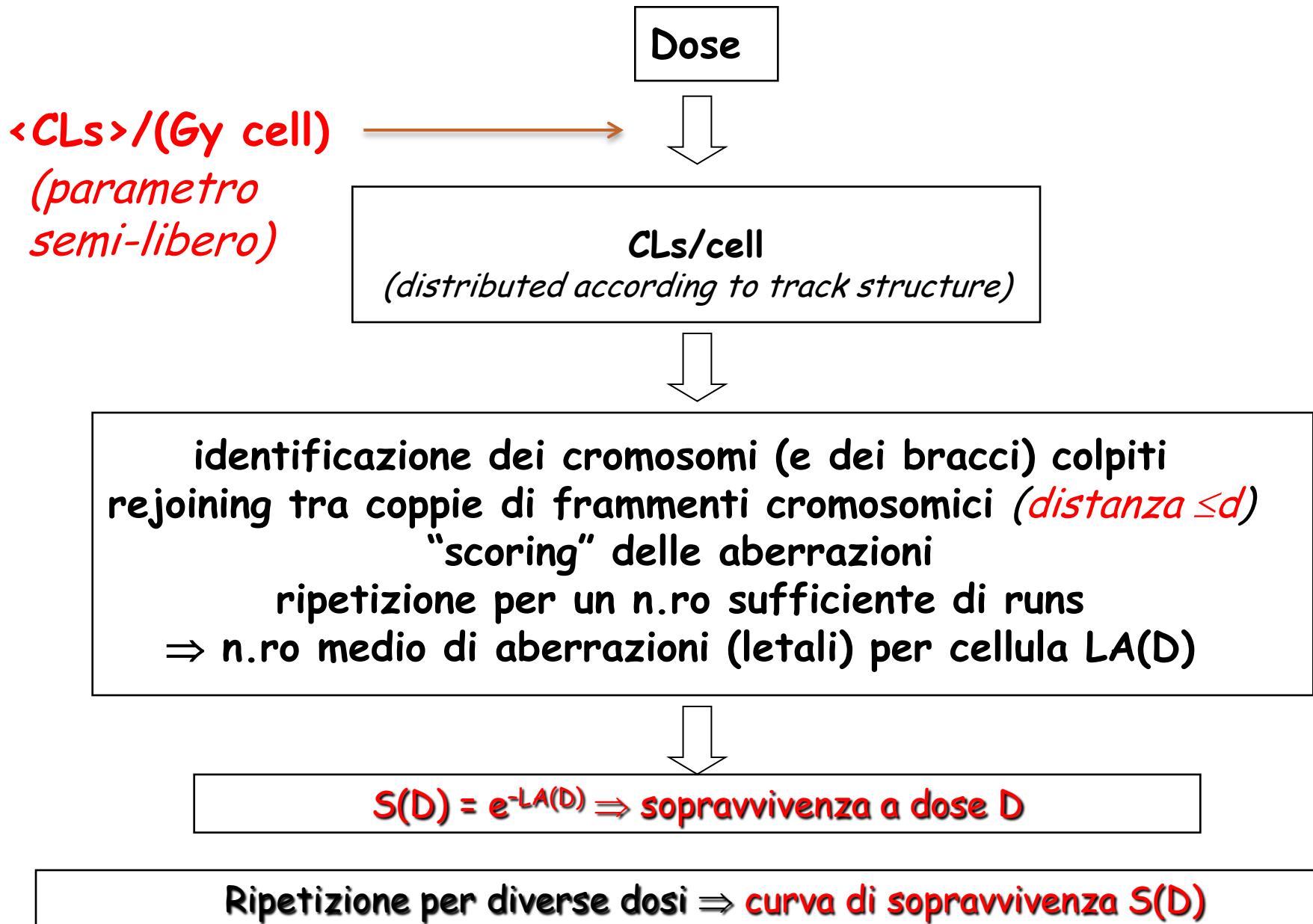
**heavy ions**

$$S' > S$$

CL anche in  
posizione radiale



# Metodi PV - step principali della simulazione



# Risultati aspettati:

## *prima*

- nuclei cellulari sferici (*cellule in sospensione, e.g. linfociti*)
- aberrazioni cromosomiche
- fotoni, protoni e alfa di bassa energia (*+studi preliminari con C da 290 MeV/u*)

## *dopo*

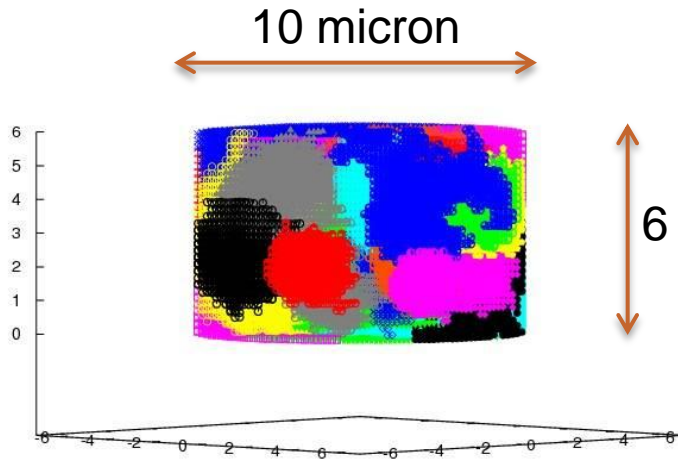
- anche nuclei cellulari **cilindrici** (*cellule in monostrato, e.g. fibroblasti*)
- anche **morte cellulare**
- anche protoni di energia più alta, **carbonio** di diverse energie, ed eventualmente altri ioni

# Risultati PV giu 2012:

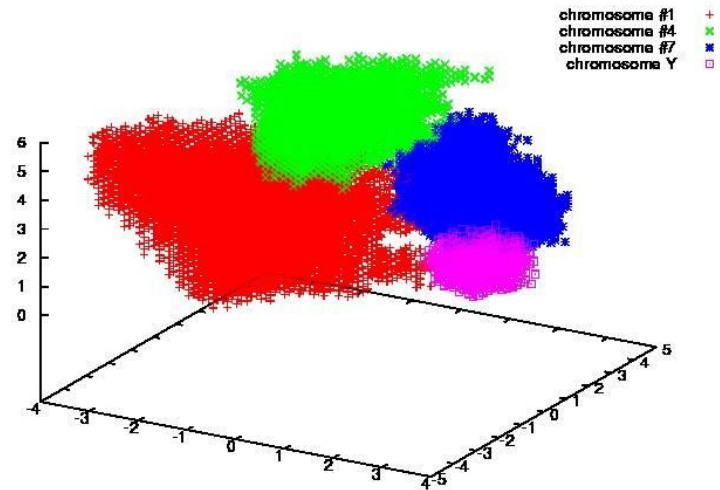
## 1) simulazione di nuclei cellulari cilindrici

fibroblasti V79

*(“gold standard” per caratterizzazione radiobiologica;  
molti dati sperimentali disponibili anche in letteratura)*



solo 718 box non occupati su  
59280 -> **efficienza > 98%**

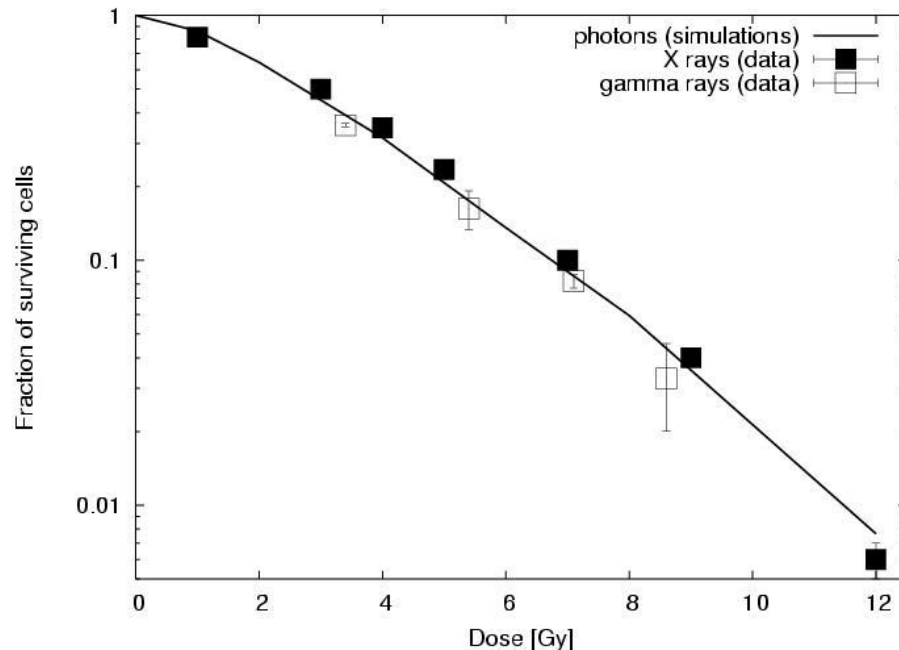


“zoom” sui territori occupati dai  
cromosomi #1, #4, #7 e Y

# Risultati PV giu 2012:

## 2) morte cellulare da raggi X o $\gamma$

fibroblasti V79



*dati: Furusawa et al. 2000 (Japan)  
per i raggi X, Phoenix et al. 2008  
(UK) per i raggi  $\gamma$*

## Step previsti per il futuro (PV):

- simulazioni di curve di sopravvivenza per cellule V79 esposte a **protoni** di diversa energia (*dati sp. di confronto: ad es. Belli et al. - INFN, Legnaro*)
- simulazioni di curve di sopravvivenza per cellule V79 esposte a **ioni Carbonio** di diversa energia (*dati sp. di confronto: ad es. Weyrather et al. - GSI, Darmstadt*)
- simulazioni di aberrazioni cromosomiche e/o morte cellulare per cellule **umane** (ad es. fibroblasti AG1522) esposte a diversi tipi di ioni dall'**Unità di Napoli** (*c/o Napoli, Catania, CNAO...*)