

Esperimento BioSECTOR

(Biofisica dei Secondary Effects e Comunicazione cellulare
nella Terapia Oncologica con Radiazioni)

Sezione di Pavia – Università di Pavia

Altre sezioni partecipanti:

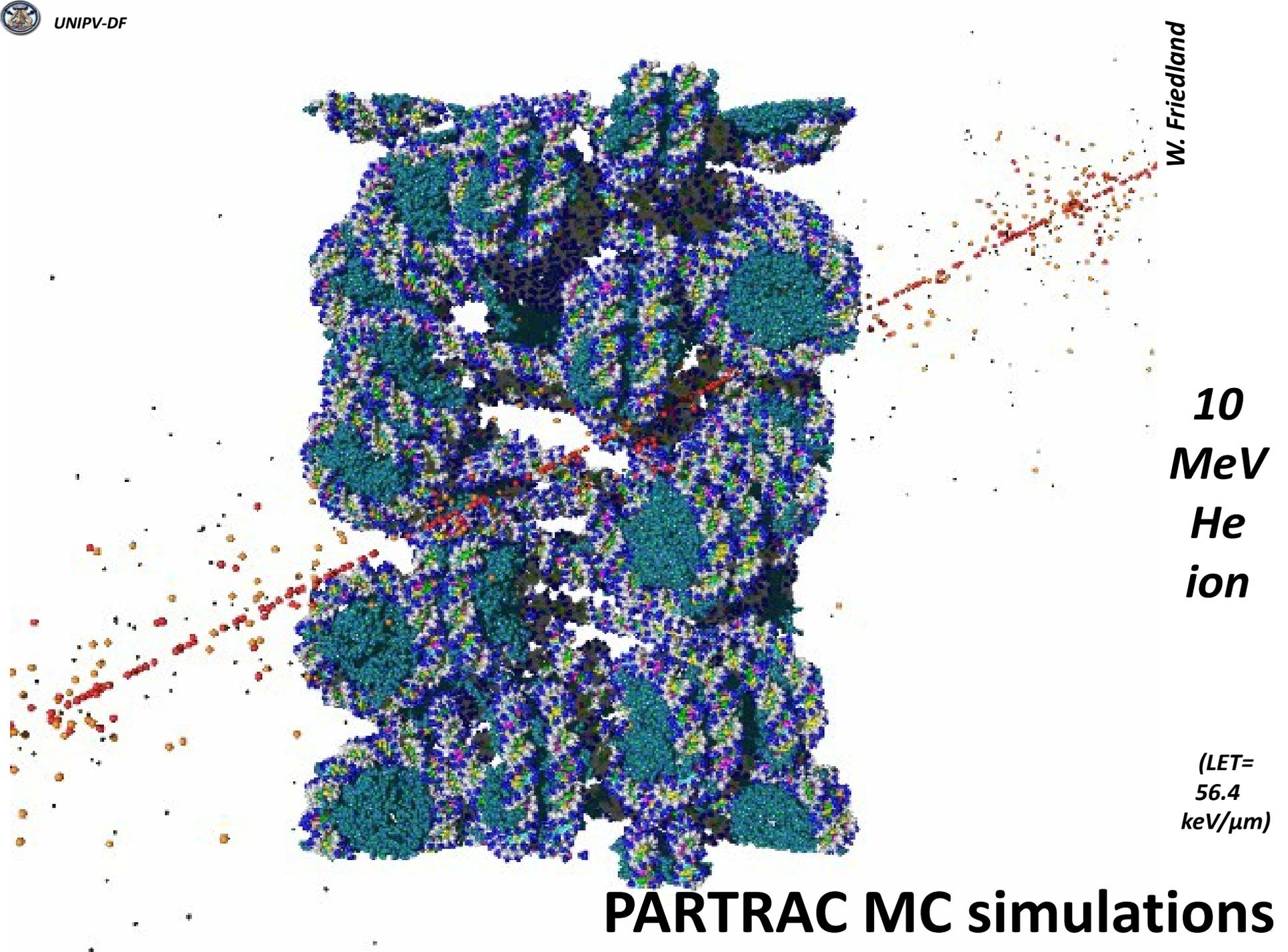
Sezione di Bologna – Università di Bologna

Sezione di Napoli – Università di Napoli

Coordinatore nazionale: Sezione di Trieste – Università di

Trieste – Università di Verona – CNR-IOM Trieste

Background del gruppo di “Biofisica
delle radiazioni e Radiobiologia”



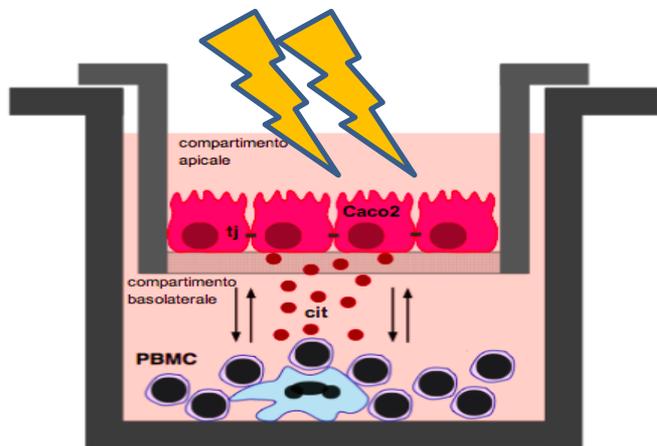
W. Friedland

**10
MeV
He
ion**

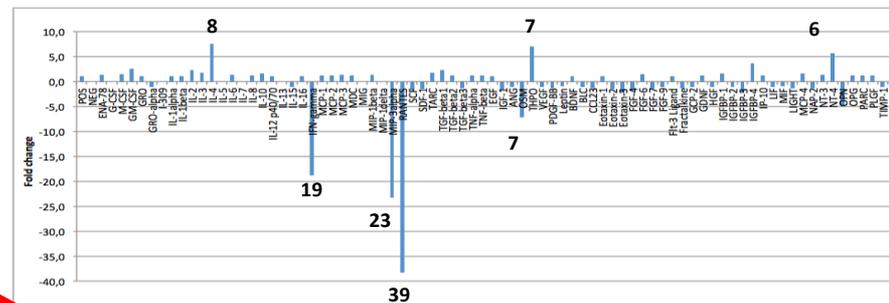
*(LET=
56.4
keV/ μ m)*

PARTRAC MC simulations

INFN-MERIDIAN (Measuring the Effects of Radiation on Immunity and Differentiation)

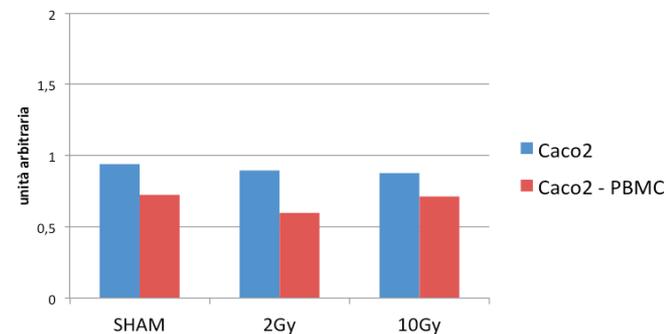
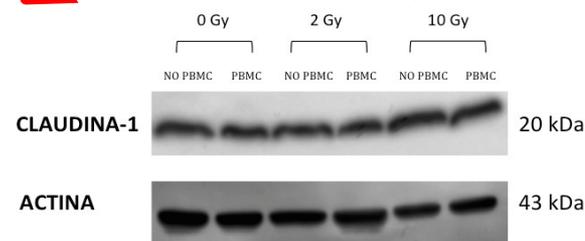
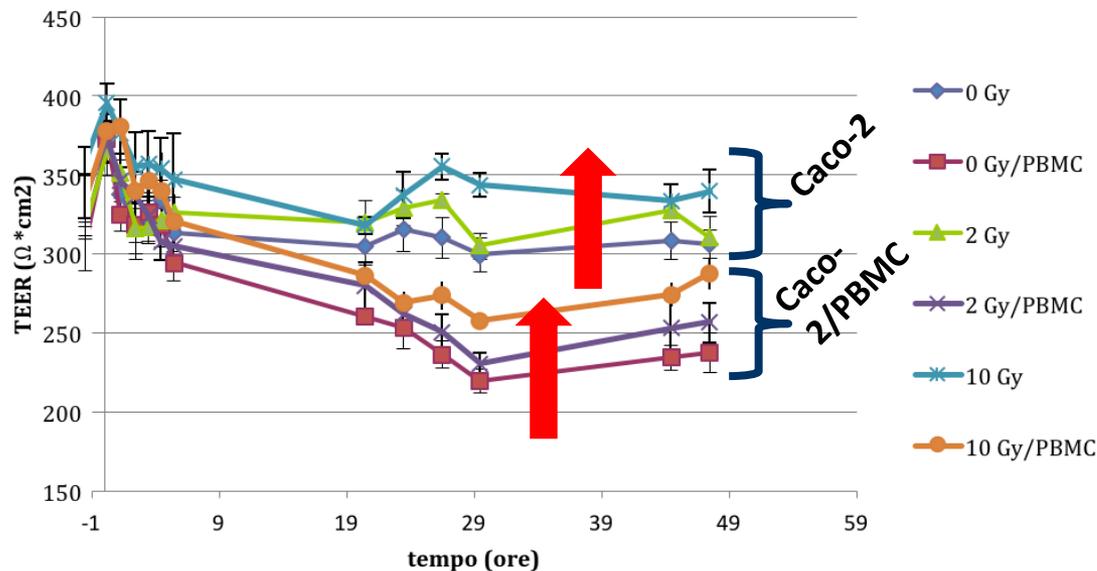


Evaluation of the radiation-induced perturbation of the signalling proteins spectra

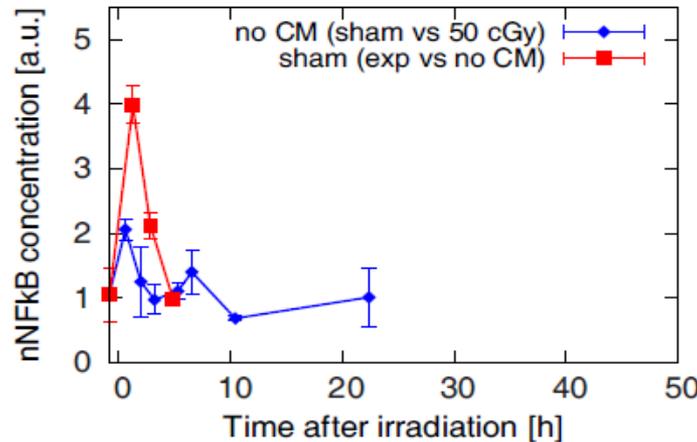
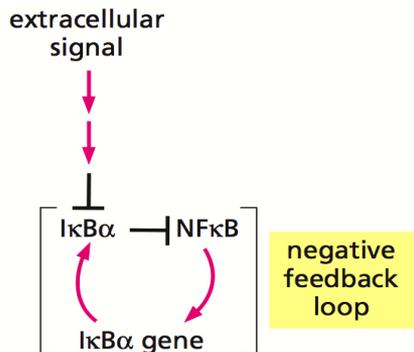
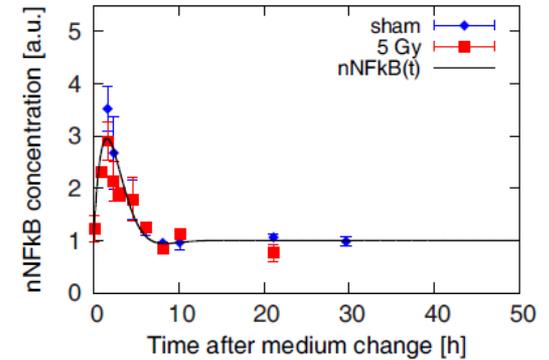
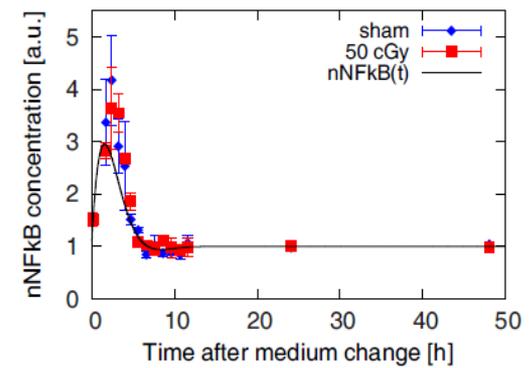
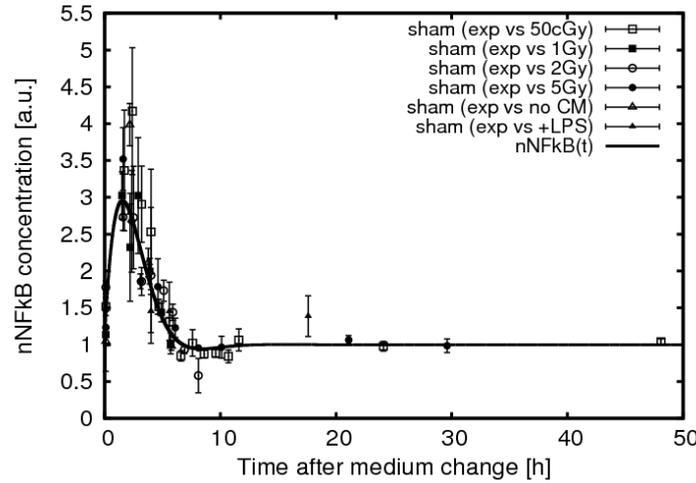
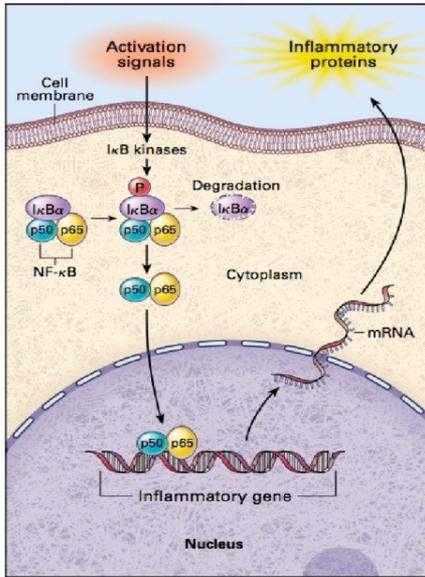


TEER (Trans-Epithelial Electrical Resistance)

Tight junction proteins Claudin-1 (WB)



Inflammatory pathway (NF- κ B temporal dynamics)



The choice of the *in vitro* model and culturing conditions might introduce differences and/or confounding factors

$$NF\kappa B_{nuclear}(t) = k_{MAX}e^{-\gamma t/2} \sin(\omega t + \psi) + k_{homeostasis}$$

G. Babini, J. Morini, G. Baiocco, L. Mariotti, A. Ottolenghi, "In vitro γ -ray-induced inflammatory response is dominated by culturing conditions rather than radiation exposures", *Scientific Reports*, 5, 9343 (2015)

<http://www.nature.com/srep/2015/150320/srep09343/pdf/srep09343.pdf>

Razionale

La fibrosi tissutale è un possibile effetto collaterale della radioterapia di difficile gestione clinica e causa di complicanze serie per il paziente che possono durare anche per anni.

Due esempi particolarmente importanti sono:

- la fibrosi dell'intestino, un effetto secondario del trattamento di neoplasie a carico del sistema gastrointestinale;
- la fibrosi polmonare, che può manifestarsi, in particolare, a seguito del trattamento di neoplasie mammarie.

Razionale

La perdita di cellule epiteliali a seguito del danno da radiazioni stimola i normali processi di riparazione tissutale (la radiazione influenza i processi di riparazione delle ferite) ->

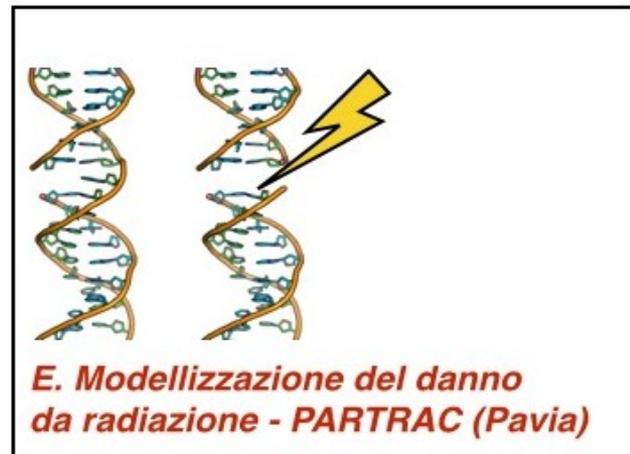
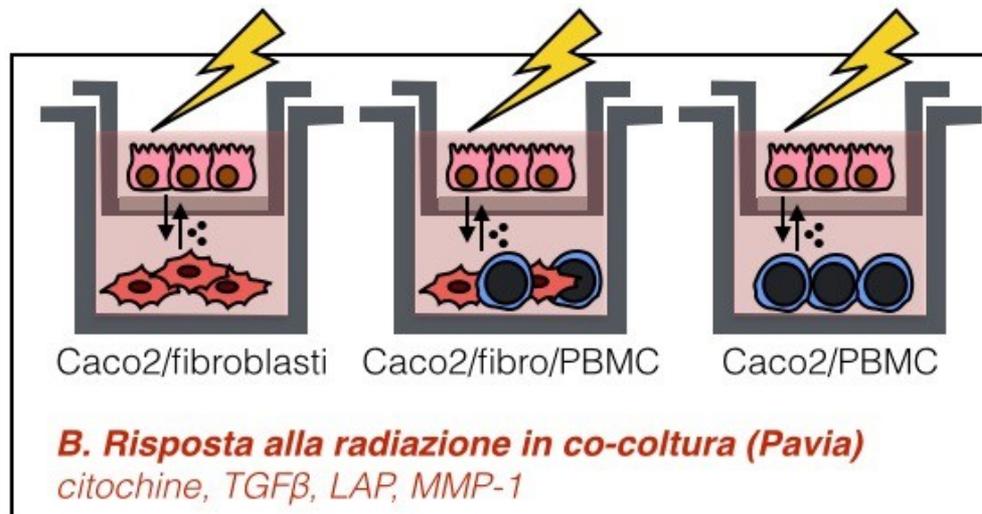
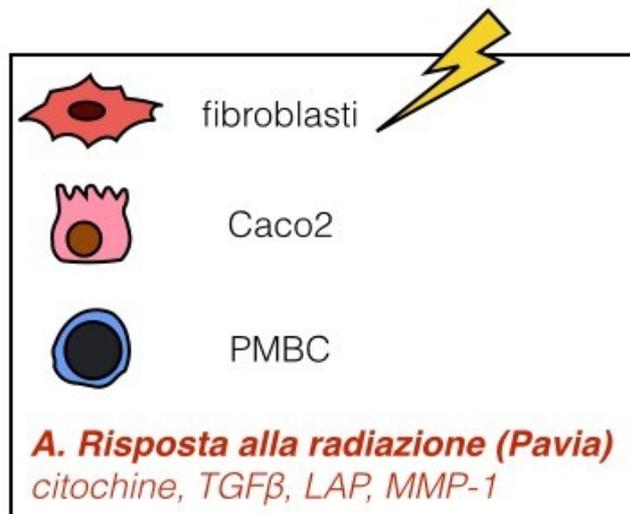
-> proliferazione dei fibroblasti, il loro differenziamento in miofibroblasti e la produzione di una matrice connettivale.

Il tessuto fibroso, pertanto, sostituisce il tessuto parenchimale, e poiché quest'ultimo è responsabile della funzione di un organo, la sua sostituzione con **tessuto fibroso** determina una sostanziale riduzione delle funzioni complessive dell'organo colpito.

Proposta di tasks dell'esperimento (con sedi coinvolte)

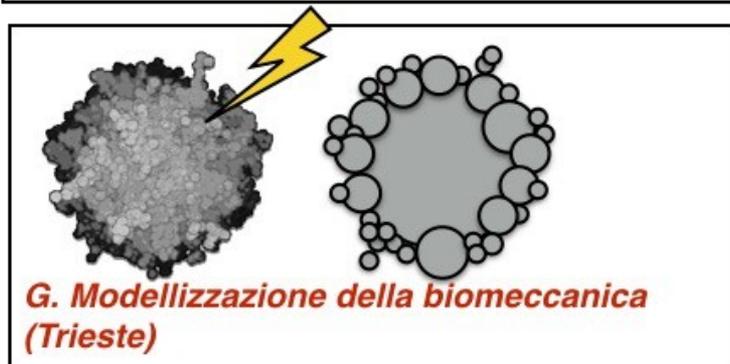
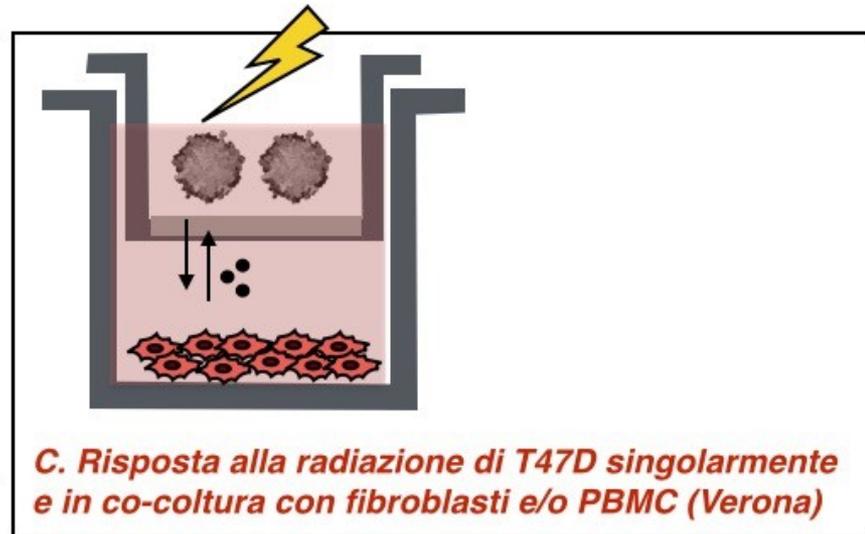
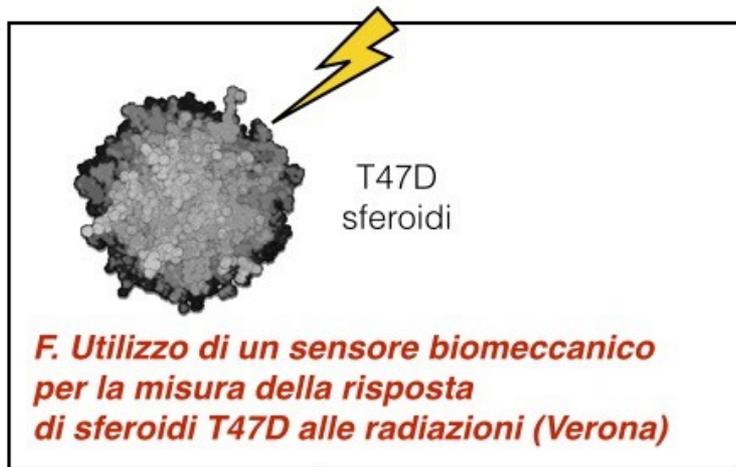
- *Risposta alla radiazione di fibroblasti, Caco2 e PBMC (Pavia)*
- *Risposta alla radiazione in co-coltura (Pavia)*
- *Risposta alla radiazione di cellule T47D singolarmente e in co-coltura con fibroblasti e/o PBMC (Verona, in collaborazione con Pavia)*
- *Trascrittomica (Bologna, in collaborazione con Verona, Pavia)*
- *Modellizzazione del danno da radiazione (Pavia)*
- *Utilizzo di un sensore biomeccanico per la misura della risposta di sferoidi T47D alle radiazioni (Verona, in collaborazione con Trieste)*
- *Modellizzazione della biomeccanica (Trieste, in collaborazione con Verona)*
- *Risposta alla radiazione in combinazione con esposizione a RF (Napoli, in collaborazione con Trieste, Verona, Pavia, Bologna)*

Attività della sezione di Pavia



Il seguente piano sperimentale, per i 3 anni, riguarda le seguenti condizioni:
LINEE cellulari: **Caco2, PBMC, fibroblasti**;
TIPO DI RADIAZIONE: **raggi X, ioni C**

Altro modello *in vitro* di interesse



Impatto

Maggior conoscenza dei meccanismi che portano alla fibrosi radio-indotta, sia a basso che alto LET.

Possibili indicazioni su ottimizzazione di piani di trattamento e ricerche su possibili interventi farmacologici volti a ridurre la fibrosi nell'organo irraggiato o negli organi adiacenti.

Deliverables (3 anni)

- A.1 Caratterizzazione della risposta a raggi X in fibroblasti, Caco2 e PBMC (Pavia) - anno 1
- A.2 Caratterizzazione della risposta a ioni C in fibroblasti, Caco2 e PBMC (Pavia) - anno 2,5
- B.1 Caratterizzazione della risposta a raggi X di fibroblasti, in co-coltura con Caco2 e/o PBMC (Pavia) - anno 1,5
- B.2. Caratterizzazione della risposta a ioni C di fibroblasti, in co-coltura con Caco2 e/o PBMC (Pavia) - anno 3
- C.1 Caratterizzazione della risposta a raggi X di fibroblasti, in co-coltura con T47D e/o PBMC (Verona)
- C.2 Caratterizzazione della risposta a ioni C di fibroblasti, in co-coltura con T47D e/o PBMC (Verona)
- D.1 Trascrittomica (Bologna)
- E.1 Modellizzazione del danno iniziale da radiazione con raggi X e ioni C (Pavia) - anno 2
- E.2 Correlazione dei risultati sul danno iniziale alle misure di signaling (Pavia) - anno 3
- F.1 Caratterizzazione della risposta biomeccanica di sferoidi T47D alle radiazioni (Verona)
- G.1 Modellizzazione della risposta biomeccanica di sferoidi T47D alle radiazioni (Trieste)
- H.1 Risposta allo stimolo con RF singolarmente e in combinazione con esposizione a radiazione (Napoli)

Anagrafica - Pavia

Ricercatori						
	Nome	Età	Contratto	Qualifica	Aff.	%
1	Babini Gabriele		Associato	Assegnista	CSN V	100
2	Baiocco Giorgio		Associato	Assegnista	CSN V	100
3	Danesino Cesare		Associato	Prof. Ordinario	CSN V	100
4	Morini Jacopo		Associato	Assegnista	CSN V	100
5	Ottolenghi Andrea Davide		Associato	Prof. Associato	CSN V	100
6	Scannicchio Domenico		Associato	Senior researcher	CSN V	0
Numero Totale Ricercatori					6	FTE: 5.0

Tecnologi						
	Nome	Età	Contratto	Qualifica	Aff.	%
1	Alloni Daniele		Associato	Tecnico Categoria D	CSN V	70
2	Liotta Marco		Associato	FISICO MEDICO	CSN V	100
3	Tabarelli De Fatis Paola		Associato	FISICO MEDICO	CSN V	100
Numero Totale Tecnologi					3	FTE: 2.7

Tecnici						
	Nome	Età	Contratto	Qualifica	Aff.	%
Numero Totale Tecnici					0	FTE: 0.0

PREVENTIVO DI SPESA - 1° ANNO (PV)

CONSUMABILE:

kit ELISA per l'analisi di LAP = **2k€**

kit ELISA per l'analisi di TGF- β 1 = **4k€**

kit per saggi di proliferazione cellulare (EdU) = **1.3k€**

Consumabile per western blotting e zimografia (Gel , anticorpi (MMP-1, FSP1))= **3k€**

Pannelli per l'analisi ad ampio spettro di 80 citochine = **3.5k€**

Plastiche ed additivi (terreni, ecc...) per colture cellulare = **2k€**

MISSIONI:

Missioni nazionali per riunioni tra UO partecipanti = **2k€**

ALTRO MATERIALE DI CONSUMO:

CO₂ per colture cellulari = **0.7k€**

ALTRE SPESE:

Manutenzione cappa flusso laminare = **1.5k€**

TOTALE RICHIESTO DA PAVIA = 20k€