

Fisica Moderna e Bioingegneria nella terapia medica

Ricerca scientifica e salute

Tommaso Lorenzon

A. s. 2014 - 2015

INDICE

Premessa	1
1. Introduzione.....	2
1.1. Definizione della patologia.....	3
1.1.2. Autosufficienza dei segnali di crescita	3
1.1.3. Insensibilità	3
1.1.4. Evasione dell'apoptosi	3
1.1.5. Potenziale replicativo illimitato	4
1.1.6. Angiogenesi sostenuta.....	4
1.1.7. Invasione dei tessuti e metastasi	4
1.2. Sviluppi recenti	4
2. Esordio della Fisica Medica.....	5
2.1. Röntgen e Curie.....	5
2.2. Enrico Fermi e i ragazzi di via Panisperna	5
3. Particelle per la salute	7
3.1. Adroterapia	7
3.2. Ciclotrone.....	8
3.2.1. Considerazioni fisiche	9
3.3. Sincrotrone.....	10
3.4. Facilities nel mondo	10
3.4.1. Progetto SCENT	10
3.4.2. Progetto CNAO	11
4. Medicina nucleare e diagnostica	13
4.1. Decadimento nucleare.....	13
4.2. Traccianti e radiofarmaci	13
4.3. Scintigrafia	14
4.4. PET	15
4.4.1. Funzionamento	15
5. Approccio bioingeneristico	18
5.1. Viroterapia oncolitica	18
5.2. Macchine biologiche programmabili	18
5.3. Risposta immunitaria	19
6. Conclusioni	21
Bibliografia.....	22

PREMESSA

L'ambito scientifico ha sempre suscitato in me grande curiosità. Il mio percorso di studio in Scienze e in Fisica è cominciato dalle basi teoriche necessarie per affrontare qualsiasi argomento, per poi passare a concetti sempre più complessi e moderni. Il quinto anno è stato, forse, il più interessante sotto questo punto di vista. Esauriti i macroargomenti della letteratura scientifica tradizionale (chiaramente trattati a livello liceale), ho avuto la possibilità di cogliere, almeno di scorcio, le principali ricerche scientifiche attuali e le aspirazioni della Scienza del futuro. Tutto ciò è estremamente interessante: alcune problematiche che abbiamo anche semplicemente nominato in classe potrebbero, un domani, far emergere nuove professioni, nuove ricerche, con le quali io e i miei compagni di classe, magari, avremo a che fare.

Fisica Moderna e Bioingegneria sono, nei loro studi di "frontiera", pura ricerca. Questo è ciò che mi ha colpito di più: molte applicazioni tecnologiche, impensabili oggi, saranno un domani realtà grazie alla ricerca scientifica "pura", cioè quella ricerca che non intende fornire immediatamente soluzioni, prodotti, concetti, ma che, semplicemente, indaga. Conoscenze che oggi possono sembrare inutili, vanamente speculative, potrebbero diventare, un domani, necessarie.

La terapia medica dei tumori abbraccia questa mia personale considerazione. I trattamenti classici di questa vasta famiglia di patologie convivono da un po' di anni, come dimostrerò, con approcci bioingegneristici e fisici innovativi e sorprendenti. Due tipi di ricerca prima definita "pura" diventano la base fondante di una tecnologia rivolta al bene del paziente. Il mio desiderio di intraprendere la professione di Ingegnere Biomedico e la mia concezione di una Scienza fortemente improntata al benessere dell'uomo mi hanno portato a compiere un lavoro di ricerca in questo ambito medico estremamente delicato e assolutamente importante.

1. INTRODUZIONE

Prima di qualsiasi trattazione di tipo terapeutico occorre fornire una panoramica generale e introduttiva sul cancro. Per definirne i principali tratti biologici è fondamentale considerare l'articolo scientifico del 7 Gennaio 2000 intitolato "The Hallmarks of Cancer", scritto da Douglas Hanahan e Robert A. Weinberg e pubblicato sull'autorevole rivista Cell. Questo resoconto di ricerca è tutt'oggi l'articolo più citato nel campo dei tumori, segno della sua fondatezza e completezza scientifica. I due ricercatori, basandosi su numerosissimi studi precedenti, hanno individuato le sei caratteristiche che una cellula tumorale deve conquistare per essere considerata tale.

Le conoscenze mediche d'inizio millennio attribuivano correttamente la carcinogenesi a cambiamenti nel genoma, cominciando a comprendere con precisione il ruolo di oncogeni e oncorepressori e l'evoluzione darwiniana della massa tumorale. Negli ultimi 25 anni precedenti la data di pubblicazione dell'articolo, i notevoli passi avanti compiuti in questo campo di ricerca risultarono incoraggianti e lasciavano presagire un imminente rinnovamento nelle tecniche terapeutiche. Hanahan e Weinberg affermarono:

"We foresee cancer research developing into a logical science, where the complexities of the disease, described in the laboratory and clinic, will become understandable in terms of a small number of underlying principles."

E ancora:

"With holistic clarity of mechanism, cancer prognosis and treatment will become a rational science, unrecognizable by current practitioners. [...] We envision anticancer drugs targeted to each of the hallmark capabilities of cancer; [...] One day, we imagine that cancer biology and treatment – at present, a patchwork quilt of cell biology, histopathology, biochemistry, immunology, and pharmacology – will become a science with a conceptual structure and logical coherence that rivals that of chemistry or physics."

A diversi anni di distanza, non tutte le scoperte in questo campo hanno portato la terapia contro il cancro a svilupparsi come una scienza certa. In questa sede

ci limiteremo a considerare alcuni punti dell'articolo "The Hallmarks of Cancer" e, successivamente nel testo, solo ad accennare alcune scoperte recenti.

1.1. DEFINIZIONE DELLA PATOLOGIA

La letteratura medica classifica tumore (dal latino tumor, "rigonfiamento")

"una massa anormale di tessuto che cresce in eccesso ed in modo scoordinato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo." (Willis 1934)

1.1.2. AUTOSUFFICIENZA DEI SEGNALI DI CRESCITA

Per passare alla fase mitotica, una cellula normale necessita di recepire dei segnali di crescita (*growth signals*). La proliferazione incontrollata è causata principalmente da oncogeni che agiscono imitando questi segnali di crescita e producendo messaggi manomessi che inducono la mitosi. Con alcuni stratagemmi, poi, il tumore è in grado di produrre i suoi peculiari segnali di crescita, riducendo in questo modo la dipendenza dal tessuto ospite. Si ipotizza che i circuiti dei segnali di crescita siano manomessi nella stragrande maggioranza dei tumori; quelli in grado di sopravvivere, comunque, sono quelli che riescono a cooperare con i vicini tessuti sani inducendoli a rilasciare, almeno in un primo stadio, i segnali di crescita necessari.

1.1.3. INSENSIBILITÀ

Le cellule maligne devono evadere i segnali di antiproliferazione associati all'orologio biologico cellulare. Questi segnali inducono la cellula a entrare in fase di quiescenza o in fase postmitotica; l'alterazione di questi segnali, complessi meccanismi regolatori che includono circuiti di proteine e recettori, porta all'insensibilità cellulare, essenziale al tumore per sopravvivere.

1.1.4. EVASIONE DELL' APOPTOSI

A determinare la crescita della massa tumorale è fondamentale, oltre al tasso di proliferazione, anche quello di logoramento. L'apoptosi, la morte programmata delle cellule, ne è il principale artefice. Tramite dei sensori (sia intracellulari che extracellulari), la cellula è in grado di cogliere elementi di anormalità e, di

conseguenza, di decidere se autodistruggersi o meno. Esiste la possibilità che il materiale danneggiato venga fagocitato dalle cellule vicine, favorendo la diffusione del difetto genico. Una modifica del meccanismo che innesca l'apoptosi favorisce lo sviluppo del cancro.

1.1.5. POTENZIALE REPLICATIVO ILLIMITATO

Mentre le cellule normali intraprendono un numero limitato di mitosi prima di morire, quelle mutate possono dividersi senza limiti (*immortalization*). Il DNA, ai suoi estremi, è composto dai telomeri, migliaia di basi ripetute; ad ogni divisione cellulare, una parte dei telomeri non viene duplicata. La progressiva erosione dei telomeri lascia il DNA non protetto, fatto che innesca la morte cellulare. I telomeri sono mantenuti intatti nelle mitosi delle cellule maligne.

1.1.6. ANGIOGENESI SOSTENUTA

Ogni cellula, per poter vivere, deve avere a non più di 100 μm da sé un capillare. Una massa tumorale in crescita è in grado di stimolare la formazione di nuovi vasi sanguigni per potersi sostenere. L'interruttore angiogenico è attivato da un insieme di induttori (*inducer factors*). L'angiogenesi è un bersaglio molto interessante e promettente per la terapia medica.

1.1.7. INVASIONE DEI TESSUTI E METASTASI

I circuiti regolativi e i meccanismi molecolari che governano l'invasione dei tessuti non sono, ad oggi, ben chiari. Alcune classi di proteine risultano, in ogni caso, sensibilmente alterate. La colonizzazione di altri tessuti richiede uno sforzo di adattamento: pur mantenendo delle affinità con le cellule primordiali, i tumori dislocati affinano strategie nuove per potersi sviluppare.

1.2. SVILUPPI RECENTI

Per dovere di cronaca, è necessario ricordare che, attualmente, si ritiene che lo sviluppo di un tumore possa essere collegato anche, ad esempio, a stress meccanici agenti sull'ambiente cellulare (Piccolo 2015) o alla modifica dell'epigenoma, mutazioni del fenotipo che, alle volte, possono influenzare il genotipo (Johnson 2014).

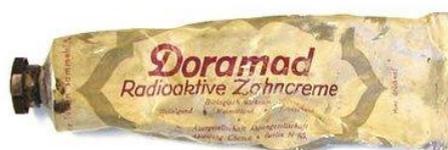
2. ESORDIO DELLA FISICA MEDICA

La nascita della Fisica Medica è sancita da tutte quelle teorie e dagli esperimenti che hanno permesso di sviluppare la medicina nucleare e le tecniche di diagnostica. A queste due strade parallele di ricerca hanno partecipato in modo determinante alcuni grandi scienziati dell'età contemporanea. Ad oggi, la medicina nucleare è debitrice nei confronti di Marie Curie, Irène Joliot - Curie, Ernest O. Lawrence, Enrico Fermi. La diagnostica e la radioterapia, invece, vedono il loro inizio nel 1895, con la scoperta dei raggi X da parte del fisico Wilhelm Röntgen e con la scoperta del Radio (1898) per opera della già citata Marie Curie.

2.1. RÖNTGEN E CURIE

Nel mese di novembre del 1895 Röntgen osservò la produzione di una radiazione, fino a quel momento sconosciuta (per questo motivo venne indicata con il simbolo "x" dell'incognita matematica), molto penetrante. Essa era originata da elettroni in movimento, posti in un tubo di vetro sotto vuoto, bruscamente rallentati dalla collisione con un bersaglio metallico. In due settimane di lavoro frenetico, Röntgen riuscì a produrre la prima radiografia. La continua ricerca permise, durante la prima Guerra Mondiale, di impiegare i raggi X anche sui campi di battaglia.

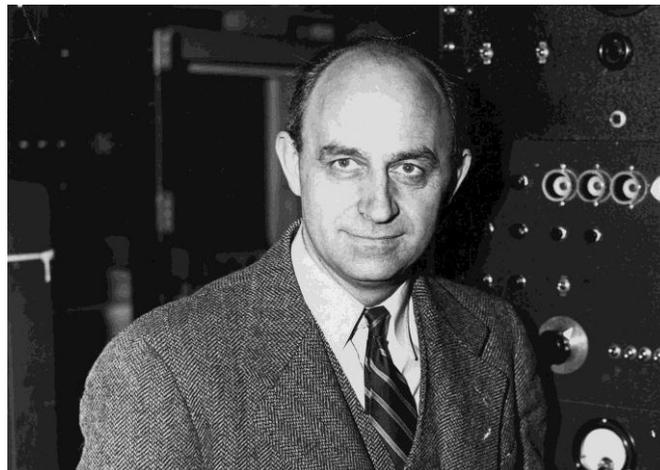
Tre anni dopo, nel 1898, Marie Curie, insieme al marito Pierre e a Antoine H. Becquerel, nel corso di alcuni esperimenti osservarono la radioattività naturale nei sali di Uranio. La radioterapia, inaugurata poco tempo dopo questa scoperta rivoluzionaria, venne accolta come miracolosa e benefica per un vasto numero di applicazioni, tra le quali anche la preparazione di creme anti rughe. Durante questo periodo di "radio-mania", persino dentifrici e vestiti esibivano la scritta "radioattivo".



2.2. ENRICO FERMI E I RAGAZZI DI VIA PANISPERNA

Grazie alla volontà di Orso Mario Corbino, in via Panisperna a Roma si formò, tra il 1927 e il 1928, un gruppo di brillanti scienziati che includeva, tra gli altri,

Emilio Segrè, Edoardo Amaldi, Ettore Majorana ed Enrico Fermi. Quest'ultimo, all'epoca ventiseienne, era uno dei fisici italiani più in vista, con numerosi studi all'attivo. Dopo l'incontro con i coniugi Joliot-Curie, scopritori della radioattività artificiale indotta da particelle alfa, Fermi maturò l'idea di riprodurre questo fenomeno sfruttando neutroni, elettricamente neutri e più idonei a penetrare nel nucleo, rallentati per mezzo di acqua o paraffina: fu scoperto il potere dei neutroni lenti (Amaldi 2012), tappa fondamentale per la costruzione del primo reattore nucleare, inaugurato a Chicago il 2 dicembre 1942, in cui si ottenne la prima reazione a catena artificiale autoalimentata. Fermi curò questo esperimento in prima persona, essendosi trasferito negli Stati Uniti d'America nel 1938 per sfuggire alle leggi razziali fasciste del settembre di quell'anno che avevano colpito la moglie, Laura Capon.



ENRICO FERMI (1901-1954) IN UNA FOTO D'ARCHIVIO.

3. PARTICELLE PER LA SALUTE

Le principali tappe della Fisica moderna citate nel capitolo precedente hanno portato all'inaugurazione degli imponenti acceleratori di particelle (Capatano s.d.). Le ricerche condotte al CERN di Ginevra e in alcuni poli universitari non sono restate pura speculazione scientifica: esse hanno fornito alla medicina nuove e più potenti armi per curare diverse patologie, tra le quali anche il cancro.

3.1. ADROTERAPIA

La più datata radioterapia e l'adroterapia inviano sui bersagli tumorali particelle di varia natura con un obiettivo preciso: rompere i legami chimici delle macromolecole delle cellule, in particolare il DNA. Se la sequenza di basi accumula una quantità considerevole di danni ed errori, perde la sua capacità di duplicarsi e si inattiva o muore, rendendo possibile il controllo della massa tumorale.

L'adroterapia impiega fasci di particelle cariche (protoni o ioni carbonio) in alternativa alle terapie convenzionali (raggi X, gamma o neutroni) per irradiare il bersaglio tumorale risparmiando i tessuti sani, meglio di quanto sia possibile fare con le tecniche basate sui raggi X (l'adroterapia agli ioni carbonio permette anche di trattare tumori radio resistenti). Questa tecnica venne proposta dal fisico R. R. Wilson nel 1946 (Capatano s.d.), che osservò un rapido aumento della deposizione di energia nel tratto finale del range delle particelle, noto come picco di Bragg. L'aumento della densità di ionizzazione alla fine del percorso dello ione garantisce il trasporto di dosi più elevate di energia in corrispondenza di tumori anche piuttosto profondi, risparmiando nella misura massima possibile i tessuti sani circostanti (e depositando solo una piccola porzione di energia nella regione d'entrata, il cosiddetto plateau). Nell'adroterapia, infine, la distribuzione di dose risulta fortemente localizzata sia in direzione longitudinale che in direzione trasversale.

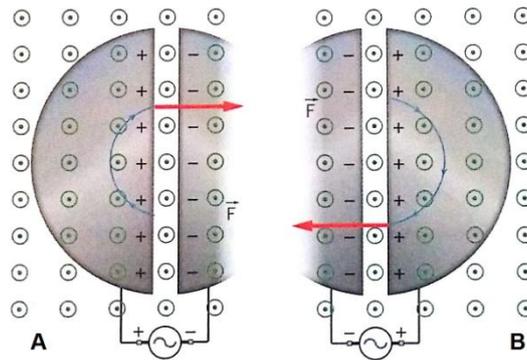
Per eseguire l'adroterapia sono necessari (Fondazione CNAO 2014):

- un acceleratore di protoni e/o di ioni che produce più fasci di particelle (ne è un esempio l'acceleratore circolare chiamato sincrotrone);
- un sistema di trasporto dei fasci nelle sale di trattamento;
- un sistema estremamente preciso di posizionamento del paziente;
- un sistema molto accurato di controllo del rilascio di energia (dose);
- un piano tridimensionale di trattamento personalizzato sul paziente ottenuto integrando le immagini diagnostiche (TC, RM, PET).

Come sarà mostrato in alcuni esempi di centri di adroterapia, i fasci di particelle benefiche sono prodotti grazie agli acceleratori di particelle frutto di un compromesso tra energia prodotta, dimensioni e costi delle macchine stesse.

3.2. CICLOTRONE

Il primo ciclotrone venne costruito nel 1932 da Ernest Orlando Lawrence presso l'Università della California, a Berkeley. Questo acceleratore è il più diffuso per la sua estrema compattezza, la versatilità e la semplicità di utilizzo. In esso le particelle da accelerare, prodotte e poi iniettate, sono vincolate a muoversi su un piano, detto mediano, dove è indotto un campo magnetico. La cavità accelerante è costituita da due semicilindri cavi (con il raggio di base molto maggiore dell'altezza), detti *dees*, collegati a un generatore di forza elettromotrice alternata. Il campo magnetico agente curva le particelle (situazione A in figura), determinando delle traiettorie a semicirconfenza; nel passaggio da un *dee* all'altro, le particelle (o ioni) positive incontrano una differenza di potenziale che le accelera. Vista la maggiore velocità di entrata nel *dee*, le particelle compiono poi una traiettoria di raggio maggiore (situazione B in figura).



LA FIGURA RIPORTA LO SCHEMA DI UN CICLOTRONE: IL CAMPO MAGNETICO B È “USCENTE DAL FOGLIO”; LA TRAIETTORIA DELLA PARTICELLA IN OGNI DEE È DISEGNATA IN BLU, MENTRE IN ROSSO È SEGNALATA L’ACCELERAZIONE IMPARTITA DALLA DDP DEL GENERATORE. COME SI NOTA, LA TRAIETTORIA IN OGNI DEE È UNA SEMICIRCONFERENZA DI RAGGIO SEMPRE CRESCENTE.

3.2.1. CONSIDERAZIONI FISICHE

Una particella q positiva, che si muove in un campo magnetico con velocità v perpendicolare alle linee di campo, ha moto circolare uniforme. La Forza di Lorentz agente sulla particella, che modifica la direzione del vettore velocità ma non il suo modulo, è assimilabile alla forza centripeta. Noto che la Forza di Lorentz è data dalla formula:

$$|\vec{F}_L| = |q\vec{v} \times \vec{B}| = qvB\text{sen}(\alpha) = qvB\text{sen}(90^\circ) = qvB$$

e che la forza centripeta vale:

$$F_C = \frac{mv^2}{r}$$

Vale l’uguaglianza:

$$F_L = F_C$$

da cui si ricava, tramite opportuni calcoli:

$$r = mv \frac{1}{qB}$$

Questa scrittura rende evidente la proporzionalità tra raggio, massa e velocità a parità della carica della particella iniettata e del campo magnetico agente. Da

ciò segue immediatamente un'importante limitazione di questi acceleratori: gli ioni possono raggiungere velocità limitate dalla grandezza dei dee; La traiettoria a spirale delle particelle è dettata da una condizione fondamentale: l'isocronismo tra il moto di rivoluzione della particella stessa e oscillazioni del campo elettrico accelerante, in modo da garantire sempre un campo di forza concorde (che quindi possa effettivamente accelerare, e non frenare). Il campo elettrico deve quindi essere variabile, non statico.

Al CERN di Ginevra sono attivi dei ciclotroni molto avanzati, in grado di compensare anche l'incremento di massa relativistica dovuta alle alte energie: questo fenomeno non è infatti trascurabile per gli ioni più pesanti.

3.3. SINCROTRONE

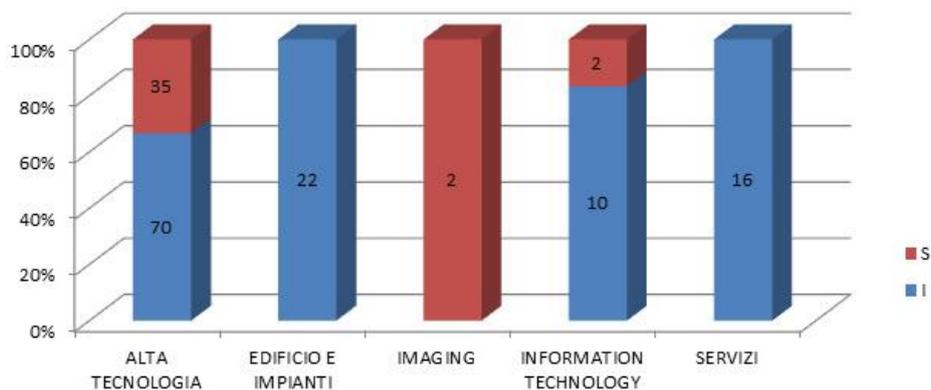
Il sincrotrone rappresenta la seconda tipologia di acceleratore di rilevante interesse biomedico. Con esso si accelerano ioni relativamente pesanti, dal Carbonio ($Z = 6$), all'Argon ($Z = 18$). L'unico magnete dei ciclotroni è sostituito da una serie di elementi magnetici di minori dimensioni: i dipoli guidano il fascio di particelle lungo una traiettoria quasi circolare (di raggio fissato), i quadrupoli focalizzano il fascio stesso. La trattazione fisica di questo acceleratore è più complessa, così come lo è il processo di accelerazione. Nonostante ciò, numerose invenzioni hanno permesso di raggiungere, nel Protosincrotrone del CERN, i 27 GeV di energia, una soglia non indifferente.

3.4. FACILITIES NEL MONDO

Per quanto riguarda le strutture esistenti, è importante citare due progetti interamente italiani: il primo è il progetto SCENT dell'INFN (Istituto Italiano Fisica Nucleare) e il secondo è il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica).

3.4.1. PROGETTO SCENT

L'Istituto Italiano Fisica Nucleare, in collaborazione con i Laboratori Nazionali del Sud, ha costruito un centro medico di cura che sfrutta un ciclotrone superconduttore capace di fornire protoni e ioni leggeri ad energie elevate. Questo progetto si distingue per l'estrema precisione che è in grado di impartire



Italia o estero	ALTA TECNOLOGIA	EDIFICIO E IMPIANTI	IMAGING	INFORMATION TECHNOLOGY	SERVIZI
I	70	22		10	16
S	35		2	2	

IL GRAFICO ILLUSTRRA I DATI RELATIVI ALLA PARTECIPAZIONI ESTERE E ITALIANE PER LA REALIZZAZIONE DEL PROGETTO CNAO.

Il sincrotrone è una “ciambella” lunga 80 m con un diametro di 25 m; in due zone interne alla circonferenza nascono, in dispositivi detti “sorgenti”, i fasci di particelle, che viaggiano a circa 30.000 chilometri al secondo ($3 \cdot 10^7$ m/s). I fasci vengono poi inviati in una delle tre sale di trattamento. Sopra quella centrale si trova un magnete di 150 tonnellate che curva di 90 gradi il fascio di particelle e le dirige sul paziente dall’alto.



A SINISTRA, LA SALA CENTRALE SOPRA DESCRITTA. A DESTRA, UNA FAMOSA IMMAGINE DEL SINCROTRONE PAVESE.

Il fascio che colpisce le cellule del tumore è un “pennello” che si muove in modo simile a quello degli elettroni in un televisore e agisce con una precisione di 200 micrometri (due decimi di millimetro).

4. MEDICINA NUCLEARE E DIAGNOSTICA

Il gruppo di via Panisperna raggiunse anche altri importanti risultati, successivamente sfruttati in medicina. Nuove tecniche rendono possibile la diagnostica medica, con il costante scopo di garantire esami sempre meno invasivi, più precisi e apparecchi più sensibili. Esse si fondano sul fenomeno noto come decadimento nucleare.

4.1. DECADIMENTO NUCLEARE

In natura esistono dei nuclei instabili: a un certo punto della loro vita decadono, cioè emettono un corpuscolo e si trasformano, in un nucleo di un altro elemento (trasmutazione). Tale proprietà è detta radioattività; il fenomeno è naturale e spontaneo, ma l'uomo riesce a governare alcuni processi di decadimento anche in maniera artificiale. Gli elementi della tavola periodica considerati instabili sono un numero discreto, ma ad essi va aggiunto il numero consistente di isotopi (atomi con un numero di neutroni più alto rispetto al normale) che decadono con grande facilità. Si può dimostrare che i nuclidi decadono secondo la legge:

$$N = N_0 e^{-\lambda t}$$

Con N_0 popolazione di nuclidi originali, t intervallo di tempo misurato, λ costante di disintegrazione ($\lambda = \ln 2 / T_{1/2}$). $T_{1/2}$ è il tempo di dimezzamento: esso rappresenta il tempo necessario affinché la massa di un materiale radioattivo si dimezzi. Questa grandezza è specifica per ogni radionuclide e, come si vedrà, è fondamentale nelle procedure di diagnostica.

4.2. TRACCIANTI E RADIOFARMACI

I traccianti e i radiofarmaci sono composti marcati con isotopi radioattivi per l'impiego in Medicina Nucleare e perciò preparati in forma idonea all'uso in vivo (Lacivita e Caruso 2007-2008). Svolgono il ruolo di "etichette identificative" per segnalare la presenza e la posizione di una determinata sostanza. Nel caso in cui i traccianti svolgano anche una funzione curativa (le radiazioni possono

essere sufficienti ad uccidere le cellule tumorali), essi sono considerati dei radiofarmaci.

Questi prodotti farmaceutici hanno delle caratteristiche fondamentali, dettate da ragioni biologiche ed economiche:

- breve tempo di dimezzamento
- trasformazione in un nuclide stabile
- pronta disponibilità
- basso costo di produzione
- proprietà chimiche che permettono di legarsi facilmente a molecole di interesse biologico.

4.3. SCINTIGRAFIA

La scintigrafia è una tecnica di indagine in vivo. Dei materiali radioattivi vengono introdotti all'interno del corpo umano per via endovenosa al fine di ottenere informazioni (immagini digitali) sullo stato di salute degli organi. Emilio Segrè, uno dei ragazzi di via Panisperna, scoprì nel 1937 il Tecnezio, elemento oggi utilizzato nella scintigrafia. Il Tecnezio ha molti isotopi, uno dei quali ottimale per compiere esami clinici: il ^{99m}Tc , che ha tempo di dimezzamento di 6,02 ore. Viene usato per scintigrafie scheletriche, epatiche, renali, cerebrali, tiroidee e per la verifica della funzionalità epatica. Questo isotopo produce, decadendo, radiazioni abbastanza penetranti da raggiungere la superficie del corpo (raggi gamma).

La scintigrafia si basa sulla proprietà di alcuni tipi di cristallo di generare fotoni di luce visibile (fatto che ricorda le scintille, da cui il nome) quando sono colpiti da radiazioni gamma, quelle emesse dall'isotopo del Tecnezio. I fotomoltiplicatori (o i più moderni fotodiodi a cascata, impiegati nei laboratori del CERN), una volta registrati gli impulsi luminosi dalla gamma camera, vengono trasformati in impulsi elettrici e poi elaborati in immagini (i sempre più sofisticati software informatici permettono l'elaborazione grafica in 3D).



GAMMA CAMERA PER LA DIAGNOSTICA SPECT, UN TIPO PARTICOLARE DI SCINTIGRAFIA, DI TIPOLOGIA TOTAL BODY.

4.4. PET

La tomografia a emissione di positroni è un esame altamente innovativo, preciso, costoso. Grande risultato della tecnica, nasce dalla collaborazione tra fisica delle particelle, biologia e fisica nucleare. La PET garantisce una diagnosi precisa e anche molto precoce. Oltre che in campo oncologico, essa è sfruttata anche per lo screening cerebrale in neurologia.

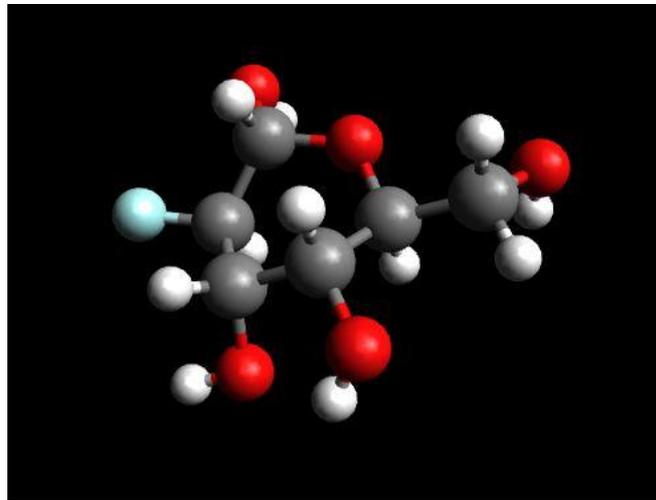
Uno scienziato senza il quale questo tipo di immagini non sarebbe possibile è Paul Dirac, che nel 1928 ipotizzò l'esistenza dell'antimateria (le antiparticelle hanno uguale massa delle particelle, ma carica opposta) oltre a numerosi studi successivi. L'annichilazione (lo scontro) tra particella e corrispondente antiparticella è un processo esoergonico: i sensori dei macchinari della PET rilevano questa energia per produrre dati digitali degli organi interni, di come stanno funzionando in quel preciso momento e quindi dell'eventuale presenza di stati patologici. Durante la PET i positroni emessi dal decadimento radioattivo β^+ si annichilano con gli elettroni presenti nel corpo umano.

4.4.1. FUNZIONAMENTO

I positroni sono emessi da un materiale radioattivo, il tracciante scelto per compiere l'esame. Questo, negli esami oncologici, cardiologici, neurologici, è il Fluoro – 18 (^{18}F), che ha tempo di dimezzamento pari a 110 min. Il materiale radioattivo viene preparato con l'impiego di un ciclotrone, il cui fascio di particelle accelerate colpisce acqua arricchita con l'isotopo stabile 18

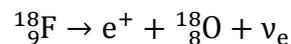
dell'ossigeno (^{18}O). L'impatto provoca una reazione nucleare, di cui un prodotto è l'isotopo ^{18}F .

Per giungere (per via endovenosa) al punto che è necessario ispezionare tramite PET, il tracciante ha bisogno di una molecola di supporto. Per la diagnostica oncologica, la sostanza più rappresentativa è il glucosio. I tumori, infatti, hanno un metabolismo alto, inusuale. La richiesta continua di molecole energetiche indirizza anche il tracciante, legato al glucosio, verso il tessuto malato, rendendone possibile l'osservazione. La molecola risultante dall'addizione tra glucosio e il ^{18}F è il fluorodesossiglucosio (18-FDG).



MOLECOLA DI 18-FDG ELABORATA CON IL SOFTWARE AVOGADRO. IN AZZURRO IL FLUORO RADIOATTIVO.

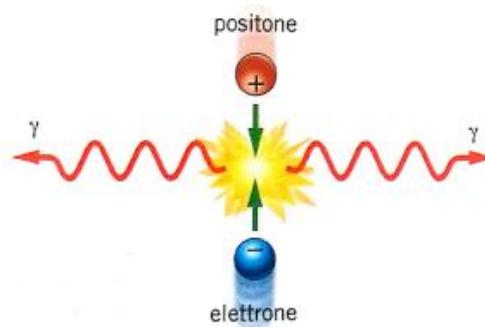
Il Fluoro ha la possibilità di decadere β^+ . Ciò avviene secondo la reazione:



i cui prodotti sono Ossigeno (isotopo stabile 18, non dannoso per l'uomo), un positone (carica +1, massa dell'elettrone) e un neutrino elettronico (un leptone). Il positone emesso (uno per ogni nuclide che decade) incontra un elettrone (appartenete a un qualsiasi atomo del tessuto cellulare) e, in media, si annichila con esso entro 2 mm. Nota la relazione di Einstein tra massa ed energia e la massa di elettrone e positone ($9 \cdot 10^{-31}$ kg), si liberano

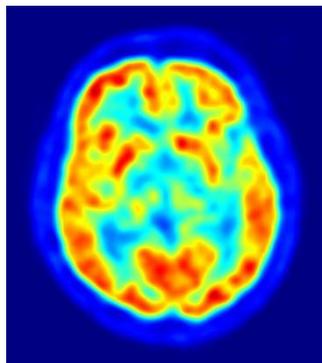
$$E = mc^2 = 2 * 9 * 10^{-31} \text{kg} * \left(3 * 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}}\right)^2 = 1,62 * 10^{-13} \text{J}$$

sotto forma di due fotoni, emessi in direzioni opposte, captati da un complesso sistema di strumenti e sensori posto attorno al paziente. I segnali elettromagnetici sono convertiti da appositi software informatici che ricostruiscono l'immagine della zona analizzata.



SCHEMA DELL'ANNICHILAZIONE TRA POSITONE ED ELETTRONE.

A causa della breve emivita dei radioisotopi utilizzati, i ciclotroni in grado di produrli devono essere situati nelle immediate vicinanze delle strutture ospedaliere. Queste strumentazioni (da 10 fino a 17 MeV), purtroppo, sono costose e di dimensioni non trascurabili: sono poche, in Italia, le strutture che possono vantare avanguardie tecnologiche di tale portata.



PET DI UN CERVELLO UMANO NELL'AMBITO DI UN ESAME NEUROLOGICO SULL'ATTIVITÀ CELEBRALE.

5. APPROCCIO BIOINGENERISTICO

L'evoluzione delle biotecnologie ha permesso agli scienziati di disporre di sempre più potenti strumenti chimici e biologici controllabili in laboratorio. Le radici storiche dei risultati odierni risalgono agli anni '80, quando venne sequenziato il primo genoma virale, a cui seguì, nel 1995, il sequenziamento del primo genoma di *Hemophilus influenzae*, un batterio con un DNA di circa 1,8 milioni di basi.

5.1. VIROTERAPIA ONCOLITICA

Nel 1904 una donna italiana affetta da un tumore alla cervice uterina venne morsa da un cane. I medici le somministrarono il vaccino anti-rabbico e, dopo breve tempo, il suo tumore scomparve, senza recidive, fino al 1912 (Mahoney, Stojdi e Laird 2015).

Da episodi come questo è nata l'idea, dopo decenni di incognite mediche e scientifiche, della viroterapia oncolitica: alcuni virus, opportunamente ingegnerizzati, potrebbero essere capaci di uccidere le cellule maligne presenti in un organismo. Ricerche di questo tipo hanno portato, nel 2005, ad approvare in Cina il primo virus oncolitico per testa e collo.

5.2. MACCHINE BIOLOGICHE PROGRAMMABILI

Alcune caratteristiche dei virus li rendono attraenti per la terapia virale: il loro genoma è di dimensioni ridotte e interamente sequenziato (si conosce, cioè, la sequenza di basi del DNA e che proteine esprime); inoltre, se opportunamente ingegnerizzati, sono in grado di infettare solo le cellule tumorali, ignorando quelle sane, in modo da minimizzare gli effetti collaterali.

L'aspetto più interessante, tuttavia, è che i virus, per replicarsi, necessitano di un ospite. Quando trovano un ambiente ottimale, però, in poco tempo sono in grado di generare una quantità innumerevole di cloni che provocano la lisi della cellula (virus con ciclo litico), oppure modificare irreparabilmente il DNA cellulare inserendovi una copia del proprio e restando latente (virus con ciclo lisogeno). In un modo o nell'altro, in ogni caso, il virus distruggerà la cellula in

cui si è replicato. Modificando un dato virus in modo opportuno, gli scienziati sono in grado di “fargli preferire” un microambiente tumorale rispetto a uno sano. Un esempio di ciò sono alcuni virus oncolitici incapaci di produrre timina (una delle quattro basi del DNA): essi cercheranno ambienti in grado di fornirne quantità notevoli, come le cellule tumorali.

5.3. RISPOSTA IMMUNITARIA

Com'è noto, le infezioni virali scatenano una risposta immunitaria nella maggioranza dei casi. I virus oncolitici offrono la chiave per scatenare la reazione difensiva nei confronti di una massa tumorale da parte dell'organismo stesso: il corpo umano combatterebbe una neoplasia maligna così come attacca un'infezione virale, e cioè scatenando una risposta immunitaria mirata nei confronti del tumore.

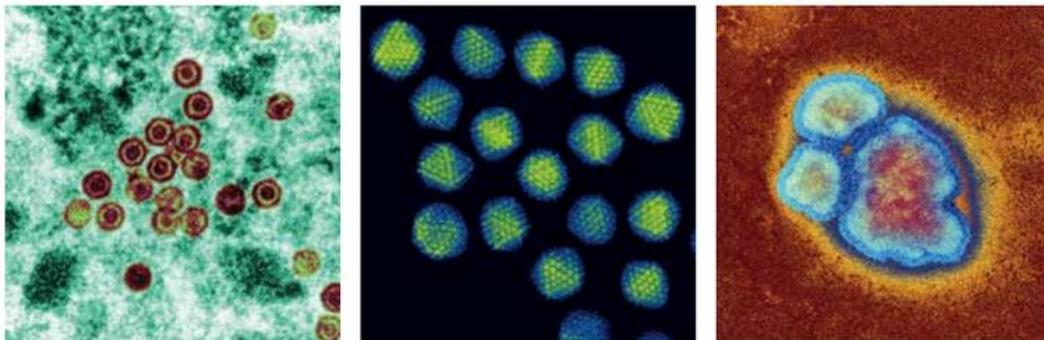
I vantaggi più grandi arriveranno se si riuscirà ad aumentare le capacità dei virus di stimolare risposte immunitarie contro i tumori (Mahoney, Stojdi e Laird 2015). Nei trial clinici del farmaco T-VEC, sebbene il 90% dei pazienti abbia risposto positivamente anche a tre anni di distanza dai cicli di cure, medici e scienziati si sono accorti che non sempre si riesce a raggiungere e curare tumori secondari. Ciò implica che diagnosi e terapia devono essere eseguite precocemente e celermente, cosa che non sempre avviene.

Per questo si è pensato, in due università americane (McMaster University in Ontario e Mayo Clinic di Rochester in Minnesota) di inserire in virus terapeutici geni che codificano per molecole chiamate antigeni tumorali, i quali sono in grado di stimolare una risposta immunitaria non trascurabile. Pur dovendo costantemente combattere con la caratteristica immunosoppressiva dei tumori, questa terapia (combinata ad altre) garantisce un'elevata pressione sul tumore, riducendo di molto la possibilità che questo sviluppi una qualche forma di resistenza. Il principio qui illustrato è simile a quello con cui i medici trattano oggi il virus dell'HIV.

L'infezione di un virus come quello appena descritto scatena una serie importante di eventi: primo tra tutti, il virus, penetrato nella cellula tumorale, comincia a produrre antigeni (ricordando che il codice che li codifica è stato

inserito nel DNA del virus stesso) che si rivolgono contro il tumore stesso; parte di questi antigeni, liberati dalla lisi di una cellula tumorale, possono attirare l'attenzione dei linfociti T dell'organismo, che da quel momento viaggiano alla ricerca di altre cellule maligne che espongono lo stesso antigene. La risposta immunitaria può, in certi casi, richiamare anche alcuni globuli bianchi in grado di provocare il collasso dei vasi sanguigni, soffocando la fonte di nutrimento del tumore.

Queste idee innovative sono in fase di sperimentazione o, come per l'esempio citato T-VEC, in fase di trial clinico. In ogni caso è importante ricordare che l'iniezione di virus oncolitici introduce elementi nuovi di tossicità all'interno dell'organismo. È anche per questo motivo che la ricerca, anche se recente, procederà a ritmo lento e con molta scrupolosità.



DA SINISTRA A DESTRA: VIRUS DELL'HERPES SIMPLEX, ADENOVIRUS E VIRUS DEL MORBILLO. QUESTI SONO TRE DELLA DOZZINA DI VIRUS INGEGNERIZZATI PER COMBATTERE LE CELLULE TUMORALI E SOLLECITARE IL SISTEMA IMMUNITARIO A RISPONDERE ALLA MALATTIA.

6. CONCLUSIONI

Questo lavoro di approfondimento, in una continua “staffetta” tra biologia e fisica, presenta gli argomenti a livello liceale e qualitativo. Solo in alcuni casi, vista la complessità degli argomenti trattati, è stato possibile un approccio quantitativo.

La relazione sulle tappe che hanno condotto alla moderna adroterapia ha coinvolto, per ragioni di sintesi, solo alcuni momenti più rappresentativi, interessanti anche per la loro importanza storica, per il luogo e il tempo in cui si sono verificati.

L’inserimento di un capitolo rivolto alla bioingegneria, invece, è dettato dalla volontà di mostrare un tipo di terapia nato da presupposti non fisici ma chimici; non è da escludere che, in futuro, una sempre più importante compenetrazione tra queste discipline possa garantire una maggior percentuale di guarigioni e il miglioramento dello stato di salute e di benessere delle popolazioni su scala mondiale.

BIBLIOGRAFIA

- Amaldi, Ugo. *L'Amaldi per i licei scientifici.blu. Induzione e onde elettromagnetiche. Relatività e quanti con Physics in English*. Bologna: Zanichelli, 2012.
- Capatano, Paola. «Atomi per la salute.» A cura di Ugo Amaldi. Redattore Paola Capatano e Ugo Amaldi. Fondazione Tera e CERN.
- Fondazione CNAO. 2014. <http://www.cnao.it/index.php/it/l-adroterapia.html> (consultato il giorno Maggio 25, 2015).
- Hanahan, Douglas, e Robert Weinberg. «The Hallmarks of Cancer.» *Cell*, n. 100 (gennaio 2000): 57-70.
- Johnson, George. «Il lungo cammino degli indizi sul cancro.» *Le Scienze*, n. 546 (febbraio 2014): 40-43.
- Lacivita, Valentina, e Beatrice Caruso. *Il Tecnezio in medicina*. 2007-2008.
http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/2007_Tecnezio/index.html (consultato il giorno Maggio 27, 2015).
- Mahoney, Douglas J., David F. Stojdi, e Gordon Laird. «Terapia virale contro il cancro.» *Le Scienze*, n. 559 (marzo 2015): 40-43.
- Piccolo, Stefano. «La forza del destino.» *Le Scienze*, n. 557 (gennaio 2015): 58-63.
- Rakesh, Jain K. «Una strategia esotica per domare il cancro.» n. 548 (aprile 2014).
- Tropea, Stefania. *Studio sulla frammentazione del ¹²C per lo sviluppo di un nuovo Sistema di Piano di Trattamento in Adroterapia*. Catania: Università degli Studi di Catania, 2007-2008.
- Willis, Rupert Allan. *The Spread of Tumours in the Human Body*. Londra: Butterworths, 1934.
- Wolchok, Jedd D. «Un interruttore per spegnere il cancro.» *Le Scienze*, n. 551 (2014): 72-75.