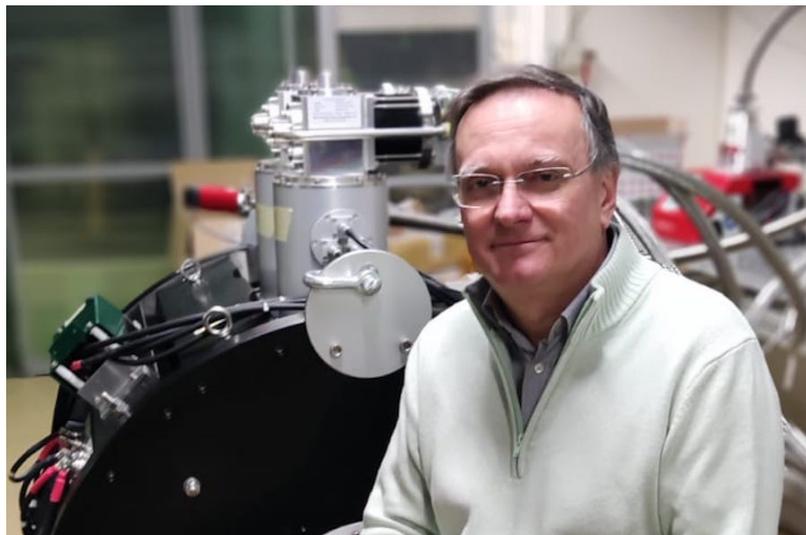


Interviste Newsletter

AL CNAO UNA NUOVA LINEA DI FASCIO PER LA RICERCA | Intervista a Valerio Vercesi componente del Comitato dell'INFN per le Scienze della Vita (INFN4LS)



AL CNAO UNA NUOVA LINEA DI FASCIO PER LA RICERCA

Inaugurato nel febbraio del 2010, il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) rappresenta una delle realtà più qualificate nel panorama mondiale della clinica e della ricerca nell'adroterapia, una particolare forma di radioterapia che utilizza, invece dei convenzionali raggi X, protoni e nuclei atomici (ioni) per distruggere il tumore con grande precisione ed efficacia. Il CNAO, in particolare, è uno dei sei centri al mondo e uno dei tre in Europa – con il Centro di Heidelberg in Germania e quello di MedAustron, in

Austria – in grado di curare i tumori grazie all'utilizzo di ioni carbonio.

In aggiunta alle linee di fascio dedicate all'applicazione clinica, dal 2022 il CNAO può contare su una nuova linea sviluppata in stretta collaborazione con l'INFN, interamente dedicata alla ricerca. La nuova linea non interferirà in alcun modo con le cure mediche grazie alla sua implementazione in una sala sperimentale dedicata. Nel corso del 2022 è inoltre prevista l'installazione di una terza sorgente di ioni, oltre alle due già esistenti, di protoni e ioni carbonio, che metterà a disposizione fasci di ioni di elio, ossigeno, litio e ferro per attività di ricerca multidisciplinare. Oltre agli obiettivi di ricerca fondamentale, per alcuni tipi di ioni si prevedono studi di radiobiologia al fine di valutarne l'applicabilità a trattamenti clinici innovativi e potenzialmente più efficaci di quelli attualmente disponibili.

La collaborazione con l'INFN è in atto fin dalle prime fasi di progettazione del CNAO: l'INFN ha co-diretto la parte di alta tecnologia necessaria per la realizzazione del sincrotrone del Centro, l'acceleratore di particelle costruito grazie alla collaborazione con l'INFN, il CERN e il tedesco GSI. In particolare, l'INFN ha messo in campo le competenze e il lavoro delle sezioni di Genova, Milano, Pavia e Torino, i Laboratori Nazionali di Frascati, i Laboratori Nazionali di Legnaro e i Laboratori Nazionali del Sud: un'expertise che poggia sulla pluridecennale esperienza dell'INFN nel campo della fisica nucleare e subnucleare. Proprio alla precisione del sincrotrone del CNAO si deve l'efficacia nell'applicazione dell'adroterapia, ottenuta pilotando le particelle per colpire selettivamente le cellule tumorali, procurando danni multipli al loro DNA e minimizzando al contempo i danni ai tessuti sani. In considerazione dell'alto livello delle conoscenze e delle tecnologie introdotte per gli obiettivi della pratica clinica, l'estensione dell'attività alla ricerca multidisciplinare è sempre stato "il secondo pilastro" della strategia del CNAO per mantenere il Centro all'avanguardia dell'innovazione.*

Abbiamo chiesto a Valerio Vercesi, componente del Comitato dell'INFN per le Scienze della Vita (INFN4LS), che ha seguito e segue i diversi programmi congiunti INFN-CNAO, di raccontarci lo stato dell'arte della linea di fascio dedicata alla ricerca.

Il CNAO nasce come centro per la cura oncologica. Ci può raccontare la genesi del programma di ricerca con l'INFN?

Fin dalla progettazione iniziale del CNAO, con una ben precisa visione del futuro, è stata prevista un'area da equipaggiare con una linea di fascio totalmente dedicata alla ricerca. Infatti, l'approvazione della costruzione del Centro da parte del Ministero della Salute portava con sé anche l'idea che si potesse andare oltre i trattamenti clinici che erano possibili nella configurazione originale, e, perché questo poggiasse su solide basi, scientificamente e clinicamente, era necessaria una robusta attività di ricerca. L'INFN ha istituzionalmente come sua missione fondamentale la ricerca e si è reso dunque non solo collaboratore del CNAO, ma spesso promotore di diversi progetti di ricerca congiunti che hanno visto la luce negli ultimi anni. Questi progetti sono stati indirizzati, ad esempio, a una migliore comprensione dell'azione dei fasci di particelle sui tumori, monitorando il loro effetto in modo da poter ricalibrare il processo di deposizione della dose in ragione della sua efficacia biologica. Il fatto, tra l'altro, che il CNAO sia l'unico Centro in Italia a permettere irraggiamenti con ioni carbonio ha portato molti gruppi dell'INFN e delle Università che tradizionalmente collaborano con il nostro istituto a proporre campagne di misure per validare ipotesi radiobiologiche o per studiare effetti specifici su rivelatori o sulla loro elettronica di lettura. L'auspicio è che il CNAO mantenga alta la rilevanza di questo "secondo pilastro" su cui poggia la sua attività e, avendo nell'INFN un collaboratore privilegiato e affidabile, affronti con coraggio le sfide che permettono alla ricerca di migliorare e ampliare anche le ricadute sociali che ne derivano.

A quali settori della ricerca multidisciplinare sarà applicabile la nuova linea di fascio?

Nello svolgere gli esperimenti ai quali ho fatto riferimento, i ricercatori hanno dovuto confrontarsi con le limitazioni imposte appunto dalla disponibilità dei fasci di CNAO che ovviamente vengono utilizzati innanzitutto per la clinica. Questo ha posto dei limiti sia alla tipologia di progetti proponibili sia alla loro estensione temporale. Nella configurazione attuale non è possibile, ad esempio, lasciare installazioni sperimentali sempre attive e la maggior parte dell'attività di ricerca si può svolgere solo in alcune fasce notturne o dei fine-settimana. Con la disponibilità della nuova linea di ricerca, molte di queste limitazioni, se non tutte, cadranno e quindi il ventaglio di attività si espanderà notevolmente. Oltre alle già citate attività di radiobiologia, dosimetria e resistenza alle radiazioni per studi legati alla ricerca fondamentale, si aprono possibilità in contesti di ricerca e sviluppo per settori strategici dell'industria, come quello aerospaziale o per studi su nuovi materiali per l'avionica. Anche discipline come la biologia (e.g. nel campo dei vegetali) o la genetica (e.g. per lo studio di nuovi genotipi) potranno usufruire di queste nuove possibilità di irraggiamento. Tutto questo verrà ulteriormente ampliato con l'installazione della nuova sorgente di ioni.

Qual è il ruolo specifico dell'INFN nelle fasi di progettazione e realizzazione della nuova linea e nella definizione dei programmi di ricerca?

Come detto, la sala sperimentale è stata realizzata contestualmente alla costruzione del Centro, ma il finanziamento originario non aveva consentito di equipaggiarla con la tecnologia necessaria. È stato essenzialmente grazie a un Progetto Premiale MIUR vinto dall'INFN (IRPT, con *Principal Investigator* Giuseppe Battistoni e Coordinatore Tecnico per l'INFN Agostino Lanza) che si è potuto procedere all'installazione della nuova linea di fascio. L'INFN ha investito circa 2,5 milioni di euro a questo fine (oltre ai costi del personale coinvolto) e ha partecipato a tutte le fasi, dalla progettazione, all'acquisizione delle componenti, all'installazione della linea. Dalle specifiche funzionali, all'ottica di fascio, al sistema di vuoto, alla diagnostica e ai controlli, ogni elemento ha visto la partecipazione dell'INFN. Il layout della sala è stato scelto a valle di un questionario organizzato dal CNAO, al quale hanno risposto potenziali utilizzatori sia nazionali che internazionali: la soluzione adottata, con quattro possibili posizioni di irraggiamento, soddisfa il 97% dei richiedenti. Le regole per l'utilizzo della linea sperimentale sono in fase di approvazione finale: all'INFN verranno concesse slot a titolo gratuito e priorità nelle proposte di sperimentazione. Come avviene per altre infrastrutture di ricerca verrà costituito un

Comitato Operativo che valuterà le proposte e si avvarrà della consulenza di un Advisory Board internazionale. Del Comitato potranno far parte anche altri soggetti che entrassero come componenti attive dell'infrastruttura, pubblici e privati.

Quando prevedete l'inizio delle attività di ricerca?

La gestazione di questa nuova linea di fascio per la ricerca è stata lunga e a volte travagliata. Nell'esperienza maturata durante il mio mandato, conclusosi due anni fa, di Direttore della Sezione di Pavia sono stati molti gli ostacoli che si sono frapposti a una più celere realizzazione. In generale, le realizzazioni di alta tecnologia possono soffrire di fisiologici ritardi dovuti al fatto che si opera al limite delle tecnologie esistenti e per lo sviluppo di qualcosa che ha potenzialità e limiti nuovi, da verificare costantemente; posso affermarlo anche in virtù dei miei anni di attività al CERN, in grandi collaborazioni come ATLAS a LHC. Nel caso del CNAO si sono aggiunti anche altri elementi: non va dimenticato per esempio che il CNAO si trova in un'area sottoposta a vincoli ambientali molto stringenti (Parco del Ticino) e questo impone giustamente di prestare la massima attenzione ad alcuni aspetti realizzativi dell'infrastruttura e che l'iter autorizzativo sia più complesso rispetto a infrastrutture di ricerca di base.

La linea di fascio ha comunque terminato la sua fase di messa a punto da tempo, e tutti i permessi sono stati acquisiti. Purtroppo, l'avvento della pandemia ha impedito di aprirla subito agli utenti perché si iniziassero i programmi di ricerca (una cautela dettata anche dalla necessità di limitare il flusso di persone nel Centro). È molto ragionevole pensare che le attività scientifiche inizino nella seconda metà di quest'anno, aprendosi come detto a diversi programmi di ricerca multidisciplinari che coinvolgono ad esempio la biologia, la scienza dei materiali, l'avionica.

Entro il 2022 è prevista inoltre l'installazione di una terza sorgente di ioni, oltre alle sorgenti di protoni e ioni carbonio. A quale scopo?

Il CNAO è dotato, per il trattamento dei pazienti con adroni, di due sorgenti ECR (*Electron Cyclotron Resonance*) che soddisfano pienamente gli attuali protocolli di trattamento. Tali sorgenti, tuttavia, non sono adeguate alle richieste dei programmi di ricerca, sia per quanto riguarda la produzione di altri ioni, in particolare ioni metallici quali ad esempio il Litio, sia per quanto riguarda eventuali aumenti di corrente volti ad esempio a sviluppi futuri per abbreviare i tempi di trattamento. È necessario, pertanto, avere una terza sorgente che, innanzitutto, consenta di lasciare le due esistenti sempre pronte, efficienti e con i loro parametri di produzione costanti, per fornire sempre lo stesso fascio di ioni usato per la routine terapeutica. La sorgente che è stata identificata si basa sul prototipo AISHA (*Advanced Ion Source for HAdron therapy*) che è stata costruita e caratterizzata ai Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN. La realizzazione di questa seconda versione, ulteriormente migliorata per includere la produzione di ioni fino al ^{56}Fe ionizzato 19 volte, è stata resa possibile grazie all'aggiudicazione di un bando della Regione Lombardia (Call Hub Ricerca e Innovazione POR FESR 2014-2020 – Progetto INSPIRIT – ID 1161908), con capofila il CNAO e come partner l'INFN e una industria italiana.

Le intensità che si potranno raggiungere con questa nuova sorgente sono superiori a quelle di sorgenti commerciali e, in particolare, la produzione di ioni ferro è possibile solo in pochissimi laboratori al mondo e sta rivestendo sempre maggiore importanza, per esempio, per le missioni spaziali. Infatti, dalla caratterizzazione dei materiali da utilizzare nelle apparecchiature impiegate, ai conseguenti problemi di radioprotezione per gli astronauti dovuti ai danni biologici indotti, lo studio di questa specie ionica, nonostante poco abbondante nella radiazione galattica, diventa fondamentale per le lunghe permanenze dovute a viaggi interplanetari o a basi permanenti sulla Luna. Sono in corso anche numerose simulazioni degli effetti biologici, in particolare per i danni al DNA, che potranno guidare le sperimentazioni future. La costruzione di AISHA-2 è in corso e la sua installazione e caratterizzazione è prevista per la fine del 2022. La sua

realizzazione sarà un'ulteriore dimostrazione che il trasferimento di conoscenza e tecnologia tra ricerca di base di eccellenza e applicazioni di punta e di grande impatto sociale è un motore ineguagliabile per un progresso innovativo e non solo incrementale.

*Il sincrotrone del CNAO accelera i protoni e gli ioni carbonio a un'energia che consente loro di penetrare nel corpo umano fino a 27 cm. Il fascio di particelle che colpisce le cellule tumorali agisce come un "pennello" con una precisione di 200 micron (due centesimi di millimetro). Il livello di precisione è garantito, da un lato dal monitoraggio continuo a tre dimensioni del paziente e dei movimenti del corpo, dall'altro dall'azione di due magneti di scansione che, sulla base delle indicazioni del monitoraggio, guidano il "pennello" lungo la sagoma del tumore. L'estrema precisione ottenuta è largamente frutto della ricerca nella fisica delle alte energie. Il sincrotrone è stato realizzato grazie (principalmente) alla collaborazione del CNAO con INFN, CERN, GSI (Germania), LPSC (Francia) e Università di Pavia, basandosi fortemente su tecnologia prodotta in Italia.