
Il curativo potenziale della teoria nucleare

Grazie ChatGPT per le discussioni accese e illuminanti, per l'entusiasmo con cui ci hai accompagnato nella stesura di questo articolo, ... e per non esserti mai stancata delle nostre domande! 😊

LC&FB

Luciano Canton

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sez. di Padova

Francesca Barbaro

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sez. di Padova

Dipartimento di Fisica e Astronomia G. Galilei, Università di Padova

In generale, il termine "nucleare" suscita un mix di speranza e paura, associato sia a promesse di progresso scientifico sia a potenziali catastrofi. Questo riflette la complessità delle sue implicazioni scientifiche, tecnologiche, politiche e sociali, e l'esistenza di opinioni fortemente polarizzate nei suoi confronti, al pari di altri termini polarizzanti quali "vaccini", "emergenza climatica", "immigrazione", "aborto", "eutanasia", "diritti LGBTQ+", e via discorrendo. Non abbiamo alcuna intenzione di entrare in quest'agone di dibattito: non dobbiamo e non vogliamo convincere nessuno. Piuttosto, abbiamo deciso di raccontare il nostro percorso di ricerca intrapreso, ormai da alcuni anni, in un contesto interdisciplinare volto allo studio della produzione di radionuclidi innovativi di interesse medicale.

Una medicina di precisione (radioattiva)

La nostra ricerca si concentra sull'esplorazione di nuove strade per produrre radionuclidi innovativi per applicazioni medicali, adatti sia alla terapia sia alla diagnosi, la cosiddetta *teranostica*. Questo lavoro si inserisce in un contesto multidisciplinare in cui diverse aree della scienza e della tecnologia si intrecciano strettamente. La fisica nucleare, sia teorica sia sperimentale, la dosimetria, la radiochimica, la radiofarmacia e l'*imaging* diagnostico lavorano insieme per creare soluzioni avanzate. Ogni disciplina contribuisce con la propria competenza, permettendo di sviluppare radiofarmaci sempre più efficaci e sicuri per le applicazioni cliniche.

Questo approccio integrato trova la sua massima espressione nei **radiofarmaci teranostici**, che combinano in un unico farmaco la capacità di diagnosticare e trattare una patologia. Questi possono essere paragonati ai soldati nascosti nel celebre cavallo di Troia: invisibili all'inizio, ma pronti a colpire con precisione letale una volta raggiunto il loro obiettivo. Progettati per aggira-

re il sistema immunitario e raggiungere in sordina recettori cellulari specifici, i radiofarmaci viaggiano nel corpo come abili spie. Una volta raggiunte le cellule tumorali sferrano un attacco micidiale, distruggendole dall'interno mediante le radiazioni emesse, proprio come i soldati greci fecero con Troia. E proprio come i



Figura 1: Un'immagine evocativa del cavallo di Troia per spiegare il meccanismo di azione dei radiofarmaci. Un elemento apparentemente innocuo (il vettore biologico) trasporta guerrieri invisibili (radionuclidi) fino al bersaglio designato, dove entrano in azione. Un radiofarmaco ideale è composto da un vettore biologico progettato per legarsi preferenzialmente al tessuto bersaglio, è facilmente trasportabile nel corpo ed è caratterizzato da una stabilità sufficiente a mantenere la propria integrità fino al raggiungimento del bersaglio. L'aspetto chiave è la specificità del radiofarmaco, sia da un punto di vista biologico che fisico. La scelta del radionuclide è calibrata per colpire esclusivamente il tessuto malato, preservando i tessuti sani circostanti. Inoltre il radiofarmaco deve avere un'emivita biologica adeguata, in modo da rimanere nel corpo abbastanza a lungo per essere efficace, e un'emivita fisica sufficiente a garantire il decadimento una volta raggiunto il tumore, ottimizzando così l'efficacia del trattamento.

soldati, addestrati a svolgere compiti diversi e tutti essenziali per l'attacco, anche qui lo stesso farmaco, con identica composizione chimica, viene utilizzato per veicolare radionuclidi idonei a sferrare un duplice attacco: individuare ed eliminare, ovvero diagnosticare e trattare. Nella fase diagnostica, il radiofarmaco si comporta come una spia. Qui entra in gioco la fisica: il decadimento del radionuclide produce fotoni rilevabili

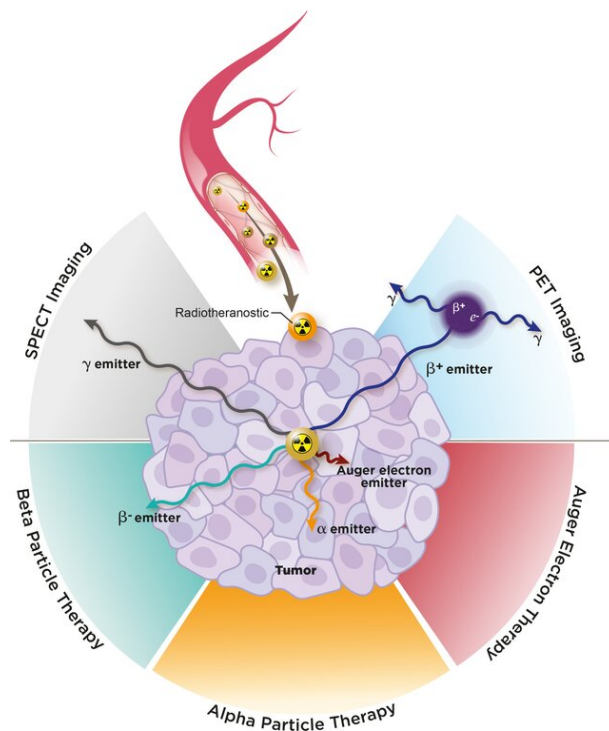


Figura 2: La figura mostra il concetto di radioteranostica, un approccio che sfrutta i radiofarmaci combinando diagnosi avanzata e terapie mirate [1].

DIAGNOSI: 1) *SPECT* (Single Photon Emission Computed Tomography) tecnica di *imaging* che rivela i fotoni (γ) emessi dal radionuclide, una radiazione altamente penetrante che attraversa il corpo del paziente e permette di creare immagini tridimensionali del tumore. 2) *PET* (Positron Emission Tomography) utilizza radionuclidi emettitori di β^+ (positroni), che annichilano e producono due raggi γ in direzioni opposte rilevabili in coincidenza dai *detector* posizionati intorno al corpo del paziente. La PET crea immagini dettagliate del metabolismo del tumore.

TERAPIA MIRATA: 1) *Particelle β^-* , relativamente penetranti (1-10 mm), danneggiano le cellule tumorali circostanti, distruggendone il DNA e inducendo la morte cellulare. È una tecnica utilizzata soprattutto per tumori profondi o diffusi. 2) *Particelle α* , con un raggio d'azione limitato (50-100 μm) sono efficaci nel distruggere le cellule tumorali senza danneggiare i tessuti sani circostanti. Adatte per il trattamento dei tumori localizzati. 3) *Elettroni Auger*, agiscono in modo estremamente mirato con un range di pochi nm. Se internalizzati nella cellula causano danni subcellulari, caratteristica promettente per trattare le metastasi.

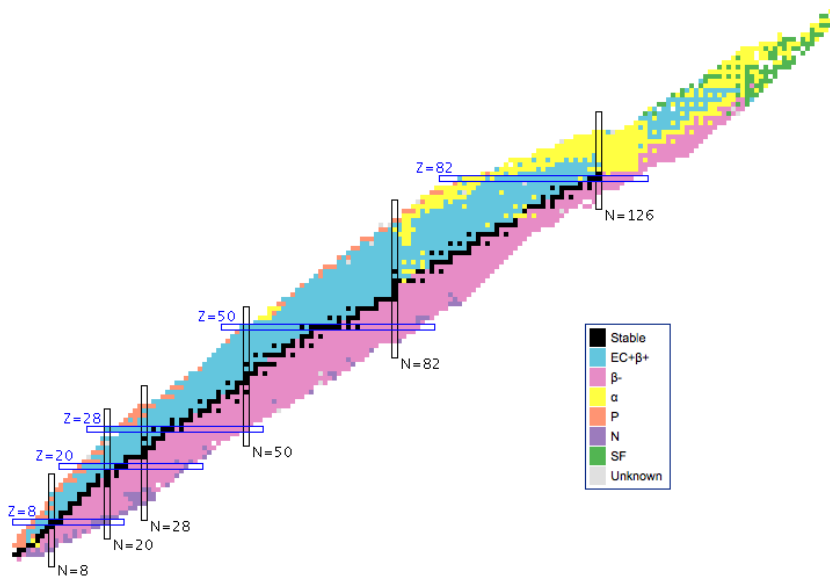


Figura 3: La tavola di Segrè, o carta dei nuclidi, rappresenta nuclidi stabili e instabili in base al numero di protoni (Z) e neutroni (N). Diversamente dalla tavola periodica, include i diversi isotopi di ciascun elemento chimico, offrendo una visione più dettagliata delle loro proprietà nucleari.

dalle tecnologie di *imaging* fornendo una mappa dettagliata del tumore, la posizione del nemico. Ma il colpo decisivo arriva nella fase terapeutica. Alcuni isotopi radioattivi emettono particelle altamente energetiche, come beta o alfa, che se in prossimità del bersaglio tumorale sono in grado di distruggere le cellule maligne. È come se il cavallo di Troia si aprisse una volta raggiunta la roccaforte del nemico, liberando la sua forza distruttiva. In questo contesto, i fisici studiano attentamente le proprietà delle radiazioni e la loro interazione con i tessuti, assicurando un attacco mirato diretto principalmente al tumore, salvaguardando le cellule sane.

Un'arma vincente che rende la teranostica così innovativa, è la capacità di personalizzare il farmaco per adattarlo al tipo di tumore e alle caratteristiche del paziente. Grazie alla fisica computazionale, è possibile simulare l'intero processo, dall'ingresso del farmaco nel corpo fino al suo effetto finale sulle cellule tumorali. Questo consente di ottimizzare la strategia, selezionando la chimica, l'isotopo e la dose più adatti per massimizzare l'efficacia del trattamento, creando così un'arma su misura per neutralizzare il nemico con la massima precisione.

La scelta del radionuclide per la medicina

Per individuare i radionuclidi più adatti alle diverse applicazioni mediche, la tavola di Segrè rappresenta uno strumento chiave [2]. Essa può

essere paragonata a un sofisticato sistema di navigazione che guida gli scienziati nel vasto e intricato universo dei nuclei atomici. Con oltre 3.300 nuclidi mappati, questa tavola fornisce informazioni dettagliate su ogni isotopo, inclusi il numero di protoni e neutroni, il tempo di decadimento e il tipo di radiazione emessa.

Un aspetto fondamentale della tavola è la valle di stabilità, una sorta di "rotta sicura" lungo cui si collocano i nuclidi stabili. La maggior parte dei nuclidi che si trovano al di fuori di questa valle, caratterizzati da squilibri nel rapporto tra protoni e neutroni, tende a cercare la stabilità attraverso processi di decadimento radioattivo. Con la sua precisione la tavola di Segrè consente di prevedere il percorso che ogni nuclide seguirà nel suo viaggio verso la stabilità, anticipando come si trasformerà e quali radiazioni rilascerà.

Ad esempio, se un nuclide ha un eccesso di protoni rispetto ai neutroni, può andare incontro al decadimento β^+ , emettendo un positrone e trasformandosi in un altro elemento. Al contrario, un nuclide con eccesso di neutroni subisce il decadimento β^- , in cui un neutrone si trasforma in un protone con l'emissione di un elettrone.

I nuclidi più pesanti, distanti dalla valle di stabilità, possono invece subire il decadimento α , emettendo particelle di elio per perdere massa e avvicinarsi a uno stato più stabile. Questi percorsi di decadimento sono chiaramente delineati nella tavola, che funge da vera e propria mappa per guidare attraverso i processi di trasformazione nucleare.

Ogni passaggio, ogni trasformazione, è chiaramente indicata, aiutando gli scienziati a prevedere il destino dei nuclidi instabili e a identificare il loro potenziale utilizzo. La tavola di Segrè si rivela essenziale non solo per la fisica nucleare, ma anche per la medicina nucleare. Tra le migliaia di nuclidi mappati, circa 200 sono potenzialmente interessanti per la medicina, ma solo 40 trovano un'applicazione clinica diretta. In questo contesto si inserisce PRISMAP [3], un'iniziativa europea che mira a costruire una rete dedicata ai radionuclidi medicali. L'obiettivo è superare la difficoltà di accesso ai radionuclidi non ancora disponibili commercialmente, fornendo un ampio catalogo di radionuclidi per la ricerca medica e promuovendo lo sviluppo di nuove tecnologie di produzione.

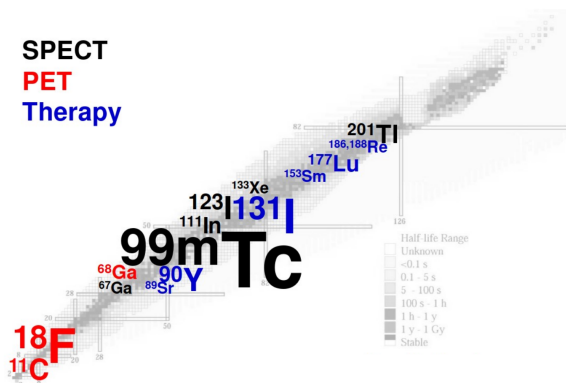


Figura 4: L'immagine mette in evidenza i pochi radioisotopi di utilizzo comune nella medicina rispetto alla quantità di nuclidi rappresentati nella tavola di Segrè. La dimensione dei simboli riflette la frequenza di utilizzo di ogni radioisotopo.

Nel campo della fisica medica, della ricerca nucleare o della radioterapia, la tavola di Segrè è molto più di un semplice strumento teorico, è un alleato pratico indispensabile. È un manuale che permette di individuare con precisione quali isotopi siano idonei per specifiche applicazioni, favorendo una prima valutazione dell'efficacia dei trattamenti radioterapici o diagnostici.

Nella pratica diagnostica, la somministrazione del radiofarmaco è dosata al minimo, poiché l'obiettivo primario è ottenere una mappatura accurata, minimizzando al contempo l'esposizione dei tessuti alle radiazioni. Diversamente, la medicina nucleare terapeutica si focalizza sul trattamento e il controllo della malattia, indirizzando dosi specifiche di radiazioni ionizzanti di-

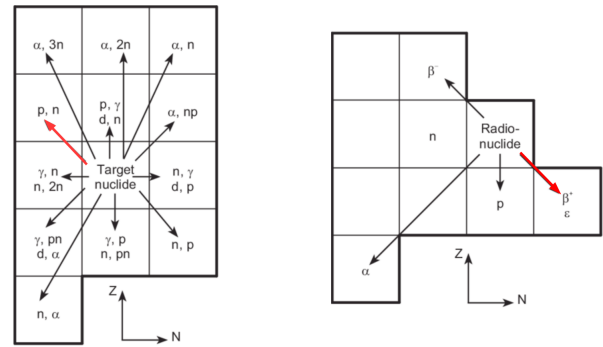


Figura 5: Gli schemi illustrati mostrano la chiave di lettura della tavola di Segrè. Ad ogni quadrato corrisponde un nuclide con un certo numero di protoni e neutroni. Sull'asse delle ascisse è rappresentato il numero di neutroni (N) e su quello delle ordinate il numero di protoni (Z). Lo schema di sinistra rappresenta le possibili reazioni nucleari che coinvolgono un *target* nuclide nella sua trasformazione in un altro nuclide. Le frecce indicano le reazioni e in ogni quadrato di arrivo, che corrisponde al nuclide prodotto, sono indicate le particelle coinvolte. Ad esempio, la reazione p, n evidenziata comporta la cattura di un protone dal nuclide bersaglio e l'emissione di un neutrone. A destra il diagramma che descrive come un radionuclide instabile può decadere attraverso i vari processi: decadimento α , β^- e β^+ , emissione di protoni o neutroni. Ad esempio, quando un nucleo ha un eccesso di protoni rispetto ai neutroni può decadere tramite il processo di decadimento β^+ , secondo cui un protone si trasforma in neutrone (emettendo un positrone e un neutrino). L'effetto sulla tavola è evidenziato, Z diminuisce di 1 e N aumenta di 1.

rettamente ai siti di interesse per agire in modo mirato e distruttivo sulla patologia [4].

L'intento è danneggiare in modo irreversibile il DNA delle cellule tumorali, interrompendone la proliferazione attraverso la radiazione. I radionuclidi utilizzati in terapia emettono radiazioni con un raggio d'azione altamente circoscritto, permettendo di concentrare l'energia principalmente nelle cellule malate e proteggendo i tessuti sani circostanti.

Ogni tipo di radiazione ha un potere penetrante distintivo, che rappresenta la capacità di attraversare i tessuti e depositare energia in profondità prima di fermarsi. Questa caratteristica unica conferisce a ciascuna radiazione un ruolo specifi-

co all'interno di un piano terapeutico mirato. La diversificazione nel potere penetrante consente di sviluppare strategie terapeutiche personalizzate, adattabili in base al tipo, alla posizione e alla dimensione del tumore, riducendo al minimo gli effetti collaterali indesiderati. Selezionando la radiazione più appropriata si ottimizza l'efficacia complessiva del trattamento.

Le particelle α sono composte da due protoni e due neutroni, il che le rende particolarmente pesanti e poco penetranti. Il raggio di azione di queste particelle è molto limitato, 50-100 μm , che corrispondono a circa 2-10 diametri cellulari (una cellula ha un diametro di circa 10-30 μm). Questo significa che le particelle alfa possono intaccare le cellule adiacenti al punto di emissione, ma non si spingono oltre, riducendo i danni ai tessuti sani.

Le particelle β sono elettroni (o positroni) che hanno una massa e un potere di penetrazione intermedi rispetto alle particelle α . Lo spazio da loro percorso è dell'ordine di 1-10 mm, il che corrisponde a 30-1000 volte il diametro di una cellula. Le particelle beta possono quindi colpire un maggior numero di cellule generando un effetto di fuoco incrociato, irradiando non solo le cellule tumorali direttamente esposte al radionuclide, ma anche quelle vicine, migliorando così la copertura del volume tumorale. Tuttavia, questo effetto può rappresentare un limite: le particelle β , diffondendosi su un'area più ampia, rischiano di danneggiare i tessuti sani circostanti, aumentando il rischio di effetti collaterali. Rispetto ai radionuclidi che emettono particelle meno penetranti, come le α , il trattamento con elettroni può risultare meno specifico.

Oltre alle sopra menzionate α e β , un tipo di radiazione che sta suscitando crescente interesse nella terapia oncologica è rappresentato dagli **elettroni Auger**. Questi elettroni sono il risultato di un riarrangiamento elettronico di un atomo dopo che uno dei suoi elettroni interni è stato espulso. Con energie estremamente basse, nell'ordine di poche decine di elettronvolt (eV), gli elettroni Auger hanno un raggio di azione ridotto a pochi nanometri, ovvero pari ad una frazione del diametro di una cellula. Questa limitata capacità di penetrazione rende gli elettroni Auger particolarmente interessanti per applicazioni in cui è necessario un danno altamente localizzato, sen-

za alcun impatto sui tessuti adiacenti. È chiaro che per sfruttare al massimo il potere terapeutico degli elettroni Auger, è necessario che il radionuclide emettitore sia internalizzato nella cellula bersaglio. Questo approccio rappresenta una prospettiva innovativa e promettente nella terapia personalizzata dei tumori, offrendo nuove possibilità per il trattamento delle metastasi.

Il Ruolo della Fisica Nucleare Teorica nella Produzione di Radionuclidi

I radionuclidi sono prodotti attraverso varie reazioni nucleari in ciclotroni, acceleratori di particelle e reattori nucleari. Nei ciclotroni, fasci di particelle cariche come protoni o deuteroni vengono accelerati e fatti collidere con bersagli composti da elementi specifici. Queste collisioni inducono reazioni nucleari che portano alla formazione dei radionuclidi desiderati. La selezione delle condizioni ottimali per tali reazioni, come l'energia del fascio e il materiale del bersaglio, si basa su modelli teorici che prevedono le sezioni d'urto, che rappresentano le probabilità con cui avvengono le reazioni nucleari, e i rendimenti di produzione o *yields*. I dati nucleari, invece, forniscono i parametri empirici necessari per convalidare questi modelli e per valutare con precisione l'efficienza e la purezza del processo di produzione.

L'evoluzione delle tecniche di produzione di radionuclidi è legata agli avanzamenti della fisica nucleare teorica, che utilizza sofisticati modelli matematici per descrivere le interazioni tra particelle subatomiche e per prevedere l'andamento delle reazioni nucleari. Oggi, la ricerca si concentra non solo sulla produzione di radionuclidi esistenti in modo più efficiente, ma anche sulla scoperta e produzione di nuovi radionuclidi che potrebbero essere utilizzati per applicazioni terapeutiche e diagnostiche innovative. L'integrazione di modelli teorici sofisticati e di dati sperimentali consente di esplorare nuovi percorsi di produzione e di identificare radioisotopi con caratteristiche ottimali per applicazioni specifiche.

Ad esempio, l'utilizzo di radionuclidi con proprietà sia paramagnetiche sia di emissione β^+ ,

come ^{52g}Mn , potrebbe rivoluzionare l'*imaging* multimodale, combinando PET e MRI (Imaging tramite Risonanza Magnetica Nucleare) in un'unica procedura senza necessità di sostanze contrastanti separate. La fisica nucleare teorica, in questo contesto, permette di progettare e ottimizzare le reazioni necessarie per produrre tali radionuclidi, valutando le sezioni d'urto e le energie ottimali.

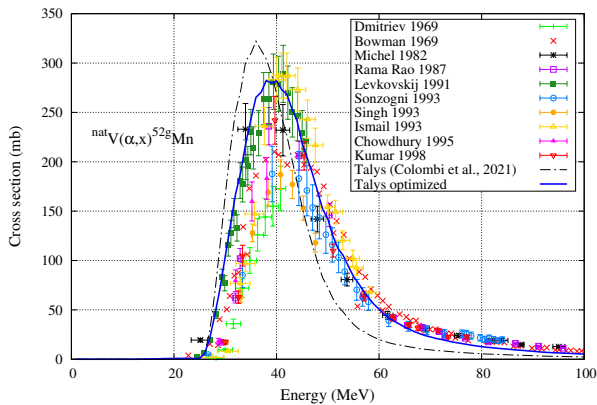


Figura 6: Sezione d'urto di produzione del radionuclide innovativo ^{52g}Mn attraverso collisioni di particelle α su bersaglio di Vanadio naturale ^{nat}V [5]. La lettera "g" nel simbolo indica che ci si riferisce allo stato fondamentale dell'isotopo, essendo presenti anche altri stati metastabili. La curva continua rappresenta un miglioramento significativo nella descrizione teorica dei meccanismi di reazione rispetto ad un'analisi precedente. Si noti che i dati empirici hanno una dispersione notevole e richiederebbero una revisione da parte di gruppi specializzati in *Nuclear-Data analysis* come ad esempio quello della IAEA [6].

In Figura 6, nella produzione del radionuclide ^{52g}Mn tramite la reazione $\text{V}(\alpha,x)^{52g}\text{Mn}$, la teoria delle reazioni nucleari aiuta a calcolare la sezione d'urto ottimale in funzione dell'energia del fascio di protoni. Tali calcoli teorici sono poi confrontati con i dati empirici, ottenuti da esperimenti, per migliorare ulteriormente la precisione e l'affidabilità delle previsioni.

L'efficacia della produzione di radionuclidi dipende in gran parte dalla qualità e dalla precisione dei dati nucleari disponibili. I nuclear data includono informazioni dettagliate sulle sezioni d'urto delle reazioni nucleari, le energie di decadimento, i tempi di dimezzamento e altre proprietà fisiche dei nuclei. Questi dati sono fondamentali per ottimizzare i metodi di produzione

e garantire che i radionuclidi siano prodotti con un'elevata specificità e purezza, minimizzando al contempo le impurità radioattive indesiderate.

Un esempio chiave è rappresentato dalla produzione di radionuclidi per applicazioni teranostiche (che combinano terapia e diagnosi). La combinazione di un radionuclide per *imaging* con uno per la terapia, noto come "coppia teranostica", richiede una produzione precisa di radionuclidi puri per evitare effetti collaterali indesiderati. I dati nucleari, come le sezioni d'urto e le energie di decadimento, sono essenziali per selezionare la coppia di radionuclidi ideale e per ottimizzare le condizioni di produzione nei ciclotroni e negli acceleratori.

Utilizzo dei Modelli Teorici e Nuclear Data

Se consideriamo che la fisica nucleare nasce nel 1911, con la scoperta del nucleo atomico da parte di E. Rutherford, stiamo parlando di più di 110 anni di progressi scientifici. Nel caso delle reazioni nucleari, giocano un ruolo fondamentale i meccanismi di reazione che vengono attivati nei processi di collisione, come discusso nel riquadro. È dagli anni '40 dello scorso secolo che si sono sviluppati i modelli teorici atti a descrivere questi meccanismi di reazione, e nel corso degli anni questi modelli teorici si sono fatti via via sempre più accurati, consistenti, e infine ispirati dalle moderne teorie nucleari cosiddette "microscopiche", ovvero a molticorpi.

Questa mole di conoscenze sui modelli nucleari è stata integrata nei moderni codici di calcolo delle reazioni nucleari assieme alla vastità delle informazioni sui dati nucleari. Fra i codici più noti, annoveriamo TALYS [8], EMPIRE [9], e FLUKA [10].

Uno degli strumenti teorici più utilizzati nelle applicazioni nucleari è il codice di calcolo TALYS, che permette di simulare le reazioni nucleari e prevedere le sezioni d'urto per diverse combinazioni di bersagli e particelle incidenti. Utilizzando i dati nucleari raccolti da esperimenti, TALYS è in grado di fornire previsioni accurate sui rendimenti di produzione dei radionuclidi e di identificare le condizioni sperimentali ottimali per massimizzare la resa e minimizzare le impurità.

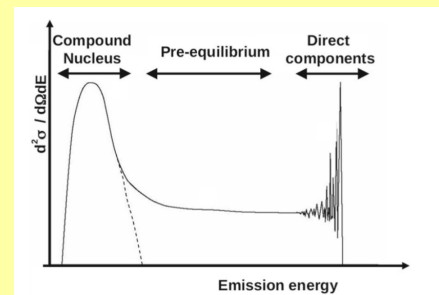
Meccanismi di reazione nucleare

Se rappresentiamo la probabilità di accadimento di una reazione nucleare in funzione dell'energia dei nucleoni emessi dalla collisione, emergono tre diversi meccanismi di reazione [7].

Nucleo Composto (Compound Nucleus) Il meccanismo del nucleo composto implica che il nucleo bersaglio e il proiettile si combinino temporaneamente in un nuovo sistema che raggiunge un equilibrio statistico. Questo processo è relativamente lento e richiede un tempo di circa 10^{-18} s affinché tutte le particelle interne al nucleo interagiscano tra loro. Dopo questo equilibrio, il nucleo composto può decadere emettendo particelle come neutroni, protoni, o altre particelle. Poiché l'energia e lo stato del nucleo composto sono completamente equilibrati, l'uscita della particella emessa non è correlata alla direzione di ingresso del proiettile. Questo meccanismo presenta una distribuzione angolare isotropa (uniforme in tutte le direzioni).

Pre-equilibrio (Pre-Equilibrium) Il processo di pre-equilibrio avviene tra i processi diretti e il nucleo composto. Ha una scala temporale intermedia, in cui alcuni nucleoni del nucleo bersaglio iniziano a interagire con il proiettile entrante, ma senza che il sistema raggiunga un vero e proprio equilibrio statistico. Durante il pre-equilibrio, solo una parte dei nucleoni partecipa al processo, trasferendo energia e momento dal proiettile a un numero limitato di particelle. Questo comporta una distribuzione angolare anisotropa (ma meno pronunciata rispetto ai processi diretti). Il meccanismo di pre-equilibrio contribuisce in modo significativo alle sezioni d'urto (cross sections) a energie da 10 MeV fino a centinaia di MeV.

Processi Diretti (Direct Reactions) I processi diretti si verificano in tempi molto brevi, dell'ordine di 10^{-22} secondi, che è il tempo necessario al proiettile per attraversare il nucleo bersaglio. In questi processi, l'interazione avviene tra il proiettile e uno o pochi nucleoni del nucleo bersaglio, portando a una forte correlazione tra le condizioni di ingresso e di uscita. I processi diretti producono distribuzioni angolari fortemente orientate in avanti con caratteristiche oscillatorie. Sono tipicamente descritti usando l'approssimazione di Born dell'onda distorta (DWBA) e i formalismi di canale accoppiato.



Un esempio specifico è la produzione di ^{186}Re , che decade in ^{186}Os stabile con un'emivita di 3.78 giorni tramite l'emissione di particelle β^- . Emette anche un raggio gamma di 137.2 keV, rendendolo un radionuclide interessante per la teranostica del cancro. Inoltre, le chimiche di coordinazione simili di tecnezio e renio hanno reso il ^{186}Re un candidato molto promettente nello sviluppo di agenti terapeutici [11].

Per produrre ^{186}Re ad alta purezza, è possibile utilizzare la reazione $^{186}\text{W}(d,2n)^{186}\text{Re}$. I dati nucleari [12] raccolti da esperimenti precedenti hanno mostrato che questa reazione ha una sezione d'urto significativamente più alta rispetto ad altre reazioni potenziali, come $^{186}\text{W}(p,n)^{186}\text{Re}$. Di conseguenza, questa informazione è stata uti-

lizzata per ottimizzare la produzione di ^{186}Re nei ciclotroni, riducendo la quantità di materiale bersaglio necessario e facilitando la separazione radiochimica del prodotto finale.

Un altro esempio riguarda l'ottimizzazione della produzione dei radionuclidi ^{123}I e ^{124}I , utilizzabili separatamente per due diversi tipi di *imaging* diagnostico. Attraverso le simulazioni teoriche e i dati nucleari sulle funzioni di eccitazione delle reazioni $^{124}\text{Te}(p,xn)^{123,124}\text{I}$, i ricercatori [12] sono stati in grado di determinare la finestra di energia ottimale per produrre ^{123}I in forma quasi pura, minimizzando la contaminazione da ^{124}I , e al contempo hanno individuato una seconda finestra energetica questa volta per la produzione di ^{124}I ad elevata purezza. Questo

dimostra l'importanza di combinare modelli teorici e dati nucleari per ottenere radionuclidi ad alta purezza, essenziali per applicazioni cliniche sicure ed efficaci.

La qualità e la sicurezza dei radiofarmaci dipendono fortemente dalla purezza dei radionuclidi utilizzati. I dati nucleari dettagliati sulle energie di decadimento, i tempi di dimezzamento e le sezioni d'urto delle reazioni nucleari sono fondamentali per calcolare le dosi di radiazione somministrate ai pazienti e per garantire che i radionuclidi utilizzati siano privi di contaminanti radioattivi. La mancanza di dati accurati può portare a errori nella stima delle dosi e a effetti collaterali potenzialmente dannosi per i pazienti.

È evidente la necessità di dati nucleari aggiornati e standardizzati per la produzione di radionuclidi tramite reazioni indotte da particelle cariche in acceleratori. La raccolta di dati su sezioni d'urto, funzioni di eccitazione e impurità prodotte è essenziale per sviluppare nuovi radionuclidi per applicazioni teranostiche, come lo ^{47}Sc e il già citato ^{186}Re . Questi radionuclidi, particolarmente promettenti per le loro proprietà sia diagnostiche sia terapeutiche, richiedono un'accurata caratterizzazione per essere utilizzati in modo efficace in clinica. Lo ^{47}Sc è un eccellente agente teranostico che ha superato ampiamente i test preclinici, ma la sua traduzione nella pratica clinica è stata ostacolata dalla disponibilità limitata di ^{47}Sc sul mercato, poiché non ci sono ancora efficaci metodi di produzione per soddisfare l'elevata domanda.

Abbiamo studiato varie vie di produzione per lo ^{47}Sc in un contesto multidisciplinare che ha coinvolto ricercatori dei Laboratori INFN di Legnaro, dell'Università di Padova, Pavia, Ferrara, Milano, delle associate sezioni INFN, nonché di IRCCS quali l'Istituto Oncologico Veneto e l'ospedale Sacro Cuore don Calabria di Negrar (Verona), concentrandoci in particolare su bersagli di Vanadio naturale e Titanio arricchito [13, 14, 15]. Questi studi hanno portato a un nuovo brevetto depositato dal Trasferimento Tecnologico dell'INFN [16], che potrebbe rappresentare una svolta per le applicazioni precliniche e cliniche dello ^{47}Sc . L'energia ottimale del fascio in ingresso sullo spesso bersaglio multistrato si colloca nell'intervallo tra 35 e 30 MeV e si adatta molto bene alle caratteristiche del nuovo

ciclotrone SPES installato a Legnaro.

E infine c'è il Terbio: la grande promessa teranostica

Il terbio offre un'ampia gamma di opportunità nel campo della medicina nucleare grazie a quattro radionuclidi di grande interesse clinico: ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb e ^{161}Tb . Questi radionuclidi si distinguono per la loro versatilità, rendendoli particolarmente adatti alle applicazioni diagnostiche e terapeutiche. La loro caratteristica chiave risiede nel fatto di avere proprietà chimiche identiche tra loro. Ciò permette la sintesi di radiofarmaci con lo stesso comportamento farmacocinetico, semplificando il processo di ricerca e sviluppo farmacologico.

Dal lato terapeutico, ^{149}Tb è utilizzato nella terapia α mirata, grazie all'emissione di particelle α altamente energetiche e letali per cellule tumorali vicine, mentre ^{161}Tb si distingue per l'emissione di particelle β^- e di elettroni Auger, ideali per una terapia altamente localizzata delle cellule tumorali. In aggiunta, ^{152}Tb e ^{155}Tb si presentano come candidati promettenti per l'*imaging* diagnostico PET e SPECT, rispettivamente. Questo poker di radionuclidi rende la famiglia del terbio particolarmente adatta al principio dell'abbinamento teranostico. Numerosi studi preclinici e clinici hanno evidenziato il potenziale strategico del terbio nella lotta contro il cancro, offrendo nuove possibilità per trattamenti più efficaci e personalizzati [17].

D'altro canto, la produzione dei radionuclidi del terbio richiede tecnologie avanzate e l'uso di ciclotroni o reattori nucleari, e rappresenta una sfida logistica e tecnologica. In questo ambito, recentemente ci siamo concentrati sulla produzione di ^{155}Tb utilizzando fasci di protoni a bassa energia ottenibili con ciclotroni che si trovano frequentemente nei reparti di medicina nucleare degli ospedali. Il nostro lavoro si è mosso nell'ambito dei progetti di ricerca interdisciplinare REMIX (INFN) e APHRODITE-155 (PRIN-PNRR) e si è concentrato sulla caratterizzazione del bersaglio di ^{155}Gd per ottenere una qualità di ^{155}Tb adatta alle applicazioni mediche [18]. Attraverso accurate simulazioni degli effetti sul corpo umano della radioattività del terbio, abbiamo stabilito il livello di purezza minimo del

bersaglio di ^{155}Gd necessario per applicazioni mediche sicure e, sfortunatamente, tale limite è superiore alla purezza isotopica attualmente disponibile in commercio attraverso i fornitori specializzati. Questo risultato ha subito stimolato lo sviluppo di nuove tecnologie [19] per una produzione di bersagli di ^{155}Gd adatti per fornire il ^{155}Tb per la medicina nucleare, oltretutto con una produzione realizzabile direttamente negli ospedali dotati di ciclotroni medicali.

Conclusioni

La combinazione della fisica nucleare teorica e dei dati nucleari è cruciale per ottimizzare la produzione di radionuclidi per applicazioni mediche. I modelli teorici permettono di prevedere le reazioni nucleari più promettenti, mentre i dati nucleari forniscono le informazioni empiriche necessarie per convalidare e perfezionare queste previsioni. La continua collaborazione tra teorici, sperimentatori e sviluppatori di tecnologie nucleari è fondamentale per migliorare la qualità e l'efficacia dei radionuclidi prodotti, aprendo la strada a nuove possibilità terapeutiche e diagnostiche nella medicina nucleare. L'uso sinergico di modelli e dati garantisce che le modalità di produzione forniscano radionuclidi di alta purezza e specificità, contribuendo significativamente all'avanzamento della medicina personalizzata e delle terapie mirate.



- [1] N. Herrero Álvarez, D. Bauer, J. Hernández-Gil, J.S. Lewis: *Recent Advances in Radiometals for Combined Imaging and Therapy in Cancer.*, ChemMedChem, 16 (2021) 2909.
- [2] *Live Chart of Nuclides*
<https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>
- [3] PRISMAP
<https://www.prismap.eu/>
- [4] F. F. (Russ) Knapp, A. Dash: *Radiopharmaceuticals for Therapy*, Springer (India), New Delhi (2016).
- [5] F. Barbaro, L. Canton, M.P. Carante, A. Colombi, L. De Nardo, A. Fontana, L. Meléndez-Alafort: *The innovative ^{52g}Mn for positron emission tomography (PET) imaging: Production cross section modeling and dosimetric evaluation.*, Med. Phys., 50 (2023) 1843.
- [6] *IAEA medical radioisotope production*
<https://www-nds.iaea.org/medical/>
- [7] L. Canton, A. Fontana: *Nuclear physics applied to the production of innovative radiopharmaceuticals*, Eur. Phys. J. Plus, 135 (2020) 770.
- [8] A. J. Koning, S. Hilaire, S. Goriely: *TALYS: modeling of nuclear reactions.*, Eur. Phys. J. A, 59 (2023) 131.
<https://doi.org/10.1140/epja/s10050-023-01034-3>
- [9] M. Herman, R. Capote, B.V. Carlson, P. Obložinský, M. Sin, A. Trkov, H. Wienke, V. Zerkin: *EMPIRE: nuclear reaction model code system for data evaluation.*, Nucl. Data Sheets, 108 (2007) 2655.
<https://doi.org/10.1016/j.nds.2007.11.003>
- [10] T. T. Böhlen, F. Cerutti, M. P. W. Chin, A. Fassò, A. Ferrari, P. G. Ortega, A. Mairani, P. R. Sala, G. Smirnov, V. Vlachoudis: *The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications.*, Nucl. Data Sheets, 120 (2014) 211.
<https://doi.org/10.1016/j.nds.2014.07.049>
- [11] J. Kleynhans, A. Duatti, C. Bolzati: *Fundamentals of Rhenium Radiopharmaceutical Chemistry*, Molecules, 28 (2023) 20.
- [12] M. U. Khandaker, D. A. Bradley, H. Osman, M.I. Sayyed, A. Sulieman, M.R.I. Faruque, K.A. Naseer, A. M. Idris: *The significance of nuclear data in the production of radionuclides for theranostic/therapeutic applications.*, Radiation Physics and Chemistry, 200 (2022) 110342.
<https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2022.110342>
- [13] G. Pupillo et al.: *Research on Emerging Medical radionuclides from the X-sections (REMIX): The Accelerator-based Production of ^{47}Sc , ^{149}Tb , ^{152}Tb , ^{155}Tb and ^{161}Tb .*, J. Phys.: Conf. Ser., 2586 (2023) 012118.
<https://doi.org/10.1016/10.1088/1742-6596/2586/1/012118>
- [14] L. Mou, L. De Dominicis, S. Cisternino, F. Haddad, M. Campostrini, V. Rigato, J. Esposito and G. Pupillo: *Preliminary results of the theranostic ^{47}Sc cyclotron proton-induced production with enriched ^{48}Ti , ^{49}Ti and ^{50}Ti targets*, EPJ Web Conf., 292 (2024) 11001.
- [15] F. Barbaro, L. Canton, Y. Lashko, L. Zangrando: *Optimized simulations of $^{50}\text{Ti}(p,\alpha)$ and $^{49}\text{Ti}(d,\alpha)$ reactions for hospital-cyclotron production of ^{47}Sc* , EPJ Web of Conferences, 292 (2024) 11002.
- [16] L. Canton, F. Barbaro, L. De Dominicis, L. Mou, and G. Pupillo: *Metodo per produzione di Sc-47 ad alta purezza con ciclotroni ad energie intermedie (35 MeV) attraverso un bersaglio multistrato*. INFN Office for Technological Transfer, Patent application No.102023000018477, deposited 08/09/2023.
- [17] C. Van Laere et al.: *Terbium radionuclides for theranostic applications in nuclear medicine: from atom to bedside.*, Theranostics, 14 (2024) 1720. <https://doi.org/10.7150/thno.92775>
- [18] F. Barbaro, L. Canton, N. Uzunov, L. De Nardo, L. Meléndez-Alafort: *^{155}Tb production by cyclotrons: what level of ^{155}Gd enrichment allows clinical applications?*, EJNMMI Phys., 11 (2024) 26.
<https://doi.org/10.1186/s40658-024-00630-6>

[19] M. Bouteculet et al.: *First production of pure ^{155}Gd targets and $^{155}\text{Gd}(p,x)^{155}\text{Tb}$, ^{156}Tb cross-section measurements*, Applied Radiation and Isotopes, 213 (2024) 111485.



Francesca Barbaro: si è specializzata nel campo della fisica applicata alla medicina nucleare, con un'attenzione particolare allo sviluppo di nuovi radionuclidi per terapie innovative. Dopo essersi laureata in Fisica Biosanitaria presso l'Università di Pavia, ha proseguito il suo percorso accademico come assegnista presso l'INFN, sezione di Padova, dove ha sviluppato simulazioni avanzate per ottimizzare la produzione e l'efficacia dei radiofarmaci. Ha conseguito un dottorato di ricerca presso l'Università di Pavia nel gennaio 2024, dedicandosi allo studio e all'ottimizzazione della produzione di radionuclidi come ^{47}Sc , ^{52g}Mn e ^{155}Tb , essenziali per la diagnostica e la terapia oncologica con un approccio teranostico. Attualmente, Francesca è assegnista di ricerca presso l'Università di Padova, dove si occupa della modellazione di reazioni nucleari e della dosimetria per radionuclidi emergenti. Ha all'attivo numerose pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali e un brevetto per la produzione di ^{47}Sc ad alta purezza tramite ciclotroni. Parallelamente alla ricerca, Francesca è fortemente impegnata nell'attività didattica. Ha tenuto corsi e seminari presso l'Università di Pavia in collaborazione con il Dipartimento di Fisica, insegnando sia a livello di laurea che di dottorato. Le sue materie spaziano dalla radiobiologia alla fisica applicata alla medicina. Ha inoltre partecipato a eventi di formazione scientifica e scuole internazionali, sia come discente sia come docente, arricchendo il suo percorso educativo attraverso esperienze di scambio e confronto.

Luciano Canton: è ricercatore senior presso la Sezione INFN di Padova. Ha iniziato la sua carriera di ricerca nel 1986 come borsista INFN, occupandosi di diffusione (scattering) quantistica e teoria delle reazioni nucleari. In seguito ha approfondito i suoi studi sui sistemi a pochi nucleoni alle basse energie. Successivamente, ha sviluppato la teoria e i modelli per i meccanismi produzione e assorbimento di pioni nei sistemi nucleari leggeri. Ha inoltre contribuito alle ricer-

che in fisica nucleare applicata. In particolare, nel campo dell'energia nucleare, con simulazioni teoriche dei flussi neutronici in acqua pesante, per la progettazione dei reattori CANDU avanzati, e nell'astrofisica nucleare, concentrandosi sulla nucleosintesi del litio nell'universo primordiale. Negli ultimi anni, Luciano si è concentrato sulla produzione di radionuclidi medicali, con particolare attenzione a radionuclidi innovativi teranostici e per la diagnostica multimodale, come ^{47}Sc , ^{155}Tb , ^{67}Cu e ^{52g}Mn . Il suo lavoro mira a migliorare i metodi di produzione di questi radioisotopi, fondamentali per le future applicazioni diagnostiche e terapeutiche in medicina nucleare. Ha ricoperto ruoli di professore a contratto presso l'Università di Padova e l'Università Ca' Foscari di Venezia, e di professore aggiunto dell'Università del Manitoba, Canada. Ha avuto incarichi di ricerca internazionali presso le Università del Connecticut, Maryland, Manitoba, Melbourne, e di collaborazione con l'Università di Graz (Austria) e il KIPT (Kharkiv Institute of Physics and Technology, Ucraina). Autore di più di 190 lavori a stampa fra articoli, monografie, atti di congressi, etc., ha coordinato progetti di ricerca a livello nazionale e locale. È stato valutatore di progetti di ricerca per Università e organismi di ricerca nazionali e internazionali, anche all'interno del Gruppo di Valutazione dell'INFN. Ha sempre dato molta importanza alla terza missione dei ricercatori e degli enti di ricerca, ovvero all'interazione degli stessi con la società e il mondo esterno, trasferendo conoscenze, tecnologie e cultura al di fuori dell'ambito strettamente accademico. Ha coordinato le attività di formazione professionale dell'INFN nel Veneto collaborando con gli enti del mondo produttivo e con la Regione Veneto. Ha partecipato in qualità di relatore a dibattiti pubblici e a conferenze nelle scuole superiori sulla fisica moderna e sulle tecnologie nucleari. Attualmente è impegnato anche nel trasferimento tecnologico delle conoscenze scientifiche acquisite, per amplificare l'impatto del proprio lavoro nella società.