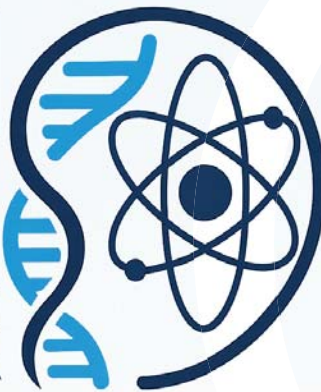


XXII CONVEGNO NAZIONALE SIRR



15-18 GIUGNO 2026

Frascati (Roma) Italy

BOOK OF ABSTRACTS



web.infn.it/convegnonazionalesirr2026/
segreteriasirr2026@ellytravel.com

∞ CON IL PATROCINIO DI ∞



Roma Tre



SCIENZE
Dipartimento di Eccellenza

∞ SPONSORS ∞



DISTRIBUTOR OF
LUXIUM
SOLUTIONS

EuroClone®
serving science through innovation



 **Sial**

∞ COMITATO SCIENTIFICO ∞

Prof.ssa Antonella Sgura (Uni-Roma Tre)
Prof.ssa Alessandra Bisio (CIBIO)
Dott.ssa Valentina Dini (ISS)
Prof.ssa Silva Bortolussi (Uni-Pavia)
Prof. Mario Pietro Carante (Uni-Pavia)
Prof. Matteo Cerri (Uni-Bologna)
Dott.ssa Angelica Facoetti (CNAO)
Dott.ssa Giusi Irma Forte (CNR)

Dott.ssa Giada Petringa (INFN)
Prof.ssa Maria Quarto (Uni-Napoli)
Dott. Giorgio Russo (CNR)
Dott. Pablo Cirrone (INFN)
Dott.ssa Valeria Conte (INFN)
Dott. Oscar Adriani (INFN)
Prof. Francesco Berardinelli (Uni-Roma Tre)

∞ COMITATO LOCALE ∞

Dott.ssa Raffaella Donghia (INFN)
Dott. Federico Chiarelli (INFN)
Dott.ssa Sara Reda (INFN)
Dott.ssa Laura Natoli (INFN)
Dott. Bernardo Nese (INFN)

∞ CONGRESS & EVENT MANAGEMENT ∞

M.T.B. Management of Tourism and Biodiversity
Elly Travel srl

Via al Quarto Miglio, 63
00178 Roma
Mobile +39 3491344831
cristina.compagno@ellytravel.com





∞ INVITED SPEAKERS ∞

IL FUTURO DELLA RADIOTERAPIA: I GEMELLI VIRTUALI E L'INTELLIGENZA ARTIFICIALE

L. Strigari

¹UOC Fisica Sanitaria IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna

E-mail: lidia.strigari@asop.bo.it

L'evoluzione della radioterapia sta progressivamente convergendo verso modelli di medicina sempre più personalizzati, predittivi e adattativi.

In questo contesto, l'integrazione tra Intelligenza Artificiale (AI) e i Virtual Human Twins (VHT), ovvero gemelli virtuali del paziente, rappresenta una delle più promettenti innovazioni per la prossima generazione di trattamenti oncologici.

Un VHT può essere definito come una rappresentazione digitale dinamica e specifica del singolo paziente, costruita mediante l'integrazione di dati multimodali provenienti da imaging medico, caratteristiche cliniche, biomarcatori, dati genomici e informazioni longitudinali di follow-up. A differenza dei tradizionali modelli predittivi, i HVT combinano approcci data-driven basati sull'AI con modelli meccanicistici di fisica, biologia e radiobiologia, consentendo la simulazione virtuale di differenti strategie terapeutiche prima della loro applicazione clinica.

Nel campo della radioterapia esterna e della terapia con radiofarmaci, tali sistemi potrebbero permettere non solo la previsione della distribuzione della dose assorbita sia a livello d'organo o tessuto, cellulari e molecolari per la stima sia della risposta tumorale e della tossicità agli organi sani.

I VHT potrebbero supportare l'ottimizzazione individuale dei piani di trattamento, la valutazione di scenari "what-if", l'adattamento dinamico delle terapie nel tempo e la progettazione di studi clinici in silico.

Sebbene numerose sfide rimangano aperte, tra cui la disponibilità dei dati, la validazione clinica, l'interoperabilità e gli aspetti regolatori, i gemelli virtuali rappresentano una possibile evoluzione del paradigma terapeutico, con l'obiettivo finale di massimizzare il controllo tumorale riducendo al minimo la tossicità per il singolo paziente.

GROUND-BASED SIMULATION OF SPACE CONDITIONS: APPLICATIONS OF SIMULATED MICROGRAVITY IN RADIOBIOLOGICAL RESEARCH

M. Calvaruso¹

¹*Istituto di Bioimmagini e Sistemi Biologici Complessi, Sede di Cefalù, Consiglio Nazionale delle Ricerche (IBSBC-CNR)*

E-mail: marco.calvaruso@cnr.it

The space environment is characterized by the simultaneous presence of microgravity and ionizing radiation, two key stressors that significantly impact biological systems [1]. While their individual effects are relatively well understood, their combined influence remains only partially elucidated, particularly in the context of long-duration space missions and human health risk assessment. Ground-based simulation platforms provide a valuable tool to investigate these conditions under controlled and reproducible settings.

Simulated microgravity induces substantial alterations in cellular organization and function, including cytoskeletal remodeling, changes in cell–matrix interactions, and impaired immune responses. In addition, it promotes the formation of three-dimensional multicellular structures, which more closely resemble in vivo tissue architecture and provide advanced experimental models [2].

Emerging evidence suggests that microgravity can modulate the biological response to ionizing radiation in a non-linear and context-dependent manner. The interaction between these factors affects cellular homeostasis, stress response pathways and adaptation mechanisms. At the molecular level, combined exposure is associated with changes in signaling networks, gene expression and epigenetic regulation, potentially leading to persistent cellular reprogramming [3].

Overall, microgravity should be considered an active biological modifier of radiation-induced effects. Understanding these interactions is essential for improving risk assessment in space exploration and for developing more predictive models applicable to biomedical research on Earth.

1. Moreno-Villanueva M. et al. *NPJ Microgravity* 2017, 3:14
2. Calvaruso M. et al. *Life* 2021, 11(11):1190.
3. Clement K. et al. *Radiation and Environmental Biophysics* 2025, Vol. 64 pag. 17-27

LA RADIAZIONE COSMICA E L'ESPLORAZIONE UMANA DELLO SPAZIO: STATO E PROSPETTIVE.

M. Casolino^{1,2}

¹INFN Sezione di Roma Tor Vergata, ²Ambasciata d'Italia in Giappone

E-mail: casolino@roma2.infn.it; casolino.marco@gmail.com

A poco più di un secolo dalla scoperta dei raggi cosmici da parte di Victor Hess e Domenico Pacini e a 50 anni dalla rivelazione che lo 'spazio è radioattivo', i raggi cosmici continuano ad essere oggetto di studio sia per la loro importanza astrofisica che per la rilevanza nella pianificazione di future esplorazioni umane del cosmo. Il campo di radiazione dei raggi cosmici, dominato da particelle di alta energia difficili da schermarsi e da ioni pesanti che - per quanto rari - contribuiscono in maniera significativa alla dose cui gli astronauti sono soggetti.

Dopo le pionieristiche missioni Apollo, le uniche che abbiano portato l'uomo su un altro corpo celeste e al di fuori dello schermo protettivo offerto dal campo geomagnetico, l'esplorazione umana del cosmo si è limitata alle stazioni spaziali a poche centinaia di chilometri di altezza dal suolo.

La Stazione Spaziale Internazionale è stata una piattaforma unica nello studio degli effetti della radiazione e delle possibili metodologie di schermatura dalla radiazione cosmica.

In questo contributo verranno discussi i recenti risultati delle misure a terra e nello spazio e le prospettive per un ritorno sulla Luna e una futura missione verso Marte.

BIOELECTROMAGNETIC INTERACTION: EFFECTS AND MECHANISMS

Olga Zeni

CNR (Italia)

E-mail: zeni.o@irea.cnr.it

Exposure to anthropogenic non-ionizing electromagnetic fields (EMFs), particularly those generated by wireless communication technologies, has increased significantly over the past decades.

The EMFs most relevant with respect to potential health effects are extremely low-frequency (ELF) fields (0.1 Hz – 300 Hz) and radiofrequency (RF) fields (100 kHz – 300 GHz), which represent the main contributors to human exposure.

The mechanisms responsible for established acute effects are those considered in the guidelines of the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP) for the protection of the general population. These effects occur above specific exposure thresholds and include nerve and muscle stimulation induced by low-frequency fields, as well as tissue heating and stimulation of peripheral nerves caused by radiofrequency fields.

With regard to possible biological and health effects resulting from long-term exposure at levels below the current exposure limits (chronic exposure), numerous experimental studies (both *in vitro* and *in vivo*) and epidemiological investigations have been published. However, the results remain inconclusive and sometimes conflicting. Furthermore, no well-established biological mechanisms have yet been identified that could explain such interactions. Although several hypotheses have been proposed, they require further scientific investigation. This presentation will summarize the current state of knowledge regarding the effects and mechanisms of EMF exposure, with particular emphasis on RF fields.

UN NUOVO ATTORE IN ADROTERAPIA: STUDIO IN VITRO DELLA RADIORISPOSTA DI CELLULE TUMORALI E NORMALI AD UN FASCIO TERAPEUTICO DI IONI ELIO

L. Manti^{1,2}, G. Acocella³, A. Antoccia³, A. Attili³, F. Ballarini⁴, F. Berardinelli³, L. Brighel^{1,2}, M.P. Carante⁴, R. Catalano⁵, A. Charalampopoulou⁶, G.A.P. Cirrone⁶, V. d'Alesio⁷, V.C. Elia², S. Eskandarian⁸, A. Facchetti⁶, F. Fede^{9,2}, E. Formicola^{1,2}, Y. Hamad⁸, A. Mairani⁸, P. Muto⁷, G. Petringa⁵, N. Schuhmacher⁸, M. Serra⁷, T. Tessonier⁸, C. Verona¹⁰

¹Dipartimento di Matematica e Fisica, Università della Campania "L. Vanvitelli", Viale Lincoln 5, 81100 Caserta, Italia, ²Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Napoli, via Cintia, 80126, Napoli, Italia, ³Dipartimento di Scienze, Università "Roma Tre" e Sezione INFN di RomaTre, V.le Marconi 446, 00146 Roma, Italia, ⁴Dipartimento di Fisica, Università di Pavia e Sezione INFN di Pavia, via Bassi 6, 27100 Pavia Italia, ⁵INFN-Laboratori Nazionali del Sud, via S. Sofia 62, 95123 Catania, Italia, ⁶Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Via Borloni 1, 27100, Pavia, Italia, ⁷IRCCS "Fondazione G. Pascale", Via Semmola 52, 80131 Napoli, Italia, ⁸Heidelberg Ion-beam Therapy (HIT) Center, Im Neuenheimer Feld 450, 69120 Heidelberg, Germania, ⁹Dipartimento di Fisica E.Pancini, Università di Napoli Federico II, Via Cintia 80126 Napoli, Italia, ¹⁰Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata" e Sezione INFN di Roma Due, Via Cracovia 50, 00133 Roma, Italia

E-mail: lorenzo.manti@unicampania.it

La radioterapia con fotoni è un pilastro nella gestione multimodale del cancro. D'altronde, le proprietà fisiche e radiobiologiche dei fasci accelerati di protoni e ioni ¹²C attualmente usati in adroterapia consentono una maggiore riduzione della dose ai tessuti sani ed efficacia contro la radioresistenza tumorale¹. Il progetto BIOHOT (BIophysical characterization of Helium and Oxygen ion beams for hadronTherapy), finanziato dall'INFN nel 2023-25, ha applicato un approccio multidisciplinare per studiare le caratteristiche degli ioni ⁴He, il cui utilizzo terapeutico è di crescente interesse². Saranno illustrati i principali risultati radiobiologici ottenuti irraggiando cellule tumorali e normali lungo lo Spread-Out Bragg Peak (energia massima nella convoluzione di 119.15 MeV/n) del fascio clinico di ioni ⁴He disponibile³ presso HIT, Germania. Sono stati esaminati morte cellulare, migrazione, cinetica del riparo, stress ossidativo, senescenza ed aberrazioni cromosomiche. I risultati sembrano confermare una maggiore efficacia nell'inattivazione delle cellule tumorali nei modelli usati (osteosarcoma e carcinoma mammario) rispetto ad un fascio clinico da 6 MV di fotoni (IRCCS Pascale, Napoli), senza un sostanziale aumento della cito-genotossicità in fibroblasti e cellule endoteliali microvascolari cardiache usati per simulare la radiosensibilità del tessuto sano. Prospettive per l'uso di fasci di ioni ⁴He verranno quindi brevemente discusse.

Bibliografia

1. Charalampopoulou A et al, *Curr Oncol.* 32(1):49
2. Mairani A et al. *Phys Med Biol.* 2022 67(15)
3. Tessonier T et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 116(4):935

IN-BEAM IMAGING FOR SMALL-ANIMAL PARTICLE THERAPY: IN-VIVO RANGE VERIFICATION WITH PROTON AND RADIOACTIVE ION BEAMS

Giulio Lovatti¹, Munetaka Nitta¹, Francesco Evangelista¹, Jonathan Bortfeldt¹, Ze Huang¹, Beatrice Foglia¹, Niels Bassler², Jasper Albertus Nijkamp², Brita Singers Sørensen², Peter Thirolf¹, Martina Moglioni³, Olga Sokol³, Daria Boscolo³, Marco Durante³, Katia Parodi¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), München, Germany, ²Danish Center for Particle Therapy, Aarhus, Denmark, ³GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany

E-mail: g.lovatti@physik.uni-muenchen.de

La verifica online del range in protonterapia è un elemento chiave per migliorare l'accuratezza del trattamento clinico e la qualità dei risultati in ambito preclinico. In questo contributo vengono presentati un sistema PET in-beam preclinico, sviluppato nell'ambito del progetto SIRMIO (Small Animal Proton Irradiator for Research in Molecular Image-guided Radiation Oncology), e i primi risultati relativi alla ricostruzione online del segnale PET durante l'irradiazione. Il contributo mostra inoltre i risultati relativi ai fasci ionici radioattivi, con particolare riferimento al programma BARB (Biomedical Applications of Radioactive ion Beams) e alla correlazione tra segnale PET e dose depositata.

**DAI FASCI LASER-DRIVEN ALLA RADIOBIOLOGIA: SFIDE E PROSPETTIVE
PER NUOVE PIATTAFORME DI IRRAGGIAMENTO**

A.Flacco

*Laboratoire d'Optique Appliquée (LOA), CNRS, Ecole polytechnique, ENSTA, Institut
Polytechnique de Paris, Palaiseau, France*

E-mail: alessandro.flacco@enstra.fr

Sorgenti laser a elevata intensità e breve durata possono essere utilizzate per l'accelerazione di particelle (elettroni, ioni) o per l'emissione di fotoni ad alta energia. In tali sorgenti, l'emissione di radiazione ionizzanti eredita dall'impulso laser iniziale la modalità temporale e la localizzazione spaziale; denominatore comune delle sorgenti laser-plasma sono i forti gradienti acceleranti, superiori al GV/m, l'estrema brevità dell'emissione, talvolta inferiore al picosecondo, e l'elevata brillantezza istantanea. Tali sorgenti aprono ampie prospettive per l'utilizzo in radiobiologia. Da un lato l'estrema versatilità permette di produrre molteplici qualità di radiazione a partire dalla stessa infrastruttura. Dall'altro, la particolare struttura temporale, permette un deposito di dose in frazioni più brevi della stessa risposta molecolare nella materia, il che rende possibile la separazione temporale tra l'effetto fisico della radiazione ionizzante e le risposte biochimiche e biologiche conseguenti.

Allo stato attuale numerosi esperimenti hanno mostrato la possibilità tecnica di utilizzare tali sorgenti in esperimenti di radiobiologia via via più complessi, arrivando talvolta a metterne in evidenza alcune delle peculiarità. Lo sviluppo di laser di elevata potenza media dovrebbe rendere possibile, in un futuro prossimo, il dimensionamento di macchine capaci di una corrente media compatibile con l'applicazione medica; lo sviluppo di tecniche di dosimetria per radiobiologia FLASH al tempo stesso ne permetterà l'evoluzione verso lo stadio pre-clinico. Lo studio approfondito degli effetti biologici associati alla particolare modalità temporale potrà elucidare il ruolo dei parametri temporali nella tossicità prodotta dalle radiazioni ionizzanti e contestualmente esplorarne l'interesse medico in ambito radiooncologico.

ADVANCED MODELING AND TREATMENT PLANNING: TOWARDS INCREASINGLY PERSONALIZED RADIOTHERAPY

V. Patera¹

¹Università di Roma “Sapienza”, P.le Aldo Moro5, Roma 00165

E-mail: vincenzo.patera@uniroma1.it

The evolution of current radiotherapy is bottlenecked by the limits of conventional Treatment Planning Systems (TPS). While Particle Therapy offers superior spatial localization, Very High Energy Electrons (VHEE) offer new radiation modality to exploit and Ultra-High Dose Rate (UHDR) Therapy introduces a revolutionary biological sparing of normal tissues, current algorithms seem unequipped to fully exploit the possibilities of this new landscape.

This talk presents some features of next-generation TPS that could overcome these limitations through different interconnected pathways:

1. Overcoming the Computational Bottleneck: CPU-based Monte Carlo (MC) simulation represents the gold standard for dose accuracy but has been clinically non-viable due to long processing times. Shifting to GPU-based MC architectures parallelizes particle transport, compressing calculation times by orders of magnitude
2. The Spatial-Temporal Optimization of UHDR: UHDR therapy needs to change planning from a static spatial domain to an explicit temporal optimization. Incorporating the UHDR features of proton, ions or VHEE beams into a TPS framework it's a new challenge that asks for mathematically enforcing UHDR thresholds across the Organ At Risk while simultaneously integrating non-linear radiobiological models.
3. The Deep Learning Shift for Dose Prediction: To eliminate the latency of iterative physical calculations during optimization, the research on TPS has started to leverage Convolutional Neural Networks and Generative Adversarial Networks trained on vast MC datasets. This allows the system to quickly establish a direct, predictive mapping from a patient's 3D anatomy to an optimal dose distribution, bypassing traditional forward-calculation delays.
4. Autonomous Real-Time Adaptive Loops: Looking at the future the ultimate convergence of GPU-MC and AI manifests in online adaptive radiotherapy. This approach, in combination with AI-driven automated organ segmentation and instantaneous synthetic CT generation, could generate in future a system providing a TPS entirely while the patient is on the treatment couch.

THE NEW FACILITY FOR FLASH PRECLINICAL RESEARCH AT CAPIR CENTER OF CATANIA UNIVERSITY

G. Cuttone¹, R. Catalano¹, G. Petringa¹, L. Raffaele¹, M.G. Sabini², A. Muscato², G. Russo³, G. Li Voti⁴, R. Parenti⁴, G.A.P. Cirrone¹, I.V. Patti², S. Mele², G. Candiano²,

¹Istituto Nazionale di Fisica Nucleare-Laboratori Nazionali del Sud Catania, ²Azienda Ospedaliera per l'Emergenza Cannizzaro Catania, ³Università degli Studi Catania, ⁴CNR-IBSBC Cefalù,

E-mail: cuttone@lns.infn.it

A new facility for preclinical flash therapy research has been recently installed in Catania at the CAPIR Center of the Catania University.

This new facility has been realized in the framework of the Anthem - AdvANced Technology for Human centERed Medicine is an Initiative funded by the Ministry of Universities and Research under the Complementary National Plan (PNC). The facility is based on the SIT Preclinical linac able to accelerate 7 and 9 MeV electron beams at very high dose rate configuration. It is installed in the framework of already existing preclinical laboratories of the CAPIR center of the Catania University.

The dosimetric aspects related to this installation will be extensively reported even in comparison with reference measurements carried out at the medical linacs of the AOE Cannizzaro. Moreover the full commissioning results of the SIT linac will be reported and the preclinical research program will be presented.



∞ ORAL PRESENTATIONS ∞

TOPIC 1

**RADIOPROTEZIONE:
DAI CONTESTI CONVENZIONALI ALLE
APPLICAZIONI SPAZIALI**

CHALLENGES AND NEW STRATEGIES FOR IMPROVING DOSE ASSESSMENT AND RADIATION PROTECTION IN MEDICAL IMAGING: EURADOS WORKING GROUP 12 ACTIVITIES.

P. Ferrari¹, N. Arbor², I. Clairand³, J. Dabin⁴, J. Domienik-Andrzejewska⁵, D. Faj⁶,
A. Gallagher⁷, R. Kollaard⁸, F. Mariotti¹

¹ENEA-IRP, Istituto di Radioprotezione, Via dei Mille 21, 40121, Bologna (BO), Italy, ²Université de Strasbourg, CNRS, IPHC UMR7178, 67037 Strasbourg, France, ³ASNR - Autorité de sûreté nucléaire et de radioprotection – Fontenay-aux-Roses, France, ⁴SCK-CEN Belgian Nuclear Research Centre Boeretang 190 - 2400 Mol, Belgium, ⁵Nofer Institute of Occupational Medicine - ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, Poland, ⁶Faculty of Medicine, University of Osijek, J. Huttlera 4, Osijek, Croatia, ⁷Medical Physics Department, University Hospital Limerick, Ireland, ⁸NRG|PALLAS, Westerduinweg 3, Petten, The Netherlands

E-mail : paolo.ferrari@enea.it

Whereas radiotherapy entails precise planning and continuous monitoring of radiation doses, medical imaging exposes patients to radiation merely as an undesirable byproduct of image acquisition. While radiotherapy benefits pre-planned and precise patient dose evaluation, diagnostic radiology dosimetry is somehow “more elusive”. EURADOS Working Group 12 (WG-12) research has been devoted to improving the accuracy of dosimetry and radiation protection in medical imaging. Two current WG-12 topics are addressed in this paper: the fetal dose and patient and staff exposure in interventional procedures. When a pregnant patient is scanned, the primary challenge is determining an accurate dose to the fetus which is influenced by multiple factors¹: the practice and the patient (as type, projections, gestational age, size); the method (in vivo measurements, use of phantoms and dosimeters, Monte Carlo modelling) and the imaging protocol used. All these elements have a certain degree of accuracy that affects the final dose estimate. The particularly high doses received by the patient in interventional procedures are given by the duration of the exposure and the number and type of projections of the X-Ray C-arm moving around the patient². Moreover, the irradiation scenario makes indeed the patient the primary source of scattered radiation for the medical staff. Accurate assessment of patient dose requires the use of phantoms, direct measurements, and Monte Carlo simulations, which can also serve to verify the accuracy of the doses reported by X-ray console. In addition, proper estimation of the dose to the medical staff is mandatory for shielding devices optimization³. The complexity of such estimations, studied through advanced simulation tools⁴, has recently become a testing ground for the A.I. and virtual dosimetry tools. In this paper, some of the specific aspects of these challenges are considered

1. D. Faj et al. Management of pregnant or potentially pregnant patients undergoing diagnostic and interventional radiology procedures: Investigation of clinical routine practice *Physica Medica* 2023 DOI: 10.1016/j.ejmp.2023.103159
2. P. Ferrari et al. What Is Worth Knowing in Interventional Practices about Medical Staff Radiation Exposure Monitoring: A Review of Recent Outcomes of EURADOS Group 12 Environments – MDPI Review 2022 DOI: 10.3390/environments9040053
3. M. Ginjaume et al. Effect of the radiation protective apron on the response of active and passive personal dosimeters used in interventional radiology and cardiology *Journal of Radiological Protection* 2019 DOI: 10.1088/1361-6498/aaf2c0
4. P. Ferrari et al. Simulation of H p(10) and effective dose received by the medical staff in interventional radiology procedures *Journal of Radiological Protection* 2019 DOI: 10.1088/1361-6498/ab2c42

RADIATION-INDUCED DEFECTS IN RARE-EARTH DOPED PHOSPHATE GLASSES: ONGOING INVESTIGATION TOWARD DOSIMETRY

A. Nicolino^{1,2}, A. Esposito³, R. Senesi⁴, R. Guzzi¹, M. P. De Santo¹, M. Ferraro^{1,2}, V. Formoso^{1,2}, R. Buczynski^{5,6}, R.G. Agostino^{1,2}

¹Physics Department, University of Calabria, Via P. Bucci, 87036 Rende, Italy, ²STAR Research Infrastructure, University of Calabria, Via T. Flavio, 87036 Rende, Italy, ³INFN-LNF Frascati National Laboratory, via E. Fermi n. 40, 00044 Frascati, Italy, ⁴Physics Department, University of Rome “Tor Vergata”, Via della Ricerca Scientifica 1, 00133 Roma, Italy, ⁵Faculty of Physics, University of Warsaw, Pasteura 5, 02-093 Warsaw, Poland, ⁶Department of Optical Fiber Technology and Quantum Systems, Łukasiewicz Research Network - Institute of Microelectronics & Photonics, Aleja Lotników 32/46, 02-668 Warsaw, Poland

E-mail: antonella.nicolino@unical.it

Silver-doped phosphate glasses are widely used in radiation dosimetry, exploiting their radiophotoluminescent properties. In this work, undoped and rare-earth-doped phosphate glasses (Yb, Er, Tm, and Ho) are investigated as potential alternative radiation-sensitive materials. The samples were irradiated with 120 keV X-rays to a total dose of approximately 1.3 kGy, exhibiting evident macroscopic colour changes. To investigate the origin of these variations, optical absorption and electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy measurements were carried out (see Fig. 1) outlining the Phosphate-related Oxygen Hole Center – POHC defects evolution. The studies examine the dose-response and the fading of signals and/or under thermal treatments. Specifically, thermal annealing processes are explored to evaluate the stability and recovery of radiation-induced defects, thus to assess the dosimetric potential of these materials.

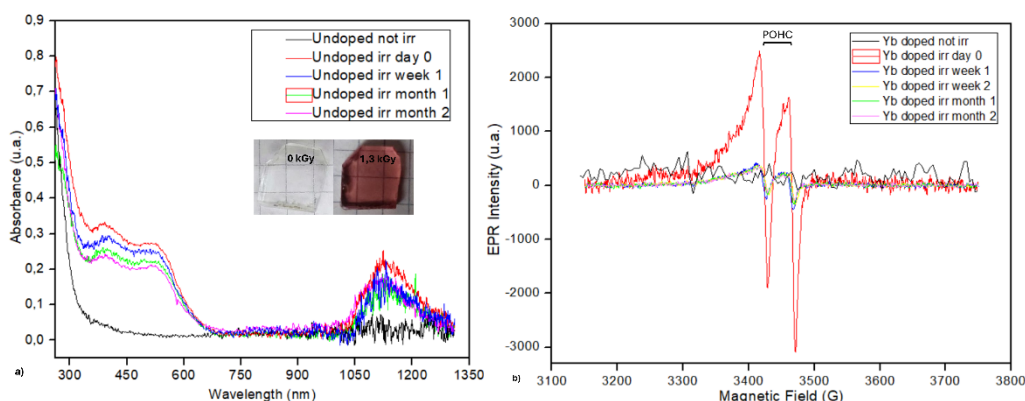


Fig. 1. a) Absorbance spectra and (inset) photos of undoped phosphate glass pre/post X-rays. b) EPR spectra of Yb doped sample pre/post X-rays at room temperature.

1. Yanagida T. et al. *Radiation Measurements* 2022, 158:106847
2. Sholom S. et al. *Radiation Measurements* 2020, 132: 106263

EFFETTI BIOLOGICI INDOTTI DA GRAVITÀ ALTERATA E RADIAZIONI IONIZZANTI SU *DROSOPHILA MELANOGASTER* UTILIZZATA COME SEMPLICE MODELLO DI TORPORE IPOMETABOLICO INDOTTO

C. Di Dio^{1,2}, G. Cenci^{2,3}, F. Cipressa², S. Galanti⁴, G. Esposito¹

¹Istituto Superiore di Sanità (ISS), V.le Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy, ²Dipartimento di Biologia e Biotecnologie “C. Darwin”, Sapienza Università di Roma, Rome, Italy, ³Istituto Pasteur Italia, Fondazione Cenci Bolognetti, Rome, Italy, ⁴ADM, laboratorio centrale, Rome, Italy

E-mail: giuseppe.esposito@iss.it

Viaggiare nello spazio profondo è la prossima frontiera dell'esplorazione umana. Una “condicio sine qua non” per realizzare tali viaggi è individuare contromisure efficaci per proteggere i sistemi viventi dai due principali fattori di stress presenti nello spazio: microgravità e radiazioni ionizzanti. L'esposizione prolungata a questi fattori potrebbe mettere a rischio la salute degli astronauti, causando ad esempio malattie cardiovascolari e oncologiche. Una delle più promettenti contromisure per ridurre gli effetti combinati di radiazioni ionizzanti e microgravità sui sistemi biologici è quella di indurre su tali sistemi una condizione di torpore. Infatti gli organismi in torpore acquisiscono ad esempio una maggiore radioresistenza [1,2].

La nostra idea è stata quella di utilizzare per tali studi *Drosophila melanogaster*, che ha un'elevata conservazione genetica con l'uomo e la possibilità di analizzare grandi gruppi di individui geneticamente omogenei. Infatti l'immersione transitoria di *Drosophila melanogaster* in acqua induce uno stato reversibile di immobilità accompagnato da una marcata soppressione metabolica che è funzionalmente simile al torpore naturale. Mantenendo il sistema biologico a temperature inferiori a 22°C, abbiamo osservato che la permanenza in questo stato di torpore ipometabolico per diverse ore non comporta danni all'organismo. Sia per le larve che per gli adulti abbiamo trovato che il danno prodotto da raggi gamma in condizione di torpore è significativamente inferiore a quello osservato in assenza di torpore a parità di dose. Inoltre risultati preliminari indicano che alcune ore di microgravità simulata durante il torpore non inducono effetti biologici significativi lasciando inalterate le caratteristiche dello stato di torpore stesso. Tuttavia abbiamo indicazioni che la microgravità potrebbe attenuare i benefici radioprotettivi associati al torpore.

1. Dobney W et al. *Front Nucl Med.* 2023, 3; 1225034.
2. Cerri M et al. *Life Sci Space Res* 2016, 11; 1-9.

AN INTERLABORATORY COMPARISON WITH WIDE AREA RADIOACTIVE SOURCES FOR SURFACE CONTAMINATION MONITORS

A. Petrucci¹, S. D'Uva¹, A. Giaffreda¹, M. Pinto¹

¹ENEA – INMRI Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti
C.R. ENEA Casaccia, via Anguillarese 301, 00123 Roma

E-mail: andrea.petrucci@enea.it

A National Program to promote reliability of ionizing radiation measurements, has been launched by the Italian National Institute of Ionizing Radiation Metrology (INMRI), based on several InterLaboratory Comparisons (ILCs).

Among these, ILC n°4 is specifically dedicated to surface contamination measurements performed using wide area sources (WAS). An accurate determination of the surface emission rate of alpha and beta radiation is indeed essential for assessing surface contamination on materials and objects across a wide range of applications, including environmental monitoring, medical practices, industrial processes, nuclear activities and scientific research. Therefore, the aim of this ILC is to foster more accurate and reliable measurements in the field of surface contamination.

The participants involved represent both public and private organizations from different regions of Italy.

The measurand of this ILC is the surface emission rate of two 10 cm x 15 cm wide area sources, evaluated over a solid angle of 2π sr, for both alpha and beta radiation. The sources, provided by INMRI, are an alpha emitter, ²⁴¹Am, and a pure beta emitter, ⁹⁰Sr/⁹⁰Y. The WAS were characterized in terms of surface emission rate using an INMRI secondary standard. The instruments used by the participants are their own contamination monitors.

The results, reported by each participant, will be evaluated by comparing the value of each surface emission rate of the two WAS with the corresponding reference value determined by INMRI.

The analysis will be carried out by two statistical indicators commonly adopted in inter-laboratory comparisons [ISO 13528:2022]¹, namely the relative percent difference, R(%), and the normalized error, En. Their values will provide a comprehensive national picture of the capabilities of the participating laboratories in surface contamination measurements.

1. ISO 13528:2022 - Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison (Edition 3, 2022).

INTERLABORATORY COMPARISON (ILC) FOR THE MEASUREMENT OF Rn-222 ACTIVITY CONCENTRATION IN AIR

D. Mercogliano¹, L. Carrarelli¹, M. Capogni¹, P. Mohammdyar¹ and M. Pinto¹

¹ENEA-INMRI – Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti, Via Anguillarese, 301, 00123 S. Maria di Galeria (Roma)

E-mail: daniela.mercogliano@enea.it

In this work we present the *Interlaboratory Comparison (ILC)* for the measurement of Rn-222 activity concentration in air. As part of the ILC program offered by the Italian National Institute of Ionizing Radiation Metrology (INMRI) together with INRiM in Turin, this ILC aims at promoting the reliability of measurements operated by different laboratories and is funded by the Ministry of Enterprises and Made in Italy.

Radon is the major contribution to the ionizing radiation dose received by human population and is a recognized carcinogen, being the second frequent cause of lungs cancer after smoking. A continuous monitoring in workplaces and buildings is essential, as reinforced by the latest Italian legislation which defines new reference levels and regulatory thresholds [DLGS, 2020].

Given the importance of this topic, several radon monitors are available on the market, however their outcomes are affected by both the detector sensibility as well as the experimental and analysis procedures adopted by each laboratory.

Therefore, an ILC has been introduced to validate the goodness and reliability of laboratories using active monitors.

A total number of 30 laboratories across Italy participates in the ILC, each one providing a Rn monitor that will be exposed in the INMRI walk-in Rn chamber located in the ENEA Casaccia research center near Rome. The activity concentration results and the associated uncertainties reported by each participant are compared to the values provided by the INMRI Rn monitors, taken as reference. The goodness of each measurement and post-processing analysis is assessed by using standard metrology indicators, such as the normalized error E_n and the percentage difference R [ISO, 2016].

We present the scientific motivation and the procedure adopted within the new interlaboratory comparison program for the measurement of Rn-222 activity concentration in air.

[DLGS, 2020] Decreto Legislativo 31 luglio 2020, n. 101, “Attuazione della direttiva 2013/59/Euratom, che stabilisce norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione contro i pericoli derivanti dall'esposizione alle radiazioni ionizzanti, GU Serie Generale n.201 del 12-08-2020 - Suppl. Ordinario n. 29, 2020.

[ISO, 2016] International Organization for Standardization, ISO 13528:2016, “Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison”, 2016.

RADIOPHOTOLUMINESCENT DOSIMETERS UNDER X-RAY AND GAMMA IRRADIATION: A MULTI-TECHNIQUE COMPARATIVE STUDY

B. D'Orsi¹, Y. Aguiar², K. Almousa², M. Avesani², R. Carcione¹, I. Di Sarcina¹, M. Ferrari², S. Girard², A. Raj Mandal², J. Scifo¹, A. Verna¹ and A. Cemmi¹

¹ENEA Nuclear Department, Casaccia Research Center, Via Anguillarese 301, 00123 Rome, Italy, ² Université Jean Monnet, CNRS, Institut d'Optique Graduate School, Laboratoire Hubert Curien UMR 5516, F-42023, Saint-Etienne, France

E-mail: beatrice.dorsi@enea.it

Radiophotoluminescent (RPL) dosimeters are increasingly employed in high-dose applications due to their long-term stability, compact size, low sensitivity to particle energy, and reusability. However, their response depends on the underlying radiation-induced defect formation mechanisms, that in particular at high doses are not completely understood. In this work, a comparative study of RPL dosimeter response under X-ray and gamma irradiation in the high-dose regime is performed through a multi-technique approach.

Irradiations with X-rays were carried out using the facilities of the PETRA platform at the Laboratoire Hubert Curien (University Jean Monnet, Saint-Etienne, France). The X-ray tubes are operated at 100 kV and consist of commercial tungsten-target sources [1]. Gamma irradiations were performed using a Cobalt-60 source at the Calliope facility of ENEA Casaccia Research Centre (Rome, Italy) [2].

The dosimeters readout and analysis combines UV excitation to stimulate luminescence from RPL centers with optical attenuation in the visible and infrared range, related to color center density [3]. In addition, complementary optical and spectroscopic techniques were employed, including photoluminescence, UV-Vis transmission, Electron Paramagnetic Resonance (EPR), and Raman spectroscopy using a 785 nm excitation laser, to characterize radiation-induced effects.

The comparison between X-ray and gamma irradiation provides insight into radiation quality effects on the optical response of RPL dosimeters. The integration of complementary techniques enables correlation between macroscopic signals and the underlying radiation-induced defect structure and kinetics. These results contribute to a deeper understanding of RPL dosimeter behavior under different irradiation conditions, with implications for their application in high-dose environments.

1. M. Ferrari et al., *Characterization of Radiophotoluminescence Dosimeters Under X-Ray Irradiation at High Doses*, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 71, no. 8, pp. 1821-1828 (2024) doi: 10.1109/TNS.2024.3365272.
2. S. Baccaro, A. Cemmi, I. Di Sarcina, G. Ferrara, *Gamma irradiation Calliope facility at ENEA-Casaccia Research Centre (Rome, Italy)*, RT/2019/4/ENEA (2019).
3. Y. Q. Aguiar et al., *Dose Rate Effects in Ag-Doped Metaphosphate Glass Radiophotoluminescent Dosimeters Up to MGy Range*, *IEEE Transactions on Nuclear Science*, vol. 72, no. 8, pp. 2570-2577 (2025) doi: 10.1109/TNS.2025.3549949.

METROLOGIA DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI E CONFRONTI INTERLABORATORIO: ATTIVITA' DI RADIONUCLIDI IN MATRICI SOLIDE ALIMENTARI

S. Longobardo¹, M. Capone¹, P. Moro¹, A. Petrucci¹, P. Mohammadyari¹, A. Fazio¹, M. Pinto¹

¹Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti, ENEA-INMRI, Roma, Italia

E-mail: samuele.longobardo@enea.it

L'INMRI, insieme all'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRiM), ha avviato il Programma Nazionale per la promozione dell'affidabilità delle misure nel settore delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, basato su Confronti InterLaboratorio (ILC), finanziato dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT). Le attività coinvolgono i laboratori della REte di SOrveglianza nazionale per il controllo sulla RADioattività ambientale (RESORAD) e altri soggetti nazionali, offrendo un'opportunità di confronto e validazione dei metodi di misura utilizzati a livello nazionale e internazionale nel campo delle radiazioni.

In questo contesto si inserisce la necessità di validare metodi di misura di attività di radionuclidi in matrici solide alimentari, considerate le varie applicazioni nel campo della sorveglianza ambientale e nei settori medico, industriale, nucleare e della ricerca scientifica. A tale scopo, l'ILC1 "Attività di radionuclidi in matrici solide alimentari" si concentra sulla misura di radionuclidi gamma-emettitori mediante spettrometria gamma, nel rispetto dei limiti e delle indicazioni della normativa italiana vigente¹, contribuendo alla standardizzazione e al miglioramento della qualità delle misure. Numerose adesioni sono state raccolte sul territorio nazionale (Fig.1).

I materiali di riferimento certificati (MRC) destinati ai partecipanti saranno preparati seguendo procedure interne all'INMRI per garantirne omogeneità e riferibilità ai campioni nazionali di attività di radionuclidi. La matrice solida alimentare sarà addizionata di quantità note di radionuclidi mediante la tecnica del bagno di acetone², seguita da evaporazione dello stesso e omogeneizzazione, al fine di assicurare una distribuzione uniforme nei singoli MRC. L'attività desiderata sarà garantita in ciascun MRC. I risultati saranno analizzati con degli stimatori di accordo tra le misurazioni, normati secondo standard ISO³, e concordati con il Gruppo di Lavoro specifico per l'ILC 1.

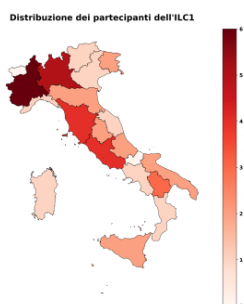


Figura 1, Distribuzione dei partecipanti dell'ILC1 in Italia

1. D.Lgs. 101/2020, Italia
2. De Felice, P., Iskandar, D., Fazio, A., Biagini, R., 1998. The quality control in the production of spiked reference materials for gamma-ray spectrometry. *Applied Radiation and Isotopes* 49, 1421–1427.
3. ISO, ISO 13528:2016 Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison, Geneva, 2016.

SPACE RADIATION RISK ASSESSMENT: DOSE-RATE EFFECTS AND GENDER-SPECIFIC DOSIMETRY WITH THE BIANCA MODEL

*M.P. Carante^{1,2}, R. Ramos^{1,2}, A. Casali^{1,2}, E. Canay^{3,4}, B. Accotto¹,
C.A. Costa Vargas¹, F. Ballarini^{1,2}*

¹Università di Pavia, Dipartimento di Fisica, via Bassi 6, 27100 Pavia, ² INFN – Sezione di Pavia, via Bassi 6, 27100 Pavia, ³ Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Buenos Aires, Argentina, ⁴ Protontherapy Department, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Argentina

E-mail: mariopietro.carante@unipv.it

Space research is an object of renewed interest in view of the upcoming human missions to the Moon and future ones to Mars. Astronauts' exposure to space radiation represents one of the main critical issues, requiring biophysical models capable of accurately predicting biological effects under both chronic and acute exposure conditions. In this work, we present recent updates and applications of the BIANCA biophysical model.

BIANCA is designed to simulate and predict radiation-induced biological damage, quantitatively predicting cell death and chromosome aberrations as a function of the radiation field. The model was extended to include dose-rate effects through the Lea-Catcheside formalism, introducing the G factor to describe sublethal damage repair during protracted or low-dose-rate irradiations. This update was validated using experimental cell survival data following proton irradiation.

Subsequently, by coupling BIANCA to the FLUKA transport code, absorbed, equivalent, effective, and RBE-weighted doses (both for cell killing, related to non-cancer effects, and for chromosome aberrations, related to stochastic effects, including cancer) were calculated following exposure to Galactic Cosmic Rays (GCR) and Solar Particle Events (SPE). In particular, the August 1972 SPE, the most intense event of the modern era, was simulated by implementing male and female human voxel phantoms, evaluating doses in various tissues under different shielding conditions and irradiation durations.

The results highlight that the dose rate has a significant impact on the predicted biological effectiveness. Furthermore, the gender comparison showed that female doses tend to be higher than male doses, especially under light shielding conditions (typical of extra-vehicular activities). This outlines the importance of integrating dose-rate effects and performing gender-specific calculations (also considering the Artemis II crew) for an accurate assessment of space radiation risk.

MICRODOSIMETRIA AMBIENTALE A BASSE DOSI: SVILUPPO E RISULTATI DEL PROGETTO DISCOVER22

*A. Bianchi¹, A. Selva¹, A. Fazzi^{2,3}, P. Morciano^{4,5}, G. Baiocco^{6,7}, V. Dini^{8,9},
A. Sgura^{10,11}, V. Conte¹*

¹Laboratori Nazionali di Legnaro (INFN), Legnaro (PD), Italy, ² INFN Milano, Milano (MI), Italy, ³ Dipartimento di Energia, Politecnico di Milano, Milano (MI), Italy, ⁴Laboratori Nazionali del Gran Sasso (INFN), Assergi (AQ), Italy, ⁵Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi dell'Aquila, L'Aquila (AQ), Italy, ⁶Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia, Pavia (PV), Italy, ⁷INFN Pavia, Pavia (PV), Italy, ⁸Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Rome, Italy, ⁹INFN, Sezione di Roma1, Rome, Italy, ¹⁰Dipartimento di Scienze, Università degli Studi Roma Tre, Rome, Italy, ¹¹INFN, Sezione di Roma3, Rome, Italy

E-mail: anna.bianchi@lnl.infn.it

Il contributo dei Laboratori Nazionali di Legnaro dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN-LNL) al progetto DISCOVER22 è stato finalizzato alla caratterizzazione di campi di radiazione ambientali a bassissima dose con tecniche di microdosimetria, fondamentali quando la natura stocastica dei processi di deposizione di energia rende insufficiente la sola dose assorbita come descrittore fisico. L'obiettivo era quello di utilizzare un rivelatore di tipo TEPC (Tissue-Equivalent Proportional Counter) di grande volume per un monitoraggio quasi continuo della qualità della radiazione del fondo ambientale nel laboratorio esterno e in galleria presso i Laboratori Nazionali del Gran Sasso dell'INFN (INFN-LNGS).

L'attività si è concentrata sul potenziamento di un TEPC sferico da 5 cm di diametro sviluppato ai LNL, che è stato completamente adattato per operare in modo autonomo, migliorandone stabilità, portabilità e schermatura elettromagnetica. Parallelamente è stato sviluppato un sistema di acquisizione con controllo remoto, capace di effettuare misure continuative su lunghi periodi. Dopo l'installazione al laboratorio esterno dei LNGS, le prime misure sono state compromesse da un elevato rumore elettromagnetico. Un'analisi diagnostica ha identificato come principale sorgente di disturbo un'interferenza irradiata quindi non condotta tramite cavi; interventi mirati di schermatura su rivelatore e cablaggi hanno consentito una significativa riduzione del rumore, rendendo possibile l'acquisizione di spettri microdosimetrici fisicamente significativi.

I risultati mostrano la capacità del sistema di operare in condizioni di bassissimo rateo di dose, fornendo spettri stabili e riproducibili, in accordo qualitativo con dati di letteratura. Il progetto ha portato avanzamenti tecnologici e metodologici importanti, fornendo un sistema affidabile per studi futuri di microdosimetria ambientale supportando lo sviluppo delle applicazioni in radioprotezione e radiobiologia a basse dosi.

EFFETTI BIOLOGICI DEI NEUTRONI SECONDARI A BASSE DOSI PER L'ESPLORAZIONE SPAZIALE: IL PROGETTO ASI N-SPACE

G. Gonon¹, R. Semerano¹, L. Lonati¹, A. Mentana¹, C. Riani¹, I. Guardamagna¹, A. Previtali²,
M. Maggi², C. Scotti², F. Bonforte³, S. Savazzi³, A. Mereghetti³, A. Facoetti³, M. Pullia³, L.
Narici⁴, L. Di Fino⁵, L. Bocchini⁶, E. Regalbuto⁷, S. de Sanctis⁷, V. Franchini⁷, M. Vadrucchi⁵,
A. Bigazzi⁵, G. Baiocco¹

¹ Dipartimento di Fisica "A. Volta", Università di Pavia, Pavia, Italia, ² Dipartimento di
Medicina Molecolare, Università di Pavia, Pavia, Italia, ³ CNAO Centro Nazionale di
Adroterapia Oncologica, Pavia, Italia, ⁴ Dipartimento di Fisica, Università di Roma Tor
Vergata, Roma, Italia, ⁵ Agenzia Spaziale Italiana – ASI, Roma, Italia, ⁶ Thales Alenia Space
Italia S.p.a., Torino, Italia, ⁷ Istituto di Scienze Biomediche della Difesa, Roma, Italia

E-mail: giorgio.baiocco@unipv.it

I neutroni non sono presenti nella radiazione spaziale primaria, ma sono prodotti quando raggi cosmici e particelle solari interagiscono con materiali come le pareti dei veicoli o di un habitat spaziale, o con atmosfera e suolo planetari. Gli astronauti sono quindi esposti anche a una componente neutronica di radiazione. Sebbene la dose fisica di questa componente sia limitata, i neutroni possono avere elevata efficacia biologica nell'indurre danno. È quindi fondamentale studiarne gli effetti a basse dosi e ratei di dose su un ampio intervallo di energie.

Il progetto n-SPACE, finanziato dall'Agenzia Spaziale Italiana, studia in vitro l'impatto biologico dei neutroni secondari presso il CNAO di Pavia. Un campo di radiazione dominato da neutroni è generato usando protoni (~230 MeV) su un bersaglio di alluminio, rappresentativo del materiale in un veicolo spaziale, e caratterizzato tramite simulazioni Monte Carlo. Cellule umane di diversa origine, come modello di tessuti a rischio, sono irraggiate con dosi fino a ~20 cGy di neutroni (per una dose totale di radiazione secondaria pari a ~30 cGy). Le misure includono proliferazione, sopravvivenza clonogenica, comunicazione cellulare mediata da citochine e danno al DNA mediante microscopia a fluorescenza e citometria a flusso.

I dati raccolti saranno utilizzati per migliorare e validare modelli di efficacia biologica relativa, da applicare a spettri neutronici simulati in scenari di missione realistici, come l'esplorazione lunare. Il progetto n-SPACE, iniziato nel dicembre 2024 e della durata di tre anni, mira in prospettiva a ridurre le incertezze nella stima del rischio per missioni spaziali di lunga durata.



∞ **ORAL PRESENTATIONS** ∞

TOPIC 2

**RADIAZIONI E SISTEMI BIOLOGICI:
MECCANISMI ED EFFETTI**

DESIGN AND OPTIMIZATION CRITERIA OF RF-EMF EXPOSURE SETUPS FOR IN VITRO BIOELECTROMAGNETIC STUDIES

S. Romeo¹, O. Zeni¹, A. Sannino¹, M. Allocca¹, M.R. Scarfi¹

¹CNR – Istituto per il Rilevamento Elettromagnetico dell'Ambiente (IREA),
via Diocleziano 328, 80124, Napoli.

E-mail: romeo.s@irea.cnr.it

Over the past thirty years, several documents have been published that provided technical guidance on how to conduct technically sound and scientifically relevant experiments addressing biological and health effects of Radiofrequency Electromagnetic Fields (RF-EMF) associated with wireless technologies. With specific reference to in vitro studies, it is imperative to carry out strictly controlled biological investigations in such a way to foster the collection of strong and reliable experimental results that can be useful for the purposes of health risk assessment. In spite of that, a large part of scientific literature still fails to comply with the minimal biological and/or electromagnetic requirements that ensure good quality of the experiments, thus leading to inconsistent and inconclusive results. A primary need is the realization of high-quality exposure setups to have strictly controlled exposure conditions in terms of dosimetry and temperature [1]-[4].

The methodologies for RF-EMF exposures and biological assessment must be adapted and optimized to comply as much as possible with the specific biological model and protocol and the selected exposure conditions. The design and realization of exposure setups is a considerable engineering and scientific challenge requiring profound knowledge of numerical simulation methods, near-field measurement techniques, open and closed transmission systems, dosimetry, material science, and more. A strict collaboration between biologists and engineers is crucial to reaching the best compromise between biological and technical requirements.

Specific aspects (dosimetry approaches, control of experimental conditions, assessment and reporting of results, uncertainty) related to the design and optimization of RF exposure systems in vitro, with a particular focus on exposure to frequency and signals of the new generations (5G, FR1 and FR2 bands) of telecommunication technologies, will be presented and discussed during the congress.

References

- [1] Kuster, N., Schönborn, F. (2000). *Recommended minimal requirements and development guidelines for exposure setups of bio-experiments addressing the health risk concern of wireless communications*. *Bioelectromagnetics*, 21 (7), 508-514.
- [2] WHO. (1998). *The International EMF Project. WHO's agenda for EMF research*.
- [3] Zeni and Scarfi 2012, *Experimental Requirements for in vitro Studies Aimed to Evaluate the Biological Effects of Radiofrequency Radiation*, INTECH.
- [4] Paffi, A., Apollonio, F., Lovisolo, G. A., Marino, C., Pinto, R., Repacholi, M., Liberti, M. (2010). *Considerations for developing an RF exposure system: a review for vitro biological experiments*. *IEEE Transaction on Microwave Theory and Techniques*, 58 (10): 2702-2714.

BIOLOGY-GUIDED PERSONALIZATION OF RADIATION THERAPY IN BREAST CANCER: PROGRESS AND FUTURE PERSPECTIVES

F.P. Cammarata¹, M. Calvaruso¹, G. Pucci¹, G.I. Forte¹, Giorgio Russo¹, S. Arcangeli^{2,3}, R.R. Colciago², D. Panizza⁴, G. Alberti⁵, G. Vergilio⁵, R. Barone⁵, D. Picone⁵, D. Amico⁵, F. Rappa⁵, A. Marino Gammazza⁶ and L. Minafra¹

¹Institute of Bioimaging and Complex Biological Systems-National Research Council (IBSBC-CNR), 90015 Cefalù-Palermo, Italy; ²Medicine and Surgery Department, University of Milan Bicocca, 20900 Milano, Italy; ³Radiation Oncology, Fondazione IRCCS San Gerardo Dei Tintori, 20900 Monza, Italy. ⁴Medical Physics, Fondazione IRCCS San Gerardo Dei Tintori, 20900 Monza, Italy. ⁵Department of Biomedicine, Neuroscience and Advanced Diagnostic (BIND), University of Palermo, Palermo, Italy. ⁶Department of Biological, Chemical and Pharmaceutical Sciences and Technologies (STEBICEF), University of Palermo, Palermo, Italy.

E-mail: luigi.minafra@cnr.it

Radiobiology clinical research is increasingly focused on evaluating novel hypofractionated or combined radiotherapy (RT) protocols to improve treatment effectiveness. However, today the total dose delivered is still the same for patients with tumors arising in the same organ, despite the marked biological heterogeneity among tumor subtypes which influences RT outcome. This is also true for breast cancer (BC), which is distinguishable in at least 4 subgroups, based on their receptor status and molecular profile, with different clinical outcome. Among BC, Triple Negative Breast Cancer (TNBC) represents a subtype particularly aggressive and radioresistant. This work aimed to deepen and validate a biology-driven strategy to personalize RT doses for different tumor subtypes through the application of the local disease-free survival rate (LSR) model developed by the IBSBC-CNR group for BC [1]. In vitro radiobiological characterization was performed by using TNBC cell lines (MDA-MB-231, SUM-159, BT-549) to determine the α/β ratio and other intrinsic radiosensitivity parameters unique to each cell type and required for the model. An in vivo study with the use of TNBC xenografts in the Balb/c nude mice was conducted to validate the in vitro findings and to compare LSR-guided RT protocols with standard hypofractionated treatments. Molecular and histological analyses were carried out to identify predictive biomarkers of radiobiological response in vitro and in vivo, including specific factors from the Hsp protein family. Finally, a clinically oriented approach was adopted to explore the translational potential of the model through treatment planning system (TPS) simulations on previously treated BC patients, assessing the therapeutic window under established organ-at-risk dose constraints. Our findings suggest the importance of biological-guided strategies for the personalization of the dose to be delivered and to overcome the radioresistance phenomena of some tumor types.

1. Savoca G, Calvaruso M et al, *J Pers Med*. 2020, 10(4):177.

This study was funded by Unione europea—Next Generation EU, Missione 4 Componente 1, CUP B53D23020620006 - Ministero Italiano dell'Università e della Ricerca, PRIN 2022, Grant no. 2022PW8R47.

MOLECULAR MODIFICATIONS SUSTAINING RADIATION-INDUCED ANTI-ARRHYTHMIC REPROGRAMMING AFTER STAR TREATMENTS

V. Bravatà^{1,2}, F.P. Cammarata^{1,2}, G. Pucci^{1,2}, R. Catalano², L. Raffaele², M. Calvaruso^{1,2}, L. Bertero³, V. Dusi^{4,5}, G.M. De Ferrari^{4,5}, G. Russo^{1,2} and GI Forte^{1,2}.

¹Institute of Bioimaging and Complex Biological Systems, National Research Council, 90015, Cefalù, Italy; ²National Institute for Nuclear Physics, Laboratori Nazionali del Sud, 95123, Catania, Italy; ³Pathology Unit, Department of Medical Sciences, University of Turin, 10126 Turin, Italy; ⁴Division of Cardiology Cardiovascular and Thoracic Department, Città della Salute e della Scienza, 10126 Turin, Italy. Division of Cardiology; ⁵Department of Medical Sciences, University of Turin, 10126 Turin, Italy.

E-mail: valentina.bravata@cnr.it

Stereotactic arrhythmia radioablation (STAR), the non-invasive treatment for preventing ventricular arrhythmia (VT), administers a 25Gy high dose of radiation, inducing fibrosis to interfere with the heart's electrical signals [1]. Clinical and preclinical studies found that 25Gy is effective for reducing VT, but it may cause late side effects, prompting research into using a lower dose of ionizing radiation (IR) [2]. Cardiac conduction reprogramming shows a strong electrical phenotype, influenced by Notch signaling [3]. The study investigated early molecular changes that regulate electrical modifications before fibrosis, using 25Gy and 15Gy to explore the possible efficacy of a lower dose in STAR VT-treatment.

For in-vitro studies, primary Human Cardiac Myocytes (HCM) cells, treated with 15 and 25Gy, were used. Otherwise, 12 CD-1 mice were divided into: i) untreated; ii) treated with 15Gy; iii) treated with 25Gy and iv) treated with 25Gy and sacrificed in a late time window of 4-weeks post radiation-treatment; were used for in vivo analyses. The Notch signalling pathway was assayed in all samples using RT2 Profiler PCR-Arrays (Qiagen,USA).

Notch signalling increased in all irradiated samples. In 15Gy irradiated HCM cells and mouse hearts, Notch signalling showed strong activation, with more significant changes than in 25Gy irradiated samples. Additionally, the group of 25Gy irradiated mice, sacrificed in the late time window post IR, showed reduced expression of Notch pathway genes, indicating a shutdown of Notch-related signals four weeks post-treatment. All samples also showed increased levels of the CDKN1A marker, which can halt cell cycles, prevent cell death or induce senescence, potentially impacting late cardiac health after STAR. Overall, our data support the hypothesis of the possible efficacy of the lower dose of 15Gy in STAR treatment in the management of VT disease, in inducing cardiac reprogramming, also highlighting all the molecular actors involved.

Keywords: STAR, NOTCH, CDKN1A

References:

1. Kim JS et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021,23(1):35.
2. Galletta E. *In Vivo* 2023,37(3):963-971.
3. Zhang DM et al. *Nat Commun* 2021,12(1):5558.

This study was funded by Unione europea—Next Generation EU, Missione 4 Componente 1, CUP B53D23020400006 - Ministero Italiano dell'Università e della Ricerca, PRIN 2022, Grant no. 2022L7H8B4.

PRECLINICAL IMPLEMENTATION OF MATRADIOMICS: A CASE STUDY IN ZEBRAFISH MODEL

G. Pucci^{1,2}, N. Lauciello^{1,3}, A. Faggian^{4,5}, V. Bravatà^{1,2}, M. Calvaruso^{1,2}, C. Alberghina^{1,2}, A. Bisio⁵, MC. Mione⁵, GI. Forte^{1,2}, G. Russo^{1,2}, A. Stefano^{1,2}

¹ Institute of Bioimaging and Complex Biological Systems-National Research Council (IBSBC-CNR), 90015 Cefalù, Italy; ² Laboratori Nazionali del Sud (LNS), INFN, Catania, Italy; ³ Department of Earth and Marine Sciences, University of Palermo, Via Archirafi 22, 90123 Palermo, Italy; ⁴ Department of Physics, University of Trento, 38123 Trento, Italy; ⁵ Department of Cellular, Computational and Integrative Biology (CIBIO), University of Trento, 38123 Trento, Italy.

E-mail: gaiapucci@cnr.it

Radiomics has become a valuable tool in medical imaging, enabling the extraction of quantitative features that support clinical decision-making, especially in oncology. The typical radiomics workflow includes key steps: target identification and segmentation, feature extraction and selection, and predictive model development using machine learning. To simplify this process and integrate the entire workflow into a single platform, our group generated the matRadiomics tool, and we tried to extend this tool to preclinical settings [1], firstly through a case study focused on early malformation differentiation in a zebrafish model subjected to irradiation. Current toxicological scoring systems [2, 3, 4] are based on a qualitative, operator-dependent assessment of malformations in treated larvae at 120 hours post fertilization (hpf) or subsequent time points, when the larvae are more motile and it is more complicated to acquire images for subsequent analyses. So, in this first study, we assessed the platform's ability to discriminate early, at 72 hpf, between different levels of biological malformations following radiotherapy (RT) treatment. Six masks (whole larva, eye, heart, yolk, head, and length) were generated, optimized and analyzed, and the best performance for early malformation prediction was exhibited by the whole-larva mask. So, this case study demonstrated the platform's ability to discriminate biological outcomes early, a critical step in preclinical research, underscoring the plugin's versatility and effectiveness, and emphasizing its applicability across biomedical research fields [5]. Currently, the ongoing analysis is focused on features extraction, as quantitative predictors of FLASH-RT effects on healthy tissues, from CONV vs FLASH images of irradiated embryos at 72 and 120 hpf. The data obtained will then be compared to that described in our previous work [3], where the same images at 120 hpf were used to perform the standard manual analysis [2, 3, 4].

1. Pucci, G. et al. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 9053.
2. Pucci, G. et al. *Antioxidants* 2024, 13, 1281.
3. Faggian, A. and Pucci, G et al. *Cancers* 2025, 17, 2564.
4. Szabó, ER. et al. *PLoS One*. 2018 Nov 8;13(11):e0206879.
5. Bini, F. et al. *J Imaging*. 2024 Nov 14;10(11):290.

Funding: 1) GIOCONDA (Understanding the radiobiological effects of BNCT and FLASH therapy) project, from an Anthem (AdvaNced Technologies for Human-centrEd Medicine) project's BAC—PNC0000003 (CUP B53C22006590001).

BASSA VS ALTA DOSE: DUE STRADE VERSO LO STESSO TUMORE

E. Fratini¹, I. De Stefano¹, S. Leonardi¹, E. Pasquali¹, A. Casciati¹, B. Tanno¹, F. Antonelli¹, A. Cemmi², I. Di Sarcina², M. Mancuso¹, S. Pazzaglia¹

¹Divisione di Biotecnologie, ENEA – Agenzia Nazionale Italiana per le Nuove Tecnologie, l'Energia e lo Sviluppo Economico Sostenibile, Roma, Italia, ²Divisione Impianti e Applicazioni delle Radiazioni, Dipartimento Nucleare, ENEA, Rome, Italy,

E-mail: emiliano.fratini@enea.it

Il medulloblastoma (MB), il più comune tumore cerebrale maligno pediatrico, origina frequentemente dalla trasformazione dei progenitori dei granuli cerebellari (GCPs) guidata dalla via Sonic Hedgehog (SHH). Utilizzando topi *Ptch1^{+/-}*, modello del MB SHH-dipendente, abbiamo studiato l'impatto delle radiazioni ionizzanti neonatali sulla suscettibilità tumorale e sulle traiettorie molecolari della tumorigenesi.

In un'ampia coorte (n=505), dosi basse (0,1 Gy) e alte (2 Gy) di radiazioni gamma hanno aumentato l'incidenza di MB in modo dose-dipendente. L'alta dose ha aumentato l'incidenza tumorale e ridotto la latenza; la bassa dose ha elevato il rischio senza modificarne l'insorgenza.

Analisi multi-omiche (metiloma, proteoma e trascrittoma) a tempi precoci e nei tumori hanno rivelato una programmazione molecolare dose-dipendente. L'alta dose ha indotto rimodellamento epigenetico esteso e attivazione persistente di programmi legati a cromatina, trascrizione, stress replicativo e riparo del DNA, coerenti con danno genotossico diffuso. La bassa dose ha mostrato alterazioni selettive in vie di segnalazione, differenziamento e immunità innata, suggerendo un effetto sul microambiente più che un danno diretto al DNA.

Nel tempo emergono convergenze su replicazione del DNA e ciclo cellulare, indicanti pressione proliferativa. Tuttavia, i programmi biologici restano dose-specifici: firme immunitarie e dello sviluppo a basse dosi; instabilità genomica e deregolazione del ciclo ad alte dosi. Queste impronte molecolari persistono nei MB indotti da radiazioni, distinti dai tumori spontanei.

Nel complesso, i risultati dimostrano che la dose di radiazione non solo modula il rischio di MB, ma imprime traiettorie oncogeniche distinte nel cervelletto in sviluppo. Questi dati supportano un modello biologico dose-dipendente della tumorigenesi indotta da radiazioni e sottolineano la necessità di approcci dose-consapevoli nella valutazione del rischio radiologico e nella radioterapia pediatrica, evidenziando potenziali vulnerabilità terapeutiche legate allo stress replicativo e alla modulazione immunitaria.

Questo lavoro è stato supportato dal progetto DISCOVER, finanziato dal programma Euratom PIANOFORTE (GA n. 101061037).

PRELIMINARY VALIDATION OF A MONTE CARLO TEMPORAL MICRODOSIMETRIC KINETIC MODEL FOR TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY

L. Bianchi^{1,2}, A. Attili¹, Iole Venditti², Valentina Dini^{3,4}, Chiara Battocchio², Maria Lucia Calcagni^{5,7}, Teresa Scotognella^{5,7}, Sveva Grande^{3,4}, Marco Ranaldi^{2,3,4}, Ludovica Binelli^{1,2,3}, Alessandra Palma^{3,4}, Antonella Rosi^{3,4}, Barbara de Berardis^{3,4}, Maria Grazia Ammendolia^{3,4}, Luca Tortora², Giovanna Iucci² and A. Fabbri¹

¹INFN Sezione Roma Tre, Via della Vasca Navale, 84, 00146, Rome, Italy, ²Science Department, Roma Tre University, Viale G. Marconi, 446, 00146, Rome, Italy, ³National Center for Innovative Technologies in Public Health, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, 00161 Rome, Italy, ⁴INFN Sezione Roma 1, Piazzale Aldo Moro, 2, 00185, Rome, Italy, ⁵Nuclear Medicine Unit, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Largo Agostino Gemelli, 8, 00136, Rome, Italy, ⁶Department of Mathematics and Physics, Rome Tre University, Via della Vasca Navale, 84, 000146, Rome, Italy,

E-mail: lucrezia.bianchi@roma3.infn.it

Radionuclide-based therapies are gaining clinical relevance, but predicting their biological effects from absorbed dose still remains an open problem.

The protracted irradiation of radionuclide decay challenges standard cell survival models. The Monte Carlo temporal-Microdosimetric Kinetic Model (MCt-MKM) [1] explicitly accounts for the temporal structure of dose delivery and cellular repair kinetics. In this study, the MCt-MKM is applied to targeted radionuclide therapy and validated against experimental in vitro clonogenic data.

The Geant4-DNA [2-6] Monte Carlo toolkit was used to simulate radionuclide decays and the resulting electron track structures in water. Subcellular localization data and cumulative activity in MDA-MB-231.hNIS-GFP breast cancer cells [2] were used as inputs for the MCt-MKM. Surviving fractions and absorbed doses to the nucleus were calculated and compared with experimental data.

The model predictions were consistent with the experimental surviving fractions across the studied radionuclides. However, intracellular distribution emerged as a major factor influencing the biological response. Since intracellular localization depends on the amount and type of radiopharmaceutical, more dedicated measurements are necessary to refine the model.

These findings suggest that combining the MCt-MKM framework with precise subcellular dosimetry helps to better understand the complex dose-response relationship in targeted radionuclide therapies.

References:

1. Manganaro L. et al., *Med. Phys.* 2017, 44: 1577-1589.
2. Incerti S. et al., *Int. J. Model. Simul. Sci. Comput.*, 2010a, 1 157-78.
3. Incerti S et al., *Med. Phys.*, 2010b, 37 4692-708.
4. Incerti S et al., *Med. Phys.*, 2018, 45 e722-39.
5. M. A. Bernal et al., *Phys. Med.*, 2015, 31 861-874.
6. H. N. Tran et al., *Med. Phys.*, 2024, 51 5873-5889.
7. Costa IM. et al. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys.* 2024 Nov 15;120(4):1124-1134.

MICROAMBIENTE CEREBELLARE E CELLULE GLIALI: ATTORI CHIAVE NEL MEDULLOBLASTOMA RADIOINDOTTO

*F. Antonelli¹, B. Tanno¹, A. Casciati¹, C. Patrono¹, I. De Stefano¹, E. Pasquali¹,
S. Leonardi¹, E. Ciucci¹, M. Cipolla², E. Fratini¹, S. Pazzaglia¹*

¹Divisione Biotecnologie, ENEA - Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile, Roma, Italia; ²Università degli Studi della Tuscia, Viterbo, Italia.

E-mail: francesca.antonelli@enea.it

Il medulloblastoma (MB) è il tumore cerebrale maligno più frequente in età pediatrica e l'esposizione a radiazioni ionizzanti rappresenta un noto fattore di rischio. Il modello murino Ptch1+/-, caratterizzato da attivazione costitutiva della via Hedgehog, mostra elevata suscettibilità allo sviluppo di MB radioindotto quando l'irraggiamento avviene in età neonatale. In questo contesto, il MB Hedgehog-dipendente origina dai precursori delle cellule dei granuli cerebellari (GCPs), ma il contributo del microambiente cerebellare e delle cellule gliali nella tumorigenesi radioindotta rimane poco definito.

Obiettivo dello studio è chiarire come microglia e astrociti modulino la risposta dei GCPs all'irraggiamento. A tal fine, utilizzando il modello Ptch1+/-, abbiamo valutato l'effetto di basse (0,1 Gy) e moderate (2 Gy) dosi di radiazioni gamma somministrate a topi neonati, sul compartimento gliale e sulle sue interazioni con i GCPs.

L'analisi è stata condotta attraverso modelli a complessità decrescente: in vivo, per caratterizzare la risposta della microglia cerebellare nel cervelletto dei topi Ptch1+/-; ex vivo, mediante colture organotipiche derivate dal cervelletto di topi Ptch1+/-, in grado di preservare l'architettura tissutale e le interazioni cellulari, co-coltivate con GCPs; in vitro, tramite co-culture selettive di GCPs con microglia o astrociti, per discriminare il contributo delle diverse popolazioni gliali.

I risultati dimostrano che l'irraggiamento del microambiente gliale rimodella profondamente la risposta dei GCPs, promuovendo proliferazione e progressione tumorale, con effetti distinti delle diverse sottopopolazioni gliali.

Nel complesso, questi dati identificano il compartimento gliale come regolatore attivo del MB radioindotto e suggeriscono nuove strategie terapeutiche mirate alle interazioni tumore-microambiente.

Questo lavoro è finanziato dal progetto DISCOVER, programma Euratom 2022-2027 (PIANOFORTE), grant agreement n. 101061037.

IMPACT OF LOW RADIATION ENVIRONMENT ON INNATE IMMUNE RESPONSE: THE ACTIVATION OF CELLULAR PATHWAYS

*D.Di Chio¹, V.Dini¹, V.Tirelli², S.Cecchetti², F.Grasso³, P. Anello⁴, F.Berardinelli⁵,
F.Barbato⁵, J.Marinaccio⁵, V.Conte⁶, P.Morciano⁷, G.Baiocco⁸, A.Sgura⁵*

¹ Centro Nazionale Intelligenza Artificiale e Tecnologie Innovative per la Salute, ISS e INFN, Roma1, ² Servizio Tecnico Scientifico Grandi Strumentazioni e Core Facilities, ISS e INFN, Sezione di Roma1, ³ Dipartimento Malattie Infettive, ISS e INFN, Sezione di Roma1, ⁴ Centro Nazionale Protezione dalle Radiazioni e Fisica computazionale, ⁵ Dipartimento di Scienze, Università degli Studi Roma Tre e INFN, Sezione di Roma3, ⁶ INFN-LNL, Padova, ⁷ Dipartimento di Medicina clinica, Università degli Studi dell'Aquila e INFN-LNGS, ⁸ Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia e INFN, sezione di Pavia, Italia

E-mail: daniele.dichio@iss.it

In recent years, radiobiological studies at radiation doses below 100 mSv and dose rates under 0.1 mSv/min have uncovered complex responses that challenge the traditional linear no-threshold (LNT) model. Deep Underground Labs (DULs), such as the Laboratori Nazionali del Gran Sasso, greatly reduce natural radiation via shielding from cosmic rays and neutrons, enabling precise low-dose experiments. Research at LNGS focuses on the cellular pathways involved in the innate immune response. The ability to differentiate (CD expression) and perform immune functions (NETosis) of the HL60 cells, cultured under reduced radiation conditions for periods between 15 and 30 days, was assessed.

Results show that HL60 cells don't exhibit a different differentiation rate in terms of CD expression, while a different biological response in terms of induction of NETs is shown.

These observations suggest that variations in environmental radiation background could significantly modulate immune responses to external challenges with potential implications for biomedical research and therapeutic strategies.

EFFECTS OF LOW-DOSE ENVIRONMENTAL RADIATION ON THE IMMUNE RESPONSE: FOCUS ON THE CGAS-STING PATHWAY

F. Iris¹, F. Barbato¹, J. Marinaccio¹, D. Di Chio^{1,2}, V. Dini², V. Conte³, P. Morciano⁴, G. Baiocco⁵, F. Berardinelli¹, A. Sgura¹

¹Università Roma Tre, Viale Guglielmo Marconi, 446, 00146 Roma, ²Centro Nazionale di Tecnologie Innovative in Sanità Pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, 00161 Roma, ³INFN—Laboratori Nazionali di Legnaro, Viale dell'Università, 2, 34020, Legnaro, ⁴Dipartimento di Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi dell'Aquila, Piazzale Salvatore Tommasi, 1, 67010, L'Aquila ⁵Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia, Via Agostino Bassi, 6, 27100, Pavia

E-mail: federica.iris@uniroma3.it

Ionizing radiation (IR)-induced DNA damage promotes micronuclei (MNi) formation and activates cGAS, a cytosolic double-stranded DNA sensor that synthesizes cGAMP, leading to STING activation and the production of type I interferons and pro-inflammatory cytokines (1). To investigate how IR modulates cGAS recruitment and activation, immortalized human keratinocytes (HaCaT) were cultured under Natural Background Radiation (NBR) or Below-Background Radiation (BBR) at the Gran Sasso National Laboratories and then exposed to X-rays. Cells adapted to BBR for 60 days showed a delayed peak of cGAS-positive micronuclei (cGAS⁺ MNi) at 120 h, compared with 48 h in NBR, without changes in total cGAS protein levels. Moreover, IFN- α , IFN- β , and ISG15 was evaluated to verify if this delayed localization agreed with a different expression of immune system.

Consistently, BBR-adapted cells exhibited delayed immune activation. We previously showed that cGAS is recruited to MNi from the nucleus later under BBR conditions, and that cGAS⁺ MNi display defective lamina, highlighting a structural role of MNi in cGAS binding. Given that the autophagy receptor p62 inhibits micronuclear membrane repair and regulates cGAS activity we investigated the interplay between p62 and cGAS (2).

Preliminary data in NBR conditions indicate that p62 localizes to MNi earlier than cGAS, suggesting that micronuclear rupture is an initial step enabling cGAS recruitment. Since p62 is sensitive to oxidative stress, antioxidant treatment (NAC) reduced both p62 and cGAS localization to MNi, supporting a ROS-dependent mechanism. We therefore propose that, under BBR conditions, delayed cGAS recruitment may result from altered p62 dynamics at MNi, likely reflecting differences in oxidative stress metabolism and suggesting a potential adaptive response to radiation.

1. Mackenzie KJ et al. *Nature*. 2017, 548(7668):461-465.
2. Di Bona M et al. *Science*. 2024, 385(6712).

OVERCOMING BREAST CANCER RADIORESISTANCE BY 6-THIO-DG-MEDIATED RADIOSENSITIZATION AND RADIO-IMMUNO ACTIVATION

G. Acocella¹, S. Siteni², S. Ciolfi¹, A. Sacchi¹, J. Shay², A. Antoccia¹, F. Berardinelli¹

¹Department of Science, University "Roma Tre", Rome, Italy, ²UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX USA;

E-mail: giulia.acocella@uniroma3.it

Improving tumor radiosensitivity remains a major challenge in breast cancer, particularly in settings of intrinsic or acquired radioresistance. In this context, the identification of effective radiosensitizing strategies is of clear translational interest. Here, we investigated the nucleoside analogue 6-thio-2'-deoxyguanosine (6-thio-dG), a telomerase-dependent compound currently under clinical trial (1) in combination with immune checkpoint inhibitor (anti-PDL1), either alone or in combination with ionizing radiation (IR) in breast cancer models.

After defining optimal pre-treatment conditions in MCF7 breast cancer cells, we evaluated the combined treatment. Pre-treatment with 6-thio-dG for 72 hours enhanced the response to X-rays, reducing clonogenic survival and strengthening the overall anti-proliferative effect of irradiation. Importantly, this effect was also confirmed *in vivo*, where pre-treatment with 6-thio-dG sensitized Eo771-derived radioresistant tumors xenografted in C57BL/6 mice, leading to complete tumor regression.

In addition, upon rechallenge, reinjected tumors failed to regrow following a second irradiation, suggesting the establishment of a durable anti-tumor response potentially mediated by immune mechanisms.

In line with this observation, our preliminary data indicate that, in MCF7 cells, combined treatment markedly increases cGAS (a cytosolic DNA sensor) and ISG15 (a type I IFN stimulated gene) protein levels, suggesting a stronger activation of the cGAS-STING pathway than observed in single treatments.

Ongoing studies are therefore aimed at determining whether treated tumor cells can activate dendritic cells in co-culture systems and promote immunogenic surveillance, ultimately supporting the development of innovative radio-immunomodulatory strategies for future applications in breast cancer radiotherapy.

1. (www.clinicaltrials.gov)(THIO Sequenced With Cemiplimab in Advanced NSCLC)

**EFFETTI SUL METABOLISMO DI CELLULE DI GLIOBLASTOMA TRATTATE
CON NANOBACCHETTE D'ORO FUNZIONALIZZATE E RADIAZIONI**

*A.Ferrarini^{a,b}, M.Ranaldi^{a,b,c}, N.Langiano^{a,b}, S.Grande^{b,c},
M.G.Ammendolia^{b,c}, B.De Berardis^{b,c}, V.Dini^{b,c},
L.Binelli^{a,d}, A.Fabbri^d, I.Venditti^{a,d}, A.Palma^{b,c}*

*^a Department of Sciences, Roma Tre University, Rome, 00146, Italy, ^b Istituto Superiore di
Sanità, Rome, 00161, Italy, ^c INFN Sezione Roma1, Rome, Italy,
^d INFN Sezione Roma3, Rome, Italy*

E-mail: ale.ferrarini@stud.uniroma3.it

Il glioblastoma, un tumore cerebrale altamente aggressivo e caratterizzato da marcata resistenza alle terapie convenzionali, rende necessario lo sviluppo di strategie terapeutiche innovative. In questo campo le nanobacchette d'oro (AuNRs) si stanno rivelando strumenti avanzati nel panorama dei nanomateriali teranostici, grazie alle loro peculiari proprietà ottiche e fisico-chimiche che le rendono particolarmente adatte ad applicazioni biomediche, tra cui il drug delivery e l'imaging [1]. In tale contesto, il presente studio si propone di valutare gli effetti del trattamento combinato di AuNRs funzionalizzate e radiazioni ionizzanti sul metabolismo cellulare della linea di glioblastoma umano T98G, con particolare attenzione al metabolismo lipidico e allo stato redox intracellulare.

Le AuNRs sono state inizialmente funzionalizzate con L-cisteina al fine di valutarne la citotossicità mediante saggi di vitalità cellulare, e successivamente con un fluoroforo, fluoresceina isotiocianato (FITC), per consentire la localizzazione delle AuNRs e verificare la loro internalizzazione nelle cellule attraverso analisi di microscopia confocale. Questa tecnica, insieme alla microscopia elettronica a trasmissione (TEM), ha permesso di confermare l'avvenuto uptake cellulare delle AuNRs funzionalizzate dopo 6 ore di incubazione.

Gli effetti biologici dei trattamenti sono stati investigati mediante spettroscopia di Risonanza Magnetica Nucleare (¹H NMR) su cellule T98G integre trattate con AuNRs (10 µg/mL), radiazioni ionizzanti (20 Gy, sorgente ¹³⁷Cs) e la combinazione dei due trattamenti. In particolare, sono state osservate variazioni nei livelli di glutathione ridotto (GSH), biomarcatore chiave dello stato ossidativo della cellula. La deplezione di GSH risulta più marcata nel trattamento con AuNRs e radiazioni rispetto ai singoli trattamenti.

Questo risultato suggerisce un possibile effetto combinato associato a un'aumentata produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) [2].

[1] Jahangiri-Manesh A. et al. *Pharmaceutics* 2022, 14, 664.

[2] Desideri E. et al. *Autophagy* 2012, 8, 1769–1781.

2D AND 3D EPIDERMAL MODELING TO EVALUATE THE RADIOBIOLOGICAL EFFECT OF BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY ON HEALTHY SKIN

S. Ricci^{1,2,3}, S. Bortolussi^{3,4}, R. L. Ramos^{3,4}, I. Postuma³, D. Dondi^{5,3}, C. Ferrari^{7,3}, L. Cansolino^{7,3}, M. Sicurella⁸, L. M. Neri^{9,10}, F. Riva^{2,3}

¹ Dept of Internal Medicine and Medical Therapy, University of Pavia, Pavia Italy, ² Dept of Experimental Medicine, Histology and Embryology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy; ³ National Institute of Nuclear Physics (INFN), Unit of Pavia, Pavia, Italy, ⁴ Dept of Physics, University of Pavia, Pavia, Italy, ⁵ Dept of Chemistry, University of Pavia, Pavia, Italy, ⁶ Dept of Molecular Medicine, Human Physiology Unit, University of Pavia, Pavia, Italy, ⁷ Dept of Clinical Surgical Sciences, Integrated Unit of Exp Surgery, Advanced Microsurgery and Regenerative Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy, ⁸ Dept of Environmental Sciences and Prevention, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ⁹ Dept of Translational Medicine, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ¹⁰ LTTA-Electron Microscopy Center, University of Ferrara, Ferrara, Italy.

E-mail: stefania.ricci01@universitadipavia.it

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is a binary radiotherapy designed for tumors resistant to conventional treatments. It uses ¹⁰B-labeled compounds, such as boronophenylalanine (BPA), followed by thermal neutron irradiation, which induces localized DNA damage and selective cell death. Since the beam must cross the skin to reach deeper targets, the healthy epidermis represents a critical dose-limiting tissue.

This study analyses the radiobiological effects of BNCT and photons using a multi-level approach with 2D and 3D epidermal models.

In 2D-cultured keratinocytes (HaCaT cells), photon irradiation (0.5–2 Gy) induced a dose-dependent decrease in clonogenic survival and significant alterations in junctional proteins and differentiation markers, such as claudin-1 (CLDN-1), pan cytokeratins (Pan-CK), and zonula occludens (ZO-1). DNA damage was confirmed by a proportional increase in γ H2AX and 53BP1 foci.

In 3D SkinEthic™ model, photon irradiation (6–108 Gy) led to a reduced cell proliferation (by BrdU incorporation) and altered differentiation (keratin K10).

Transmission Electron Microscopy (TEM) analyses showed ultrastructural details concerning the thinning of the spinous layer 2 days after photon irradiation (T2).

After BNCT treatment, 3D model exhibited reduced proliferative activity and upregulation of repair proteins by T2, correlating with previous in-vitro results. Reductions in filaggrin and pan-cytokeratin levels were also observed.

Analysis on dynamic EpiDerm™ model, maintained in microfluidic bioreactors, showed a tissue stability for 7 days and provided a physiological platform for reproducing tissue responses.

These multi-level findings facilitate the refinement of dose-effect relationships to optimize clinical BNCT protocols for healthy skin preservation.



∞ ORAL PRESENTATIONS ∞

TOPIC 3

**RADIAZIONI IN AMBITO MEDICO:
DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA**

RADIOBIOLOGICAL AND MICRODOSIMETRIC INVESTIGATION OF SILVER-111 FOR TARGETED RADIONUCLIDE THERAPY WITHIN THE ISOLPHARM PROJECT

G. S. Valli^{1,2}, A. Arzenton^{3,4}, A. Leso^{2,5}, D. Serafini², E. Mariotti^{1,6},
S. Corradetti², A. Andrichetto²

¹ Department of Physical Sciences, Earth and Environment, University of Siena, Via Roma, 56, Siena 53100, SI, Italy; ² Legnaro National Laboratories, INFN, Viale dell'Università, 2, Legnaro 35020, PD, Italy; ³ Department of Physics and Astronomy "G. Galilei," University of Padova, Via F. Marzolo, 8, Padova 35121, PD, Italy; ⁴ Padova Division, National Institute for Nuclear Physics (INFN), Via F. Marzolo, 8, Padova 35121, PD, Italy; ⁵ Department of Physics and Earth Sciences, University of Ferrara, Via G. Saragat, 1, Ferrara 44122, FE, Italy; ⁶ Pisa Division, INFN, Via F. Buonarroti, 3, Pisa 56127, PI, Italy

E-mail: g.valli@student.unisi.it

Targeted radionuclide therapy (TRNT) is a promising cancer treatment which exploits the radiation from radionuclides to selectively kill unwanted tumoral cells while sparing healthy tissues. It utilizes some radiolabeled molecules, called radiopharmaceuticals (RPs), able to bind directly to the cancer cell.

In this context, the ISOLPHARM project, headed by the Legnaro National Laboratories of National Institute for Nuclear Physics (LNL-INFN), aims to produce and study a wide range of high-purity radioisotopes for uses in nuclear medicine applications, including both diagnosis and therapy. Among these, Ag-111 is particularly promising. As a beta-emitter, it combines a suitable half-life with medium-energy beta particles for therapy and gamma emissions detectable by planar gamma cameras or SPECT systems, making it attractive for theranostic applications.

To assess its effectiveness, several *in-vitro* experiments have been performed, using free Ag-111 on different cell lines: uptake tests, clonogenic and *foci* assays. These experiments enable the correlation between absorbed dose, surviving fraction and DNA damage. In particular, the obtained data were analyzed using different biophysical models like the Linear Quadratic model, the Induced Repair model and a model proposed by the ISOLPHARM collaboration [1]. Each biophysical model has its own advantages, and the ones proposed here aim to study the response of the cells at low-dose rates. Nevertheless it seems that models don't reproduce data appropriately.

Experimental results were correlated with the absorbed dose at the cellular level, calculated using Monte Carlo simulations with the Geant4 toolkit and its Geant4-DNA extension, which allows simulations at microscopic scales. Beyond, additional studies were conducted to see how the absorbed dose depends on the geometry of the cells [2] and efforts were made to implement a microdosimetric model which considers the variability in cell shapes starting from images.

1. Arzenton A. et al.; In: *The European Physical Journal Special Topics* (2025)
2. Donzella A. et al.; In: *Applied Radiation and Isotopes* 225 (2025)

DOSIMETRIA PERSONALIZZATA E OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO CON ^{177}Lu -PSMA-617 NELLA GESTIONE DEL MCRPC TRAMITE RIVELATORI γ INDOSSABILI

A. Vannucci^{1,2}, M. Bonuso³, A. Burattini², M. Carruezzo^{3,4,5}, M.S. De Feo⁶, G. De Vincentis⁶,
G. Franciosini^{3,4}, V. Frantellizzi⁶, L. Frassi⁷, M. Garbini¹, M. Magi^{3,4}, L. Mattiello³, V.
Patera^{3,4}, F. Quattrini^{7,4,2}, A. Sarti^{3,4}, A. Schiavi^{3,4}, L. Testa^{7,1}, M. Toppi^{3,4}, G. Traini⁴, M.
Marafini^{1,4}

¹Centro Ricerche “Enrico Fermi” (CREF), Roma (RM), Italia, ² Scuola di specializzazione in
Fisica Medica, “Sapienza” Università di Roma, Roma (RM), Italia, ³ Dipartimento di Scienze di
Base e Applicate per l’Ingegneria, “Sapienza” Università di Roma, Roma (RM), Italia, ⁴ Istituto
Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Roma Sezione I, Roma (RM), Italia, ⁵ Istituto Superiore di
Sanità, Roma (RM), Italia, ⁶ Dipartimento di Radiologia, Oncologia e Anatomo-patologia,
“Sapienza” Università di Roma, Roma (RM), Italia, ⁷ Dipartimento di Fisica, “Sapienza”
Università di Roma, Roma (RM), Italia,

E-mail: arianna.vannucci@cref.it

Il ^{177}Lu -PSMA-617 è una terapia con radioligandi che ha dimostrato efficacia nel trattamento del cancro prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) [1] e ottenuto crescente interesse nella teranostica, in quanto sfrutta l’emissione β^- del ^{177}Lu per scopi terapeutici e le successive emissioni γ (208 keV o 113 keV) per il monitoraggio. Attualmente la pratica clinica prevede la somministrazione di attività prefissate senza considerare la variabilità individuale e la biocinetica di ogni paziente, con possibili effetti di sottotrattamento o aumento della tossicità. Studi dosimetrici necessiterebbero di acquisizioni SPECT multiple, risultando in un elevato impatto logistico ed economico.

Il progetto TRONDHEIM mira a personalizzare il trattamento sviluppando rivelatori γ indossabili, per consentire acquisizioni frequenti e ricostruire la curva tempo-attività (TAC) di ogni paziente. Lo sviluppo di questo sistema persegue sia la progettazione hardware sia la valutazione delle performance in condizioni cliniche realistiche tramite simulazioni Monte-Carlo in FLUKA. I rivelatori sono basati su scintillatori plastici drogati con elementi ad alto Z, combinando rapidità del segnale e un’aumentata probabilità di interazione fotoelettrica. Campioni con diverse percentuali di doping e un sistema di readout basato su SiPM sono in fase di caratterizzazione. Le simulazioni, basate sulla SPECT e la CT di un paziente, modellano l’emissione e il trasporto dei fotoni in accordo con la concentrazione di attività locale. L’analisi degli eventi di energia depositata consente di stimare rate di conteggio e contributi d’organo per identificare configurazioni che siano fisicamente efficaci e implementabili nella pratica clinica.

Risultati preliminari per un detector con doping al 5% posizionato lateralmente a una metastasi femorale mostrano un incremento triplicato negli eventi registrati rispetto al campione non dopato. Relativamente alle energie di interesse, circa il 25% degli eventi origina dalla sorgente metastatica, suggerendo la capacità del sistema di rivelare variazioni locali di attività.

1. Sartor O. et al., *N Engl J Med* 385 (2021) 1091-1103.

CONFRONTO INTERLABORATORIO (ILC) DEL RATEO DI KERMA IN ARIA (RAKR) PER SORGENTI DI IR-192 IN BRACHITERAPIA

S. Persano¹, A. Embriaco¹, A. Ciccotelli¹, A. Stravato², L. Strigari³, M. Pinto¹

¹ ENEA-INMRI, Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti, Roma, Italia.

² Azienda Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma, Italia.

³ Policlinico Sant'Orsola Malpighi, Bologna, Italia.

E-mail: sara.persano@enea.it

Nel 2025 l'Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti (ENEA-INMRI) e l'Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica (INRiM) hanno avviato il secondo Programma Nazionale per la Promozione dell'Affidabilità delle Misure, basato su confronti interlaboratorio (ILC) e finanziato dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT). La partecipazione al programma è gratuita. Nell'ambito di tale iniziativa, un confronto interlaboratorio è dedicato alla dosimetria in brachiterapia ed è incentrato sulla misura del Reference Air Kerma Rate (RAKR) per sorgenti di Ir-192.

La strumentazione di riferimento fornita da ENEA-INMRI è costituita da una camera a pozzetto accoppiata a un elettrometro, calibrata in termini di RAKR e con tracciabilità a un Istituto Metrologico Primario Europeo. Il sistema di misura sarà inviato ai partecipanti, ciascuno dei quali eseguirà misure con la propria sorgente HDR di Ir-192 utilizzando sia la propria strumentazione, sia il sistema campione. Tutte le misure devono essere eseguite secondo un protocollo, sviluppato in collaborazione con il Gruppo di Lavoro di Brachiterapia dell'Associazione Italiana di Fisica Medica, in accordo al TRS-4921.

Il confronto interlaboratorio coinvolge 24 centri ed è programmato con inizio ad aprile 2026 e conclusione entro la fine dell'anno. I valori di RAKR ottenuti con la strumentazione del partecipante saranno confrontati con quelli misurati mediante il sistema di riferimento ENEA-INMRI. I risultati saranno analizzati in termini di differenze percentuali e/o errori normalizzati, mentre le incertezze estese saranno valutate secondo la Guida all'Espressione dell'Incertezza di Misura (GUM).

Il confronto è finalizzato alla verifica dei metodi di misura adottati negli ospedali italiani e alla promozione della consapevolezza dei concetti di incertezza e riferibilità nella dosimetria in brachiterapia HDR.

1. International Atomic Energy Agency. *Dosimetry in Brachytherapy: An International Code of Practice for Secondary Standards Dosimetry Laboratories and Hospitals*. Vienna: IAEA 2017; TRS-492.

AN INTERLABORATORY COMPARISON FOR RADIOPHARMACEUTICAL ACTIVITY MEASURED WITH WELL-TYPE IONIZATION CHAMBERS

S. D'Uva¹, M. Capogni¹, A. Fazio¹, P. Mohammadyari¹, A. Petrucci¹, M. Pinto¹

¹ENEA – INMRI Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti
C.R. ENEA Casaccia, via Anguillarese 301, 00123 Roma

E-mail: sofia.duva@enea.it

The Italian National Institute of Ionizing Radiations Metrology (INMRI), part of ENEA and located at the Casaccia Research Center, has launched a National Program to promote the reliability of ionizing radiation measurements through a series of InterLaboratory Comparisons (ILCs), funded by the Ministry of Enterprises and Made in Italy.

Achieving adequate levels of accuracy in the measurement of radiopharmaceutical activity is a recognized national priority. For this reason, a specific ILC has been dedicated to assessing participants' capability to accurately measure the activity of radionuclides used in nuclear medicine.

A total of 75 participants, including public and private entities across 19 regions, have registered. The measurands are the activities of ^{99m}Tc, ¹⁸F and ¹⁷⁷Lu, which are widely used radionuclides in diagnostic imaging and radiotherapy. Participants have been asked to prepare a 4 cm³ aqueous radioactive solution for each of these radionuclides, using a defined geometry (P6 vial) provided by INMRI. Measurements are performed using two dose calibrators, both well-type ionization chambers: one belonging to the participant and the other one -VDC-606 model- provided by INMRI, which serves as the reference instrument for the ILC. Each participant reports the measured activities with both instruments to INMRI for further data analysis.

The results are evaluated according to standard ILC performance indicators [ISO, 2016]¹: the percentage difference R, used to identify accurate measurements, and the normalized error E_n which also evaluates the participant's capability to properly estimate the measurement uncertainty.

The acceptable range for the percentage difference R is between ±5% and ±10%².

The final results aim to provide a national overview of the participants' measurement capabilities, enabling them to verify the validity of their measurements and, where necessary, to identify potential issues and implement corrective actions in their procedures.

1. [ISO, 2016] International Organization for Standardization, ISO 13528:2016, "Statistical methods for use in proficiency testing by interlaboratory comparison", 2016.
2. Park, S.H., Kim, M.K., Han, S.E., Kim, H.I., Song, M.C., Chang, J.K., 2019. Quality control to manage unsealed radioactive sources in nuclear medicine. *Progress in nuclear science and technology* 6, 26–29.

MC TOOL FOR BRACHYTHERAPY TREATMENTS IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RETINOBLASTOMA

¹²³M. Antonini, ³S. Avella, ¹²B. Caccia, ¹²³M. Carruezzo, ⁴V. Cannatà, ⁴D. Ciucci, ⁴C. Polito, ¹²S. Pozzi, ¹²E. Solfaroli Camillocci, ¹²M. De Simoni

¹ Italian National Institute of Health, National Center for Radiation Protection and Computational Physics, Rome, Italy, ² National Institute of Nuclear Physics (INFN), Section of Roma1, Rome, Italy, ³ Department of Basic and Applied Sciences for Engineering, University Sapienza, Rome, Italy, ⁴ Medical Physics Unit, Bambino Gesù Children's Hospital, IRCCS, Rome, Italy

E-mail: massimiliano.antonini@uniroma1.it

IRIDE (Innovative Radiation Dose Estimation for pediatric retinoblastoma treatment enhancement) is a research project aimed at improving brachytherapy treatments for pediatric retinoblastoma. It is the most common eye tumour in children [1]. A combined use of chemotherapy, cryotherapy and focal treatments is usually the first choice. When localized in specific retinal regions, retinoblastoma responds well to brachytherapy, which has improved ocular preservation rates and reduced enucleation cases. Brachytherapy involves delivering high radiation doses directly to the tumor through a radioactive plaque. However, the lack of a detailed and patient-specific treatment plan limits the accuracy of dose assessment, restricting its use to a secondary treatment option. The development of a simulation-based planning algorithm could improve dose personalization, simplifying access to this therapy and potentially preserving vision.

IRIDE aims to develop a treatment planning Monte Carlo (MC) tool designed to personalize the dose by determining the optimal plaque position and combining the measurement of the 3D dose profile with diagnostic eye images highlighting the tumour bulk. The first step of this project is the development of a simulation algorithm based on MC Geant4 for 3D dose profiling. The innovative approach lies in the simulation of individual particle tracks instead of mathematical approaches for dosimetry. For testing purposes, the simulation incorporated anatomical details from a digital eye phantom derived from real anatomical images, based on the 4D XCAT library developed at Duke University[2]. Additionally, a model of a CCX plaque was recreated using the information provided by the manufacturer. This enabled the reconstruction of a 3D dose profile, testing the software platform on real digital anatomical data. Future steps will involve inputting into the code the actual activity distribution on the plaque surface, as measured by a custom robotic detector.

References

- [1] Dimaras H, Corson TW. Retinoblastoma, the visible CNS tumor: A review. J Neurosci Res. 2019 Jan;97(1):29-44. doi: 10.1002/jnr.24213. Epub 2018 Jan 3. PMID: 29314142; PMCID: PMC6034991.
- [2] Segars WP, Sturgeon G, Mendonca S, Grimes J, Tsui BMW. 4D XCAT phantom for multimodality imaging research. Med Phys. 2010 Sep;37(9):4902-4915. doi:10.1118/1.3480985.

RADIATION PROTECTION CALCULATIONS FOR THE AB-BNCT FACILITY OF THE PNC-PNRR-ANTHEM PROJECT

S. Fatemi¹, L. Bagnale^{2,3}, S. Bortolussi^{4,1}, L. Bellan⁵, A. Kourkoumeli-Charalampidi¹, C. Pezzi^{1,4}, R. L. Ramos^{4,1}, A. Pisent⁵, U. Anselmi Tamburini^{7,1}, V. Vercesi¹ and I. Postuma¹

¹ National Institute of Nuclear Physics (INFN), Pavia Unit, Italy, ² Department of Physics, University L. Vanvitelli, Caserta, Italy, ³ National Institute of Nuclear Physics (INFN), Naples Unit, Italy, ⁴ Department of Physics, University of Pavia, Italy, ⁵ National Institute of Nuclear Physics (INFN), National Laboratories of Legnaro, Italy, ⁶ Department of Chemistry, University of Pavia, Italy

E-mail: setareh.fatemi@pv.infn.it

In the framework of the PNC-PNRR ANTHEM project, a new Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy (AB-BNCT) research and clinical facility will be built in Caserta, Italy. The facility neutron production will be based on a Radio Frequency Quadrupole proton accelerator coupled with a beryllium target. Both the accelerator and the target are designed and manufactured by the Italian National Institute of Nuclear Physics (INFN). This machine delivers 5 MeV protons with a 30 mA current in continuous wave, producing at the target a neutron flux of the order of 10^{14} neutrons per second.

The radiation protection aspects of the facility have been studied for the design of the biological shield and to be able to guarantee operational safety for the clinical and technical staff and for the patients.

Using the Monte Carlo transport codes MCNP, PHITS and DCHAIN, we have calculated the dose-rate at different times after the accelerator shutdown. We have considered the neutron activation of the Beam Shaping Assembly (BSA) and the neutron activation of the walls in the treatment room. Moreover, we have investigated the residual specific activity of air within the irradiation room, giving special attention to the neutron activation of Ar-40, that produces the beta-emitter Ar-41 with a half-life of approximately 109 minutes. Lastly, we evaluated also the neutron production due to the proton beam losses in the accelerator line. The proton interaction with the Cu in the accelerator line gives a significant contribution in the accelerator and ancillaries room. This room need to be accessible to operators also when the beam is on. Therefore, it is important to evaluate the correct shielding for these neutrons.

The studies performed in this work, together with additional radiation protection studies carried out by our research group were pivotal in defining the design of the ANTHEM facility and will be fundamental for the management of the future patients after the BNCT treatment.

REALPATH: DEVELOPMENT OF RANGE-VERIFICATION SYSTEM BASED ON PROMPT GAMMA IMAGING

L. Santini^{1,2}, K. Urban^{1,2}, A. Forgiione^{1,2}, M. Piroddi^{1,2}, C. Riboldi^{1,2}, F. Garzetti¹, G. Baroni¹, G. Borghi^{1,2}, M. Carminati^{1,2}, E. Bellotti³, D. Mazzucconi^{2,3}, S. Agosteo^{2,3}, C. Fiorini^{1,2}

¹Politecnico di Milano, Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria (DEIB), Milano, Italia, ²Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Milano, Milano, Italia, ³Politecnico di Milano, Dipartimento di Energia, Milano, Italia

E-mail: letizia.santini@polimi.it

Particle therapy is a technique that uses charged particles to deliver precisely the dose to tumors, but suffers for any kind of uncertainties (e.g., organ motion, set up errors) that can arise during the treatment [1]. Prompt Gamma (PG) Imaging is based on the detection of prompt gamma, emitted almost instantaneously after the irradiation, and provides millimeter-level precision for range verification in hadrontherapy [2].

The RealPath project, supported by Italian MUR, aims to monitor prompt gamma emissions during treatment using a mechanical collimator and a gamma camera composed of modular 64-channel units, each based on a pixelated LYSO detector coupled to SiPM arrays and readout by custom electronics [3]. The payload compactness remains an important issue; a new collimator concept was proposed, using a cylindrical collimator (patent pending), which ensures the correct collection of information, but with a lower weight (around 7 kg, against the knife edge, which is 25 kg) [4].

The RealPath system is intended to be used inside the clinical treatment rooms; thus, a detector positioning system was also designed. The project was developed in collaboration with CNAO, which features a fixed beamline, so with the couch moving across the fields through the patient position system, a pantograph. The detector positioning system is composed of a trolley attached to the couch via the lockbar engagement and equipped with four retractable legs. This allows for seamless integration during the treatment and doesn't interfere with field transitions.

Finally, the PG measurement should be compared with simulations performed on the planning CT to assess if any deviation has occurred during the treatment. The emitted prompt gamma simulated are given in input to a new python tool (PGIPY), that outputs the simulated detector response. Currently, comparison between the measurement and the simulations are available, for homogenous phantoms.

[1] Paganetti H., *Proton Therapy Physics*, CRC Press (2025)

[2] M. Pinto, *Prompt-gamma imaging in particle therapy*, *The European Physical Journal Plus*, 2024, vol. 139

[3] C. Riboldi et al., *Design of a 64-channel modular platform for high-speed readout of scintillator-based detectors for range monitoring in hadrontherapy*, *JINST* 20 (2025) P09037

[4] K. Urban et al., *Collimator Optimization for Prompt-Gamma-Imaging Systems Applied to Range Verification in Handron Therapy*, to be submitted

TOWARD REAL-TIME PERSONALIZED DOSIMETRY: THE WIDMAPP APPROACH WITH DYNAMIC PHANTOM VALIDATION

M. Carruezzo^{1,2,3}, G. Abbatini⁴, M. Antonini^{1,2,3}, B. Caccia^{2,3}, L. Campana⁵, B. Cassano⁴, F. Censi⁶, F. Collamati³, C. D'Angeli², V. Dante², M. De Simoni^{2,3}, R. Faccini^{7,3}, G. Iaccarino⁴, C. Mancini-Terracciano^{7,3}, M. Massa⁸, E. Mattei⁶, R. Mirabelli⁹, S. Morganti³, F. Nicolanti^{7,3}, E. Petetti², S. Pozzi^{2,3}, R. Sciuto¹⁰, A. Soriani⁴, E. Solfaroli-Camilloci^{2,3}

¹Sapienza University of Rome, Department of Basic and Applied Sciences for Engineering, Rome, ²Italian National Institute of Health, National Centre for Radiation Protection and Computational Physics, Rome, ³National Institute of Nuclear Physics, Section of Rome I, Rome, ⁴IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Medical Physics Unit, Rome, ⁵Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Andrea, UOSD Fisica Sanitaria, Rome, ⁶Italian National Institute of Health, Department of Cardiovascular, Endocrine-metabolic Diseases and Aging, Rome, ⁷Sapienza University of Rome, Department of Physics, Rome, ⁸Tor Vergata University of Rome, Post-graduate School of Medical Physics, Rome, ⁹ENEA-INMRI, National Institute of Ionizing Radiation Metrology, Rome, ¹⁰IRCCS Regina Elena National Cancer Institute, Nuclear Medicine Unit, Rome

E-mail: marina.carruezzo@uniroma1.it

The WIDMApp (Wearable Individual Dose Monitoring Apparatus) project aims to advance internal dosimetry in molecular radiotherapy by combining patient-specific computational modeling with real-time measurements acquired through several wearable radiation sensors [1][2]. The system is designed to estimate radiopharmaceutical kinetics during treatment, enabling a personalized reconstruction of absorbed dose at organ level. To validate the methodology under controlled yet realistic conditions, a modified NEMA-IEC body phantom was developed, incorporating a dynamic mechanism capable of reproducing time-dependent activity variations. The phantom inserts were replaced with custom 3D-printed spherical compartments, filled with Lutetium-177 and connected to a programmable peristaltic pump system driven by an Arduino controller, allowing controlled dilution and clearance of the spheres to mimic organ-specific washout. The main compartment of the phantom was also filled with ¹⁷⁷Lu, representing background due to whole-body activity distribution. Independent dilution rates were imposed on the two spheres to emulate different and concurrent biokinetic behaviors in distinct organs. A set of ten WIDMApp detectors, coupled with dedicated front-end electronics, continuously measured photon emission rates at multiple positions on the phantom surface. The acquired data reflected the combination of physical decay and simulated clearance. An unfolding algorithm developed within the WIDMApp framework was applied to separate spheres and background contributions, enabling the estimation of effective decay constants for each compartment. These results demonstrate the capability of the system to reconstruct source-level time-activity curves in dynamically evolving scenarios, highlighting its potential for accurate internal dosimetry in complex clinical conditions and supporting WIDMApp as a promising tool for personalized dosimetric study of patients undergoing treatment with radionuclides.

1. Morganti S. et al. *Med Phys.* 2021;1-10
2. Mancini-Terracciano C. et al 2023 *Phys. Med. Biol.* 68 19NT02.

CONFRONTO INTERLABORATORIO (ILC) SULLE MISURE DEL PRODOTTO KERMA-AREA NELLA DOSIMETRIA RADIOLOGICA DIAGNOSTICA

A. Ciccotelli¹, S. Persano¹, A. Embriaco¹, V. Cannatà², S. Delle Canne³, T. Capussella⁴, C. Silvestri¹, G. Cappadozzi¹, M. Pinto¹

¹ENEA-INMRI, Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti, Roma, Italia,
²Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma, Italia, ³Ospedale Isola Tiberina - Gemelli Isola, Roma, Italia, ⁴Ospedale A. Cardarelli, Napoli, Italia

E-mail: alessia.ciccotelli@enea.it

L'Istituto Nazionale di Metrologia delle Radiazioni Ionizzanti (ENEA-INMRI) ha organizzato un confronto interlaboratorio (ILC) in radiologia convenzionale, rivolto alla misura del prodotto kerma-area in aria (KAP o PKA).

Il KAP rappresenta una grandezza fondamentale per la stima della dose al paziente e per l'ottimizzazione della protezione nelle esposizioni mediche in diagnostica rispetto ai Livelli Diagnostici di Riferimento (DRL). L'iniziativa, finanziata dal Ministero delle Imprese e del Made in Italy (MIMIT), è finalizzata a promuovere l'accuratezza e l'affidabilità delle misure attraverso un vasto programma di confronti interlaboratorio in otto diverse tematiche di misura.

Per le misure, ENEA-INMRI fornisce un sistema KAP/DAP come campione di trasferimento, che viene fatto circolare tra gli iscritti. Ciascun partecipante esegue le misure utilizzando sia i propri strumenti e metodi sia il sistema ricevuto, seguendo un protocollo definito da un Gruppo di Lavoro di esperti nazionali in metrologia e fisica medica (WG-ILC7) e basato sulle raccomandazioni IAEA TRS 457.

L'ILC coinvolge 45 partecipanti ed è previsto iniziare in primavera e proseguire nei mesi successivi. I valori di KAP valutati dai partecipanti saranno confrontati con quelli misurati mediante la strumentazione ENEA-INMRI.

L'analisi sarà condotta mediante la valutazione delle deviazioni percentuali e degli errori normalizzati, mentre le incertezze di misura saranno stimate in conformità con le raccomandazioni della Guida all'Espressione dell'Incertezza di Misura (GUM).

I risultati del confronto interlaboratorio non solo rifletteranno le capacità di misura e l'affidabilità dei sistemi, ma forniranno anche un riferimento nazionale confrontabile con iniziative analoghe in altri Paesi. Inoltre, offriranno raccomandazioni per il miglioramento delle procedure cliniche e per la definizione dei requisiti di taratura mediante l'utilizzo di fasci standardizzati.

1. IAEA, *Dosimetry in Diagnostic Radiology: An International Code of Practice*, IAEA Technical Report Series No. 457, Vienna, 2007.
2. International Electrotechnical Commission. IEC 60580: *Medical electrical equipment – Dose area product meters*, Geneva, 2000.

SINGLE-SHOT BRAGG PEAK RECONSTRUCTION IN CLINICAL CARBON-ION BEAMS USING PRAGUE, A SIC-BASED MULTILAYER DETECTOR

*M. Guarrera¹, A. Amato¹, M. Donetti², M. Pullia², A. Kurmanova¹,
G.A.P. Cirrone¹ and G. Petringa¹*

¹ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare – Laboratori Nazionali del Sud, (INFN-LNS), Via S. Sofia 62, Catania, Italy, ² Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Pavia, Italy

E-mail: guarrera@lns.infn.it

Accurate, fast, and dose-rate-independent measurements of Percentage Depth-Dose (PDD) distributions are essential for next-generation Quality Assurance (QA) and online range verification in ion therapy, especially under Ultra-High Dose Rate (UHDR) conditions relevant to FLASH radiotherapy (FLASH-RT), where conventional water-scanning ionization chambers are not suitable for true single-shot operation. Silicon carbide (SiC) is an attractive detector material thanks to its high radiation hardness, fast charge collection, wide dynamic range, and stable response over a broad range of irradiation conditions. Within the PRAGUE (Proton RAnGe measure Using silicon carbide) project, a multilayer SiC detection system was developed for depth-dose reconstruction without mechanical scanning. In this work, the complete PRAGUE system, consisting of a 50-layer stack of SiC p–n junction detectors, each with a 10 μm active layer and a $15 \times 15 \text{ mm}^2$ sensitive area, coupled to a dedicated multichannel acquisition unit, was characterized at CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) using clinical 115 MeV/u carbon-ion beams. The aim was to reconstruct the Bragg peak profile in a single irradiation, providing a fast alternative to conventional scanning procedures. The reconstructed PDD was benchmarked against EBT4 radiochromic films and a commercial Bragg peak monitoring system based on the PTW Bragg Peak Chamber (Type 34080). The PRAGUE system enabled single-shot PDD reconstruction over 50 sampling layers, showing good agreement with both reference techniques in terms of Bragg peak position and overall profile shape. The response was stable and reproducible under high-Linear Energy Transfer (high-LET) carbon-ion irradiation, confirming the suitability of SiC technology for relative dosimetry in therapeutic ion beams. Combined with the intrinsic speed of SiC and the multichannel readout, these features support beam monitoring with no moving parts and minimal experimental complexity.

TRIAGE CLINICO NELLE EMERGENZE RADIOLOGICHE E NUCLEARI

F. Molinari, V. Franchini, E. Regalbuto, F. Lista, S. De Sanctis

Istituto di Scienze Biomediche della Difesa, Roma

E-mail: molinarifilippo@hotmail.com

Nelle emergenze radiologiche e nucleari il *Triage*, ovvero la categorizzazione in base alla gravità clinica crescente dei soggetti coinvolti nell'evento, assume un ruolo fondamentale per una corretta e efficace gestione sanitaria. Un approccio strategico per un rapido *Triage* in tali scenari si basa sull'osservazione clinica di segni e sintomi della Sindrome acuta da radiazioni (Acute Radiation Syndrome - ARS) nell'arco di alcuni giorni dall'eventuale esposizione, considerando il loro tempo di comparsa e il grado di intensità (1). L'ARS è un insieme di manifestazioni cliniche a carico del sistema ematopoietico, gastroenterico, neurologico e cutaneo, la cui gravità ed evoluzione è strettamente correlata alla dose di radiazione assorbita dall'individuo (2). Per effettuare questo tipo di *Triage*, il medico si avvale delle indicazioni fornite da manuali di riferimento per la diagnosi di ARS e per il trattamento delle vittime di incidenti radiologici, tra cui il METREPOL del British Institute of Radiology (3). A supporto del *Triage* basato su segni e sintomi dell'ARS sono stati realizzati sistemi informatici, anche su piattaforma mobile (4).

Saranno discussi i principi del *Triage* clinico, ponendo l'accento sugli indicatori precoci utili per una rapida suddivisione dei soggetti esposti in classi di rischio. Inoltre, saranno descritti i più moderni strumenti informatici a supporto decisionale. Infine, si illustreranno i corsi svolti dall'Istituto in ambito di gestione delle emergenze radiologiche e nucleari.

1) Dörr H. et al. *Radiation Research* 2017;187 (3):273-286

2) Daniak N. et Albanese J. *Radiol Prot.* 2022 Jul (3) 19; 42.

3) METREPOL: *Medical Treatment Protocols for Radiation Accident Victims as a Basis for a Computerised Guidance System.* British Institute of Radiology.

4) Majewski M. et al. *Health Phys.* 2020 Jul;119 (1):64-71.

TARGET AND HADRON BEAM FRAGMENTATION ANALYSIS FOR PARTICLE THERAPY

S. Masci¹ on the behalf of the FOOT collaboration

¹ *Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali del Gran Sasso,
Via Giovanni Acitelli, 22, L'Aquila, Italy*

E-mail: simone.maschi@lngs.infn.it

In charged particle therapy, proton and heavy ion beams are used to treat deep-seated solid tumors, due to their favorable energy deposition profile.

Nuclear interactions with patient tissues can induce the production of fragments with high Relative Biological Effectiveness (RBE), whose biological impact is still an open issue.

Accurate data on fragmentation cross sections are essential to improve current RBE models and treatment planning, especially in proton therapy, where short-range fragments are produced depositing a non-negligible dose in the entry channel.

This contribution will first cover the objectives and current status of the FOOT (FragmentatiOn Of Target) experiment, which aims to measure nuclear fragmentation cross sections in the 100-800 MeV/n energy range, with an uncertainty of about 5%.

FOOT studies the fragmentation of target nuclei, such as ^{16}O and ^{12}C , using an inverse kinematics approach: ion beams collide on graphite and polyethylene targets to obtain nuclear fragmentation cross sections on hydrogen. First results obtained using the nuclear emulsions spectrometer setup, with 200 MeV/n and 400 MeV/n ^{16}O beams on C, C₂H₄ and H will be shown.

The possibility of performing the first direct measurement of target fragmentation induced by proton beams is being explored by the DAMON (Direct meAsureMent of target fragmentatiON) project, which will be covered in the second part of the talk. This project employs "Nano-Imaging Trackers" (NITs), a new generation of fine-grained nuclear emulsions. NITs enable the detection of particle tracks with an unprecedented spatial resolution, resulting from a granularity of one sensitive element per 140 nm. A new super-resolution optical read-out procedure has been developed for NITs. Current research is focused on optimizing NITs and the outcome of tests conducted between 2023 and 2025 will be presented, highlighting the capabilities of this technology for studying proton-induced target fragmentation.



 **ORAL PRESENTATIONS** 

TOPIC 4
**LE NUOVE FRONTIERE
DELLA RADIOTERAPIA**

SISTEMA DI MONITORAGGIO PER ADROTERAPIA CON DETECTOR A FIBRE E INTELLIGENZA ARTIFICIALE

L. Testa^{1,2,3}, G. Battistoni⁴, A. Burattini⁵, M. Carruezzo^{6,3}, G. Franciosini^{6,3}, M. Garbini², L. Frassi¹, M. Magi⁶, M. Marafini^{2,3}, I. Mattei⁴, S. Muraro⁴, F. Quattrini^{1,3,5}, A. Sarti^{6,3}, A. Schiavi^{6,3}, M. Toppi^{6,3}, G. Traini³, A. Vannucci^{2,5}, V. Patera^{6,3}

¹Dipartimento di Fisica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia, ²Museo Storico della Fisica e Centro Studi e Ricerche "Enrico Fermi" (CREF), Roma, Italia, ³Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Roma I, Roma, Italia, ⁴Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Milano, Milano, Italia, ⁵Scuola di Specializzazione in fisica Medica, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia, ⁶Dipartimento di Scienze di Base Applicate all'Ingegneria, Sapienza Università di Roma, Roma, Italia

E-mail: luana.testa@uniroma1.it

L'adroterapia sfrutta il profilo di deposizione energetica delle particelle cariche per erogare dosi ad elevata conformità al target, massimizzando il controllo tumorale e minimizzando la dose ai tessuti sani [1]. Tuttavia, la precisione clinica è limitata da incertezze di range e movimento del paziente, in particolare nei trattamenti polmonari dove gli spostamenti possono superare i 20 mm. Poiché i sistemi attuali mancano di un monitoraggio robusto, questo studio propone una tecnologia innovativa per la verifica del trattamento in tempo reale, a supporto di una terapia adattiva e resiliente al movimento.

La strategia si basa su una matrice 3D di fibre scintillanti progettata per catturare l'intero flusso di radiazione secondaria (fotoni, neutroni e particelle cariche) generata durante il trattamento [2]. Rilevando i segnali luminosi provenienti dalle fibre, il sistema ricostruisce i pattern di deposizione energetica sotto forma di immagini specifiche del rivelatore. Il cuore del metodo prevede l'addestramento di una Rete Neurale Convoluzionale (CNN) per analizzare tali immagini. La metodologia di addestramento integra la scansione CT e il piano di trattamento per generare, tramite i Monte Carlo FLUKA [3] e FRED [4], un dataset completo che modelli le discrepanze dal trattamento pianificato, causate da cambiamenti anatomici e movimenti del paziente. Questo permette alla CNN di identificare e prevedere eventuali deviazioni rispetto allo scenario di riferimento in tempo reale durante l'erogazione del fascio.

Uno studio preliminare ha valutato la sensibilità del sistema simulando un pencil-beam di protoni da 100 MeV (10^7 particelle) erogato su una scansione CT. Introducendo spostamenti del picco di Bragg in step di 1.5 mm, la CNN ha ricostruito con successo le variazioni di range con una precisione di 1 mm. Questi risultati dimostrano la capacità del framework di rilevare deviazioni millimetriche, confermandone il potenziale per il monitoraggio in tempo reale.

1. Durante M et al. *Nat Rev Clin Oncol* 2017, 14;483-495.
2. Toppi M et al. *Front Phys* 2020, 8;567990.
3. Ferrari A et al. *CERN-2005-010* 2005;1-387.
4. Schiavi A et al. *Phys Med Biol* 2017, 62;7482-7504.

LO STRUMENTO D'ELEZIONE PER LA RADIOTERAPIA FLASH E LA RADIOBIOLOGIA NEI TUMORI SUPERFICIALI: LE STRUTTURE PER ELETTRONI A BASSA ENERGIA DEL CPFR E DELLA SAPIENZA

L. Frassi^{1,2}, R. Boldrini^{1,2}, A. Burattini^{3,4}, M. Carruezzo^{4,5,2}, A. Cavalieri^{6,7}, E. Chiadroni^{4,8}, A. Curcio⁴, V. De Liso⁹, M. Di Francesco⁹, F. Di Martino^{10, 11}, S. Farina^{1,2}, G. Felici⁹, G. Franciosini^{4,2}, L. Giuliano^{4,2}, M. Migliorati^{4,2}, A. Mostacci^{4,2}, F. Paiar^{7, 12}, L. Palumbo^{4,2}, V. Patera^{4,2}, J. H. Pensavalle^{9, 13}, M. Pezzulli¹⁴, F. Quattrini^{1,2,3}, A. Schiavi^{4,2}, L. Testa^{1, 15}, A. Vannucci^{3, 15} and A. Sarti^{4, 2}

¹ Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Fisica, Roma, Italia. ² Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) Roma, Roma, Italia. ³ Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Sapienza Università di Roma, Italia. ⁴ Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Scienze di Base ed Applicate per l'Ingegneria, Roma, Italia. ⁵ Centro Nazionale per la Radioprotezione e la Fisica Computazionale, Istituto Superiore di Sanità, Roma, Italia. ⁶ Centro per l'Integrazione della Strumentazione dell'Università di Pisa (CISUP), Università di Pisa, Pisa, Italia. ⁷ Centro Pisano Multidisciplinare sulla Ricerca e Implementazione Clinica della FLASH Radiotherapy (CPFR@CISUP), Università di Pisa, Pisa, Italia. ⁸ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Laboratori Nazionali di Frascati, Via E. Fermi 54, 00044 Frascati, Italia. ⁹ S. I. T Sordina Iort Technologies S.p.A, Aprilia (LT), Italia. ¹⁰ Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisa (AOUP), ed. 18 via Roma 67, Pisa, Italia. ¹¹ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione di Pisa, largo B. Pontecorvo 3, Pisa, Italia. ¹² Dipartimento di Radioterapia Oncologica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Università di Pisa, Pisa, Italia. ¹³ Scuola di Specializzazione in Fisica Medica, Università di Pisa, Pisa, Italia. ¹⁴ Tor Vergata Università di Roma, Dipartimento di Ingegneria Industriale, Roma, Italia. ¹⁵ Centro Ricerche Enrico Fermi (CREF), Roma, Italia.

E-mail: laura.frassi@uniroma1.it

La radioterapia FLASH eroga dosi a ratei ultra-alti (UHDR > 40 Gy/s), preservando l'efficacia tumorale e riducendo significativamente, sebbene con meccanismi non ancora chiariti, la tossicità nei tessuti sani. L'esplorazione sicura di questo effetto in ambito preclinico e clinico è fondamentale per comprenderne i meccanismi. In questo contesto, i tumori cutanei rappresentano un modello ideale, in quanto trattabili con tecnologie a bassa energia già disponibili in modalità UHDR, ma richiedono una pianificazione accurata.

Questo studio presenta un Treatment Planning System (TPS) basato su simulazioni Monte Carlo (MC), sviluppato per la radioterapia FLASH a elettroni (FLASH-eRT) con fasci a bassa energia (< 25 MeV). Il TPS utilizza simulazioni FLUKA [1] per ottimizzare energia del fascio, geometria e aperture degli shaper rettangolari, garantendo conformità della dose al bersaglio e risparmio dei tessuti sani. Il sistema è stato sviluppato per il trial clinico del CPFR [2] (Pisa), che prevede di trattare una coorte di circa 100 pazienti con tumori cutanei, tramite l'acceleratore ElectronFlash della S.I.T. [3].

Considerata l'importanza degli elettroni a bassa energia negli studi preclinici, un nuovo impianto FLASH in banda C è in installazione presso l'Università Sapienza [4]. La Fase 1 sarà dosimetricamente equivalente all'impianto di Pisa, consentendo sinergia diretta con il TPS sviluppato. Il TPS, attualmente operativo, è stato impiegato in studi in silico per verificare la fattibilità del trattamento, ottimizzando automaticamente le aperture dello shaper e producendo mappe di dose e istogrammi dose-volume per la valutazione clinica.

La catena MC è stata validata su fantoccio antropomorfo, mostrando eccellente accordo tra distribuzioni di dose simulate e misurate. Il software supporterà il trial IOeRT FLASH a Pisa e future applicazioni presso la Sapienza.

1. <http://www.fluka.org/fluka.php?id=aboutmm2=1>.
2. <https://cisup.unipi.it/electron-flash-therapy/>.
3. <https://www.soiort.com/>.
4. Giuliano L. et al. *A compact C-band FLASH electron linear accelerator prototype for the VHEE SAFEST project. Frontiers in Oncology. 15. 10.3389/fonc.2025.1516576.*

GENERATION OF LET-DEPENDENT RADIOBIOLOGICAL PARAMETERS FOR BNCT USING THE BIANCA BIOPHYSICAL MODEL

R. L. Ramos^{1,2}, M. P. Carante^{1,2}, A. Casali^{1,2}, B. Accotto¹, C. A. Costa Vargas¹, A. M. Dattoli Viegas^{3, 4, 5}, S. Gossio³, J. Riback^{3, 4, 5}, L. M. Valeriano^{3, 5, 1}, G. Santa Cruz^{3, 6}, S. Fatemi², I. Postuma², V. Vercesi², S. Bortolussi^{1,2}, S. J. González^{3, 4, 5}, F. Ballarini^{1,2}

¹ Department of Physics, University of Pavia (UnivPv), Italy

² National Institute of Nuclear Physics (INFN), Pavia Unit, Italy

³ Computational Physics & Radiation Biophysics Group (COMPHYAR), BNCT Department, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Argentina

⁴ Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina

⁵ Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Buenos Aires, Argentina

⁶ Protontherapy Department, Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA), Argentina.

E-mail: ricardoluis.ramos@unipv.it

Accurate dosimetry in Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) requires accounting for the biological effectiveness of mixed radiation fields, where different dose components are associated with secondary charged particles. However, current approaches often neglect the dependence of biological effectiveness on particle type and energy, potentially leading to inaccuracies in treatment evaluation.

BNCT secondary charged particles span a wide range of Linear Energy Transfer (LET) values in tissue, from ~20–90 keV/μm for recoil protons and ~38 keV/μm for nitrogen-capture protons, up to ~165–225 keV/μm for alpha particles and lithium ions, with additional contributions from heavier recoils such as carbon ions (~180 keV/μm). While experimental radiobiological data are available for photons and partially for protons and alpha particles, data for high-LET particles remain scarce due to the difficulty of performing controlled irradiations at such LET values.

The BIANCA (BIophysical ANALysis of Cell death and chromosome Aberrations) model describes cell survival through two adjustable parameters: the yield of DNA critical lesions (CL) and the chromosome fragment un-rejoining fraction (f). In this work, squamous cell carcinoma (SCC) was considered as a representative tumor model, while human skin fibroblasts (HSF) and HaCaT cells were used as representative normal tissue models. Using the BIANCA framework, α and β coefficients were derived as a function of LET for BNCT-relevant secondary particles.

To account for the high-LET regime, saturation of the BIANCA parameters (CL and f) was assumed for alpha particles, lithium ions and nitrogen-capture protons, consistently with the expected overkilling effect. The resulting dataset provides LET-dependent radiobiological parameters for BNCT applications and was applied to representative irradiation scenarios, showing differences with respect to approaches that do not explicitly account for the type and energy of secondary particles.

LOW-ENERGY PROTON BEAM DOSIMETRY FOR RADIOBIOLOGICAL STUDIES IN CONVENTIONAL AND FLASH REGIMES

G. Esposito¹, A. Ampollini², P. Anello¹, M.D. Astorino², G. Bazzano², M. R. Benigni¹, E. Cisbani¹, C. De Angelis¹, G. De Angelis¹, S. Della Monaca¹, A. Doria², F. Fortini², D. Giovannini⁵, R.M. Montecali², P. Nenzi², E. Nichelatti³, E. Pavoni², S. Pazzaglia⁵, G. Picardi², L. Picardi², M. Piccinini², C. Ronsivalle², A. Soriani⁴, V. Surrenti², E. Trinca², M.A. Vincenti², A. Zerbini²,

¹*Istituto Superiore di Sanità (ISS), V.le Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy,*

²*ENEA C.R. Frascati, Nuclear Department, Via E. Fermi 45, 00044 Frascati, Rome, Italy,*

³*ENEA C.R. Casaccia, Nuclear Department, Via Anguillarese 301, 00123 Rome, Italy, ⁴IRCCS National Cancer Institute Regina Elena, Medical Physics Unit, via E. Chianesi 53, 00144 Rome,*

⁵*ENEA C.R. Casaccia, Division Biotechnologies, Via Anguillarese 301, 00123 Rome, Italy*

E-mail: giuseppe.esposito@iss.it

The TOP-IMPLART accelerator, installed at the ENEA Research Center in Frascati, represents a new generation of proton linear accelerators for research, industrial, space and medical applications. The facility is equipped with a horizontal beamline with energies up to 71 MeV and a low-energy vertical line (1–6 MeV) dedicated to the irradiation of biological samples. The accelerator can operate over a wide range of dose rates, ranging from Gy/min (conventional mode) to over 40 Gy/s (FLASH mode), thus enabling, among other things, investigations of the biological and physical mechanisms underlying FLASH effect. Fine control of physical parameters (energy, intensity, pulse duration) enables the replication and study of the FLASH effect under controlled experimental conditions.

A scattering chamber is installed along the vertical beamline, incorporating a thin gold foil and a silicon radiation sensor. The foil improves the proton beam uniformity at the sample position, while the silicon sensor monitors, in real-time, the number of delivered pulses and provides an estimate of their intensity through detection of scattered protons.

The dose delivered to the sample under different operating conditions is assessed using various passive dosimetry systems, including CR39, EBT3/4/XD radiochromic films, LiF crystals and thermally evaporated LiF films, and alanine dosimeters.

Under conventional dose rate conditions, CR39 detectors and LiF crystals/films (along with simulations) are used to measure the proton fluence per pulse and proton energy, respectively, at the biological sample position; these data enable the estimation of the average dose per pulse and the construction of calibration curves for all the used dosimetry systems. The use of alanine dosimeters, whose response is independent of dose rate, then allows for the subsequent extension of calibrations to the FLASH regime as well. Finally, beam uniformity over the sample area is measured using EBT3/4/XD radiochromic films.

1. P. Nenzi et al. *Eur. Phys. J. Spec. Top.* <https://doi.org/10.1140/epjs/s11734-026-02167-4>

EVALUATION OF THE RADIOSENSITIZING POTENTIAL OF GOLD NANORODS IN GLIOBLASTOMA CELLS VIA ELECTRON PARAMAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY.

Marco Ranaldi^{1,2}, Laura Torrieri Di Tullio², Nicole Langiano¹, Alessandra Palma², Sveva Grande², Paola Fattibene³, Iole Venditti¹.

¹Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre, Viale Guglielmo Marconi, 446, Roma, Italia

²Centro Nazionale Intelligenza Artificiale e Tecnologie Innovative per la Salute, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, Roma, Italia.

³Servizio Grandi Strumentazioni e Core Facilities, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299, Roma, Italia.

E-mail: marco.ranaldi@uniroma3.it

The development of radiosensitizing agents capable of amplifying oxidative stress within the tumor microenvironment is a primary goal in advanced radiotherapy. In this study, we investigate the radiocatalytic potential of gold nanorods (AuNRs) to enhance the production of reactive oxygen species (ROS) under gamma irradiation (20 Gy, Gamma Cell source) [1].

Preliminary EPR spectroscopy measurements in aqueous media confirmed a significant increase in ROS generation in the presence of AuNRs, validating their role as inorganic radiocatalysts [2]. To evaluate the translational potential of this platform, EPR studies were performed using T98G glioblastoma cells. Despite the inherent complexity of EPR signals in living biological systems due to rapid radical scavenging and metabolic interference, we successfully monitored the ROS production in AuNR-loaded cells compared to irradiated controls.

The influence of thermal conditions was further explored at room temperature (RT) and + 4 °C. The comparative analysis at + 4 °C allowed for the suppression of metabolic background noise, providing a clearer insight into the physical radiocatalytic contribution of the AuNR surface. Our results demonstrate that AuNRs significantly boost the radiation-induced oxidative burst, effectively lowering the threshold for therapeutic efficacy. This research paves the way for optimized nanomedicine protocols, where EPR serves as a fundamental technique for validating the oxidative mechanisms of novel radiosensitizing agents.

[1] Xie L, et al. *Mater.Des.* 2023, 225; 111456

[2] Chang J, et al. *J. Phys. Chem. A.* 2016, 120; 18

INVESTIGATION OF FRICKE AND ALANINE-EPR DOSIMETRY UNDER UHDR CONDITIONS FOR FLASH RADIOTHERAPY

A. Embriaco¹, L. Silvi¹, M. Capone¹, V. De Coste¹, R. Mirabelli¹, F. Di Martino^{2,3,4}, A. Ciccotelli¹

¹ENEA-INMRI, National Institute of Ionizing Radiation Metrology, Rome, Italy.

²UO Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria-Pisana (AOUP).

³INFN, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sezione Pisa, Pisa, Italy.

⁴CPFR@Cisup.

E-mail: alessia.embriaco@enea.it

Ultra-High Dose-Rate (UHDR) beams introduce significant challenges for dosimetry in FLASH radiotherapy. The Italian National Institute of Ionizing Radiation Metrology (ENEA-INMRI) has proposed Fricke and alanine-EPR dosimetry to investigate UHDR beams at different dose-per-pulse (DPP) values.

The Fricke dosimeter is an aqueous solution of ferrous sulfate and sulfuric acid in which ionizing radiation induces ferric ions with a well-defined absorption spectrum; the resulting variation in optical density is proportional to the absorbed dose. A standard solution was compared with a Super-Fricke formulation (with increased Fe²⁺ concentration). Fricke vials were irradiated in a water phantom with a 9 MeV UHDR electron beam at the Centro Pisano Flash Radiotherapy (CPFR), delivering 50 Gy with DPP ranging from 1 to 4 Gy/p.

In parallel, alanine dosimetry was investigated using electron paramagnetic resonance (EPR), a technique sensitive to radiation-induced free radicals. Alanine can serve as a radiation detector material, in which free radicals are produced after irradiation.

Alanine were irradiated under the same conditions (20 Gy) using solid water slabs, with pellets positioned at buildup depth on a PMMA holder.

For Fricke dosimetry, preliminary results show a DPP dependence above 2 Gy/p for the standard solution, while no dependence was observed for the Super-Fricke. Alanine pellets exhibited high repeatability (~1% SD over five measurements) and inter-pellet variability ranging from 0.4–2%.

These results indicate that Super-Fricke and alanine-EPR dosimetry are promising tools for UHDR beams compared with FLASH diamond. Although both appear suitable, alanine proves to be the more versatile and advantageous tool in terms of dose sensitivity within clinical ranges and the possibility of re-reading. Further measurements in conventional and UHDR conditions are ongoing within the FLASH AIFM Working Group to establish reference conditions for the use of these dosimeters.

NANOMATERIALS FOR BNCT APPLICATIONS: DELIVERY AND SURVIVAL FOLLOWING NEUTRON IRRADIATION

M.P. Demichelis^{1,2}, L.Cansolino^{3,2}, P.Sommi^{4,2}, I.Postuma², A.Portu^{5,6,7}, M.Gadan⁵,
U.Anselmi-Tamburini^{7,2}, S.Bortolussi^{1,2},

¹Department of Physics Alessandro Volta, University of Pavia, via A. Bassi 6, 27100 Pavia, Italy; ²Unit of Pavia, National Institute of Nuclear Physics, INFN, Via A. Bassi 6, 27100, Pavia, Italy; ³; ⁴Department of Molecular Medicine, University of Pavia, Via Forlanini, 27100, Pavia, Italy; ⁵National Atomic Energy Commission (CNEA), Buenos Aires, Argentina; ⁶National Scientific and Technical Research Council (CONICET); Buenos Aires, Argentina, ⁷University of San Martin, Buenos Aires, Argentina ⁸Department of Chemistry, University of Pavia, via Taramelli 27100 Pavia, Italy

E-mail: mariapaola.demichelis01@universitadipavia.it

The development of effective boron delivery systems remains a critical limitation for the clinical translation of Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) [1][2]. In this context, GIOCONDA (a project funded in the Cascade Call of the PNC-PNRR project ANTHEM) focuses on evaluating the use of nanomaterials as ¹⁰B carriers for BNCT and to evaluate the radiobiological response of tumor models following neutron irradiation, with particular emphasis on cell survival and three-dimensional (3D) spheroid systems.

Boron-containing nanomaterials were internalized into both conventional two-dimensional (2D) monolayers of a glioblastoma cell line, as a comparison with curves already obtained with the usual borated molecule BPA and spheroids (3D) models [3]. Following boron concentration measurements and neutron irradiation, cell survival was assessed using clonogenic assays and metabolic activity measurements, enabling the construction of dose-response curves. Results indicate a significant reduction in tumor cell survival in the presence of nanomaterial-loaded cell lines compared to neutron-beam alone and photon irradiation.

Tridimensional glioblastoma spheroids, which better mimic the behaviour of tumours [4] have been set-up as a new radiobiological model to study effectiveness of BNCT as a function of the absorbed dose. Analysis of spheroid growth kinetics and necrotic core development allowed to establish a robust protocol for spheroids growth and characterization. Boron was administered to these models and measured by neutron autoradiography in cryogenic sections. Boron concentration and cell viability in depth into the spheroids was analysed.

The integration of advanced 3D tumor models and radiobiological assays provides a robust framework for assessing therapeutic performance and enables the generation of more complex radiobiological data to be used in dosimetric models for the assessment of photon isoeffective dose in BNCT patients.

- [1] S. Green et al., "Accelerator neutron sources for BNCT: Current status and some pointers for future development," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 217, no. January, p. 111656, 2025, doi: 10.1016/j.apradiso.2025.111656.
- [2] R. F. Barth, P. Mi, and W. Yang, "Boron delivery agents for neutron capture therapy of cancer," *Cancer Commun.*, vol. 38, no. 1, pp. 1–15, 2018, doi: 10.1186/s40880-018-0299-7.
- [3] B. Marcaccio et al., "Towards an adequate description of the dose-response relationship in BNCT of glioblastoma multiforme," no. November 2024, pp. 2606–2617, 2025, doi: 10.1002/mp.17693.
- [4] C. Bach et al., "Rapid and reproducible generation of glioblastoma spheroids for high-throughput drug screening," no. December, pp. 1–13, 2024, doi: 10.3389/fbioe.2024.1471012.

NUOVI RIVELATORI MICRODOSIMETRICI PER FASCI CLINICI DI BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY

A. Selva¹, A. Bianchi¹, S. Bortolussi^{2,3}, I. Postuma³, A. Pisent¹, V. Vercesi³, V. Conte¹

¹INFN Laboratori Nazionali di Legnaro, viale dell'Università 2, 35020 Legnaro

²Dipartimento di Fisica dell'Università di Pavia, via A. Bassi 6, 27100 Pavia ³INFN Sezione di Pavia, via A. Bassi 6, 27100 Pavia

E-mail: anna.selva@lnl.infn.it

La Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) è una tecnica di adroterapia basata sull'infusione di una massa tumorale con un composto caricato con boro-10, combinata con la successiva irradiazione con neutroni termici. Le interazioni del fascio di neutroni nel corpo del paziente producono un campo di radiazione complesso, con varie componenti di diversa efficacia biologica. La microdosimetria è un valido strumento per monitorare campi misti di questo tipo, permettendo di distinguere le diverse componenti di dose e fornendo una stima basata su una misura fisica della loro efficacia biologica relativa (RBE).

Nell'ambito del progetto PNRR-PNC Anthem, sono stati progettati e costruiti due nuovi microdosimetri a gas miniaturizzati, per applicazioni in fasci clinici di BNCT. I rivelatori sono una coppia di Contatori Proporzionali Tessuto-Equivalenti (TEPC), con un volume sensibile cilindrico di solo 1 mm di diametro e altezza. Il catodo è realizzato in plastica tessuto-equivalente A150, dopata con boro naturale in uno dei due. Vengono riempiti con propano puro e lavorano senza flusso di gas. Integrano nel case un preamplificatore a basso rumore ed alto range dinamico appositamente sviluppato.

I due rivelatori sono stati testati in campi di fotoni, neutroni veloci e in fascio di protoni clinici, mostrando una risposta identica in assenza di neutroni termici. Ulteriori test sono stati fatti alla colonna termica del reattore di ricerca LENA a Pavia, a flussi di neutroni comparabili alle condizioni cliniche. I test finali sono stati fatti al centro clinico di BNCT di Xiamen, in Cina, sia in aria che in fantoccio. I rivelatori hanno lavorato senza significativo pile-up alla corrente clinica, permettendo di quantificare l'aumento di dose indotto dalla presenza del boro. Questi risultati confermano la possibilità di utilizzare tecniche microdosimetriche e rivelatori TEPC miniaturizzati per il monitoraggio della qualità della radiazione in fasci clinici di BNCT.

ALGORITMI DI INTELLIGENZA ARTIFICIALE PER UNA PIANIFICAZIONE AUTOMATIZZATA IN BNCT: OTTIMIZZAZIONE DEL POSIZIONAMENTO DEL PAZIENTE

C. Pezzi^{1,2}, S. Bortolussi^{1,2}, S. Fatemi², R. L. Ramos^{1,2}, V. Vercesi², A. Gastaldi¹, A. Catania³
and I. Postuma^{2,1}

¹ Department of Physics, University of Pavia, Italy, ² National Institute of Nuclear Physics (INFN), Pavia Unit, Italy, ³ Polytechnic University of Milan, Milan, Italy

E-mail: cristinapezzi99@libero.it

L'intelligenza artificiale (AI) sta assumendo un ruolo sempre più centrale nella ricerca medica, attraverso l'analisi automatizzata, la modellazione predittiva e l'ottimizzazione dei trattamenti, contribuendo allo sviluppo di nuove terapie. La Boron Neutron Capture Therapy [1] (BNCT) è una radioterapia avanzata basata sulla cattura neutronica da parte di nuclei di boro e sulla successiva emissione di particelle in grado di distruggere selettivamente le cellule tumorali. La sua efficacia dipende fortemente dalla pianificazione del trattamento, in particolare dal posizionamento del paziente rispetto alla sorgente [2]. Tuttavia, ad oggi non esistono protocolli standardizzati che definiscano il posizionamento ottimale nella BNCT e le strategie adottate trascurano la complessità delle interazioni neutroniche e la risposta radiobiologica [3]. In questo lavoro è stato sviluppato un framework computazionale per l'ottimizzazione automatica del posizionamento del paziente, basato su algoritmi di AI, in cui vengono valutate le configurazioni spaziali mediante l'ottimizzazione di funzioni di score che integrano la dosimetria della BNCT nel paziente. Sono stati testati diversi algoritmi di ottimizzazione e la validazione è stata effettuata su fantocci geometrici e dataset di CT di pazienti. I risultati hanno evidenziato buone prestazioni in termini di esplorazione spaziale ed efficienza nella copertura del tumore. Le simulazioni su fantocci evidenziano l'adattabilità degli algoritmi a diverse profondità tumorali, mentre i test su CT confermano l'applicabilità clinica. Questo studio dimostra che l'integrazione di algoritmi AI consente una pianificazione del trattamento BNCT più completa rispetto agli approcci tradizionali, supportando le decisioni sul posizionamento. L'integrazione futura di modelli neurali per la predizione della dose potrà migliorare ulteriormente l'efficienza [4], contribuendo allo sviluppo di strumenti open-source per la pianificazione BNCT in ambito clinico.

1. International Atomic Energy Agency. *Advances in Boron Neutron Capture Therapy. TECDOC Series*. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2023.
2. Kumada H, et al. *Development of the patient setting system for BNCT at JRR-4. Proceedings of the 9th International Symposium on Neutron Capture Therapy for Cancer*. Osaka, Japan; 2000.
3. Provenzano L, et al. *The essential role of radiobiological figures of merit for the assessment and comparison of beam performances in boron neutron capture therapy. Phys Med*. 2019;67:9-19.
4. Zong Y, et al. *Vision transformer model-based dose prediction and beam angle optimization for BNCT. Phys Med Biol*. 2026;71(5).

CARATTERIZZAZIONE RADIOBIOLOGICA DI UN NUOVO DIPEPTIDE BORATO PER LA BNCT: SUPERAMENTO DEI LIMITI DI BIODISPONIBILITÀ DELLA BPA NEL CARCINOMA PANCREATICO.

S. Leva^{1,2}, F. Plavi³, E. Saraci³, F. Maraschi³, A. Somenzi^{4,5}, N. Protti^{4,5}, A. Profumo³, G. Zanoni³, A. Facchetti²

¹ Hadron Academy, Scuola Universitaria Superiore IUSS Pavia, Piazza della Vittoria 15, 27100 Pavia, Italia, ² Unità di Radiobiologia, Ricerca e Sviluppo, Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), Via Erminio Borloni 1, 27100 Pavia, Italia, ³ Dipartimento di Chimica, Università degli Studi di Pavia, Via Taramelli 12, 27100 Pavia, Italia, ⁴ Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Pavia, Via Agostino Bassi 6, 27100 Pavia, Italia, ⁵ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), Sezione di Pavia, Via Agostino Bassi 6, 27100 Pavia, Italia.

E-mail: susanna.leva@cnao.it

Introduzione: L'efficacia terapeutica della Boron neutron Capture Therapy (BNCT) è vincolata al raggiungimento di una concentrazione intracellulare di ^{10}B tra 20 e 35 $\mu\text{g/g}$ [1]. La L-boronofenilalanina (BPA), attuale standard clinico, presenta criticità legate alla limitata solubilità acquosa ($\sim 0.6 \text{ g/L}$, [2]) e a un uptake dipendente dal trasportatore LAT1[3]. Questo studio presenta la caratterizzazione di un nuovo composto dipeptidico borato progettato per sfruttare il trasportatore PEPT1 come via di uptake alternativa per il trattamento dell'adenocarcinoma pancreatico.

Materiali e metodi: Sono state valutate solubilità acquosa e citotossicità intrinseca (MTT) su linee di adenocarcinoma pancreatico (PANC-1, BxPC3). L'internalizzazione di ^{10}B è stata quantificata tramite ICP-MS su pellet cellulari, dopo un'incubazione di 24 ore con il composto (4mM). L'efficacia radiobiologica è stata valutata mediante saggio clonogenico su cellule PANC-1 pretrattate (24h, 4 mM) irradiate presso il reattore TRIGA Mark II (LENA, Pavia) a 60 kW (flusso= $9 \times 10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$) per 2.5, 5 e 10 minuti.

Risultati: Il composto mostra una solubilità di 27 g/L assenza di tossicità intrinseca a 4 mM. L'analisi ICP-MS rivela un uptake di 7 $\mu\text{g/g}$ cellule nelle BxPC3 e 32 $\mu\text{g/g}$ cellule nelle PANC-1. Il saggio clonogenico sulle PANC-1 evidenzia una riduzione significativa della *survival fraction* nelle cellule pretrattate rispetto al controllo (solli neutroni).

Conclusioni: Il dipeptide supera i limiti di solubilità della BPA, garantendo un accumulo efficace di ^{10}B in cellule PANC-1. L'efficacia della BNCT attesta le ottime capacità veicolanti del composto, coerentemente con il design molecolare volto a sfruttare il trasportatore PEPT1. Questi risultati incoraggiano ulteriori approfondimenti su linee cellulari non sovraesprimenti LAT1, con l'obiettivo di espandere le indicazioni terapeutiche della BNCT.

Finanziamenti: Parte di questo studio è stata finanziata dal progetto PROGRESS@CNAO (Bando Collabora & Innova – FESR 2021-2027, ID 6170035, CUP: E19I25001100007)

Bibliografia: [1] Soloway AH et al. Chem Rev. 1998, 98;1515-62 [2] Kondo N et al. Pharmaceutics 2022, 14;1106 [3] Wongthai P et al. Cancer Sci. 2015, 106;279-86



POSTERS

TOPIC 1
RADIOPROTEZIONE:
DAI CONTESTI CONVENZIONALI ALLE
APPLICAZIONI SPAZIALI

GAMMA-RAY DOSIMETRY BY VISIBLE RADIOPHOTOLUMINESCENCE OF F₂ COLOR CENTERS IN LITHIUM FLUORIDE CRYSTALS, THIN FILMS AND TLD-100 PELLETS

M. Piccinini¹, A. Zerbini¹, E. Nichelatti², M. Montecchi³, A. Cemmi², I. Di Sarcina², J. Scifo², B. D'Orsi², A. Embriaco², M.A. Vincenti¹

¹ ENEA C.R. Frascati, Nuclear Department, Via E. Fermi 45, 00044 Frascati (Rome), Italy,

² ENEA C.R. Casaccia, Nuclear Department, Via Anguillarese 301, 00123 S. Maria di Galeria (Rome), Italy, ³ ENEA C.R. Casaccia, Energy Technologies Department, Via Anguillarese 301, 00123 S. Maria di Galeria (Rome), Italy

Email: massimo.piccinini@enea.it

Passive solid-state detectors based on lithium fluoride (LiF) crystals and TLD-100 pellets were irradiated in the range from 0.65 to 1000 Gy and LiF thin films from 10 to 1000 Gy at different dose-rates within the two dose ranges, with the ⁶⁰Co source of the Calliope irradiation facility at ENEA Casaccia, Italy. The 1 mm-thick LiF crystals and pellets were commercially available, while the LiF films were grown, by thermal evaporation on Al coated Si(100) substrates, with nominal thickness of 2 µm, at ENEA Frascati, Italy. The principle of operation of these radiation detectors is the optical reading of red radiophotoluminescence (RPL) emitted by stable radiation-induced F₂ color centers (CCs). The RPL spectra of the CCs were measured by a CCD camera attached to a monochromator under continuous wave laser excitation at 445 nm. In pellets the F₂ CCs RPL signal intensity showed a linear behavior as a function of the irradiation dose, independently from the dose rate. On the contrary, despite of the close similarity of the RPL spectra, a slightly supra-linear behavior was found in the LiF crystals. In the films, due to multiple RPL reflections at the air-film and substrate-film interfaces thus causing interference phenomena, the RPL spectra were deformed, so an ad-hoc correction was set up to restore the original shape of the emission spectra; also in the films the RPL signal intensity showed a linear behavior as a function of the irradiation dose, independently from the dose rate. Due to high stability of the CCs at room temperature, the RPL measurements could be repeated without any signal decay; moreover, the detectors can be reused after erasing the CCs by thermal annealing. These preliminary results pave the way for exploiting the RPL of these LiF-based detectors for dosimetry of gamma rays in a very wide dose range. This research was carried out within the CRYPTOMARS project funded by the Italian Space Agency (ASI).



 **POSTERS** 

TOPIC 2

**RADIAZIONI E SISTEMI BIOLOGICI:
MECCANISMI ED EFFETTI**

APPROCCI SPERIMENTALI PER LO STUDIO DELL'IRRAGGIAMENTO CON PROTONI IN REGIME CONVENZIONALE E FLASH NEL MEDULLOBLASTOMA

D. Giovannini¹, E. Pasquali¹, E. Cisbani², C. de Angelis², C. Ronsivalle³, P. Nenzi³, M. Piccinini³, A. Ampollini³, G. Bazzano³, M. D. Astorino³, E. Nichelatti⁴, A. Soriani⁵, S. Pazzaglia¹

¹ENEA C.R. Casaccia, Dipartimento SSPT, Via Anguillarese 301, 00123, Roma, Italia

²Istituto Superiore di Sanità (ISS), V.le Regina Elena 299, 00161 Roma, Italia

³ENEA C.R. Frascati, Dipartimento NUC, Via E. Fermi 45, 00044, Frascati, Italia

⁴ENEA C.R. Casaccia, Dipartimento NUC, Via Anguillarese 301, 00123, Roma, Italia

⁵IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena via E. Chianesi 53 - 00144 Roma, Italia

E-mail: daniela.giovannini@enea.it

La protonterapia rappresenta una strategia promettente grazie alla peculiare distribuzione di dose dei protoni, che consente di colpire il tessuto tumorale risparmiando maggiormente i tessuti sani circostanti rispetto alla radioterapia convenzionale. Il medulloblastoma (MB) è il tumore cerebrale maligno pediatrico più frequente e una delle principali indicazioni alla protonterapia, proprio grazie al miglior profilo dosimetrico rispetto alla radioterapia convenzionale.

Presso il laboratorio BIOTEC-RED di ENEA sono disponibili modelli murini di MB, e sistemi *ex vivo*; inoltre, grazie all'acceleratore lineare di protoni TOP IMPLART, sviluppato nell'ambito di una collaborazione tra ENEA, ISS e IFO, è stato possibile effettuare irraggiamenti con protoni sui nostri modelli di MB (1). In particolare, studi condotti sul modello murino *Ptch1*^{+/-}, geneticamente predisposto allo sviluppo di MB, hanno previsto l'irraggiamento del cervello di topi neonati con protoni (3 Gy, SOBP) o raggi X. I risultati indicano che l'esposizione ai protoni non determina un aumento dell'incidenza di MB rispetto ai fotoni; tuttavia, emergono differenze significative nella risposta neuro-infiammatoria, in particolare a livello dell'ippocampo (2).

Un ulteriore e promettente sviluppo nel campo della protonterapia è rappresentato dalla esposizione in modalità FLASH, che prevede l'erogazione della dose in tempi estremamente brevi ad altissimo dose-rate. Attualmente, utilizzando l'acceleratore lineare di protoni TOP IMPLART, sono in corso studi su colture organotipiche di MB e di cervello sano, derivate dai modelli murini *Ptch1*^{+/-}, per investigare gli effetti biologici della terapia FLASH. Questi studi mirano a chiarire i potenziali vantaggi di questa tecnologia nel migliorare ulteriormente il rapporto terapeutico tra efficacia antitumorale e risparmio dei tessuti sani.

Questa ricerca è stata supportata dal Progetto TOP-IMPLART, finanziato dalla Regione Lazio.

1. Giovannini D et al. *International Journal of Molecular Sciences* 2023,24; 8281

2. Giovannini D et al. *Radiotherapy and Oncology* 2024, 195; 110267

DEVELOPMENT OF AN *IN VITRO* THP-1 MODEL TO INTERROGATE MODULATION OF SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATORS UNDER SPACE CONDITIONS

C. Di Meo¹, N. De Dominicis¹, C. Urbano¹, A. Tisi¹, P. Morciano^{1,2}, C. Ghiano², M. Lubenstein², Veronica Carnicelli¹, Valeria Cottini³, Mauro Maccarrone^{1,4}

¹Department of Biotechnological and Applied Clinical Sciences, University of L'Aquila, Italy,

²Laboratori Nazionali del Gran Sasso-INFN, L'Aquila, Italy, ³Agenzia Spaziale Italiana, Rome, Italy, ⁴IRCCS Santa Lucia Foundation, Rome, Italy

E-mail: camilla.dimeo@univaq.it

The Space environment represents a major stressor that – due to the combination of microgravity and cosmic radiations - impairs immune function and alters both pathogen response and resolution of inflammation. Immune-specialized cells such as macrophages orchestrate defence mechanisms whose dysregulation may drive chronic inflammation. The resolution phase of inflammation is mediated by specialized pro-resolving mediators (SPMs), a bioactive lipid family that restores tissue homeostasis [1]. However, the role of SPMs in spaceflight-associated immune alterations remains poorly investigated [2,3].

The present study aims at evaluating the effect of simulated microgravity on the inflammatory response of human THP-1 monocytic cells, through the assessment of SPMs modulation at the molecular and functional levels. A further objective is to isolate the biological effects of microgravity from those due to cosmic radiations, by exploiting the Deep Underground Laboratory of Laboratori Nazionali del Gran Sasso (LNGS), which provides nearly total absence of cosmic radiations.

To this end, we first established an *in vitro* model of THP-1 cells exposed to simulated microgravity by using the NASA-developed Rotary Cell Culture System (RCCS), testing two seeding densities (5×10^4 and 1×10^5 cells/mL) at 24 and 48 hours. Based on preserved cell viability, the condition of 1×10^5 cells/mL at 24 hours was identified as optimal, and was selected for subsequent experiments.

In parallel, both external and underground LNGS environments were continuously monitored for radon concentration, temperature, relative humidity, and atmospheric pressure, confirming stable and comparable conditions across sites.

Following the optimization of experimental conditions, THP-1 cell exposure to simulated microgravity in both external and underground LNGS environments is currently ongoing, and samples will be collected for subsequent molecular and functional assays.

References

1. Vomero M, et al. *Autoimmun Rev.* 2025; 24:103896.
2. Fava M, et al. *Biomolecules* 2024; 14:446.
3. Leuti A, et al. *Cells.* 2024; 13:100.

EFFETTI DELLE RADIAZIONI IONIZZANTI E DELLA MICROGRAVITÀ SULLA RISPOSTA IMMUNITARIA (RIMIRI): DATI PRELIMINARY

M Fava*^{1,2}, G Forte*¹, V. Cottini³, M Pullia⁴, M Bari¹, A Leuti,^{1,2} M Maccarrone^{2,5}

¹Università Campus Bio-Medico, Via Alvaro del Portillo, 21, 00128 Roma, Italia; ²Centro Europeo per la Ricerca sul Cervello/IRCCS Fondazione Santa Lucia, Roma, Italia; ³Agenzia Spaziale Italiana, Via del Politecnico, 00133 Roma, Italia; ⁴Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Via Erminio Borloni, 1 Pavia, Italia; ⁵Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate, Università dell'Aquila, L'Aquila, Italia;

*Equally contributing author
E-mail: m.fava@unicampus.it

E' ormai noto che fattori fisici come l'assenza di gravità e le radiazioni ionizzanti alterano le normali funzioni delle cellule del sistema immunitario tra cui i monociti, i macrofagi ed i linfociti [1]. Il nostro gruppo ha dimostrato, utilizzando un sistema di simulazione della microgravità per colture cellulari (Rotary Cell Culture System, RCCS; Synthecon, Houston, Texas, USA), che l'assenza di gravità per 24 ore altera il rilascio di citochine pro-infiammatorie nei linfociti, nonché l'espressione genica e proteica degli enzimi coinvolti nella biosintesi di molecole di origine lipidica note come *specialized pro-resolving mediators* (SPMs) fondamentali per la corretta conclusione del processo infiammatorio [2]. Numerosi studi indicano inoltre che le radiazioni cosmiche interferiscono con la funzione immunitaria [3]; è quindi plausibile ipotizzare che microgravità e radiazioni possano agire con effetti additivi, sinergici oppure antagonisti. Il presente studio si propone di valutare gli effetti combinati della microgravità e delle radiazioni, somministrate in rapida successione, al fine di caratterizzare la risposta immunitaria in condizioni più rappresentative dell'ambiente spaziale. A tal fine, monociti umani (linea cellulare THP-1) esposti a microgravità per 24 ore e a diverse dosi di radiazioni ionizzanti, sono state stimulate per indurre una risposta infiammatoria ed analizzarne il profilo di attivazione. I dati preliminari evidenziano alterazioni nell'attivazione cellulare, come indicato da variazioni nei marker fenotipici di superficie. Inoltre, l'espressione dei recettori e degli enzimi appartenenti alla famiglia degli SPM risulta modulata in funzione delle diverse dosi di radiazioni. Questi risultati suggeriscono che tali stressori possano influenzare non solo l'attivazione delle cellule immunitarie, ma anche la loro capacità di regolare e portare a termine il processo di risoluzione dell'infiammazione.

1. Fava M, De Dominicis N, Forte G, Bari M, Leuti A, Maccarrone M. 2024 *Cellular and Molecular Effects of Microgravity on the Immune System: A Focus on Bioactive Lipids*. *Biomolecules*. 14 (4) :446. doi: 10.3390/biom14040446.
2. Chiurchiù V, Leuti A, Smoum R, Mechoulam R, Maccarrone M. 2018 *Bioactive lipids - ALIAmides differentially modulate inflammatory responses of distinct subsets of primary human T lymphocytes*. *FASEB J*. :5716-5723. doi: 10.1096/fj.201800107R.
3. R Fernandez-Gonzalo, S. Baatout, M. Moreels; 2017 *Impact of Particle Irradiation on the Immune System: From the Clinic to Mars*. *Front Immunol* 22:8:177; doi: 10.3389/fimmu.2017.00177

NANOROD D'ORO: SINTESI, FUNZIONALIZZAZIONE CON RADIOFARMACI E TEST IN VITRO PER APPLICAZIONI IN MEDICINA NUCLEARE

L. Binelli^{1,2}, A. Attili², I. Venditti^{1,2}, C. Battocchio^{1,2}, V. Dini^{3,4,}, M.L. Calcagni^{2,5,6}, M. Ranaldi^{1,3,4}, G. Iucci^{1,2}, L. Tortora^{1,2}, S. Grande^{3,4}, A. Palma^{3,4}, B. De Berardis^{3,4}, M.G. Ammendolia^{3,4}, T. Scotognella^{2,5}, F. Campanaro⁵, M. Dettin⁷, L. Bianchi^{2,8}, A. Ferrarini^{1,2}, A. Fabbri²,*

¹Dipartimento di Scienze, Università degli studi di Roma Tre; ²INFN Roma3; ³Istituto Superiore di Sanità; ⁴INFN Roma1; ⁵Unità di medicina Nucleare, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS; ⁶Dipartimento di Scienze Radiologiche ed Ematologiche, Università Cattolica del Sacro Cuore; ⁷Dipartimento di Ingegneria Industriale, Università di Padova; ⁸Dipartimento di Matematica e Fisica, Università di Roma Tre;

E-mail: ludovica.binelli@uniroma3

La ricerca in radioterapia punta ad aumentare l'efficacia del trattamento riducendo il danno ai tessuti sani. Le nanostrutture d'oro offrono nuove prospettive come sistemi di amplificazione dell'effetto radiobiologico, mentre i radiofarmaci emettitori di elettroni Auger inducono danni altamente localizzati a livello cellulare.

Il progetto SEGNAR mira allo sviluppo di un sistema nano-teragnostico basato su nanorods d'oro (AuNRs) combinati con radiofarmaci. In questo lavoro sono stati sviluppati AuNRs funzionalizzati con il peptide TAT (AuNR-TAT) per favorirne l'internalizzazione nelle cellule tumorali e studiarne la distribuzione intracellulare.

La microscopia elettronica a trasmissione ha confermato un'elevata internalizzazione mediata dal TAT, con i nanorods confinati principalmente in compartimenti endolisosomiali. Dopo irradiazione, è stato osservato un aumento dei foci γ -H2AX nelle cellule trattate con AuNR-TAT, compatibile con un meccanismo di radiosensibilizzazione indiretto.

I risultati, pur preliminari, indicano che un effetto radiobiologico è osservabile anche in assenza di localizzazione nucleare, ponendo le basi per futuri studi sul ruolo della distribuzione intracellulare dei nanomateriali.

IL MICROAMBIENTE CEREBELLARE IRRADIATO PROMUOVE PROGRAMMI DI STAMINALITÀ: EVIDENZE DA UN MODELLO *EX VIVO* DI COLTURE ORGANOTIPICHE

*E. Ciucci¹, F. Antonelli², E. Pasquali², B. Tanno², I. De Stefano²,
S. Leonardi², M. Cipolla¹, A. Casciati², E. Fratini², S. Pazzaglia²*

¹Università degli Studi della Tuscia, Viterbo, Italia., ²Divisione Biotecnologie, ENEA - Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile, Roma, Italia.

E-mail: elisa.ciucci@studenti.unitus.it

Il modello murino *Ptch1*^{+/−}, caratterizzato da attivazione costitutiva della via Hedgehog, è altamente suscettibile alla tumorigenesi radio-indotta e rappresenta un sistema rilevante per lo studio del medulloblastoma (MB). Questo studio indaga la risposta dei progenitori delle cellule dei granuli cerebellari (GCPs), principali cellule di origine del MB, alle radiazioni ionizzanti e il ruolo del microambiente cerebellare nelle fasi iniziali della carcinogenesi.

È stato sviluppato un sistema *ex vivo* basato su colture organotipiche di cervelletto (Organotypic Cerebellum Slice Cultures: OCSCs) da topi *Ptch1*^{+/−} di 4 giorni. Le OCSCs rappresentano un modello *ex vivo* particolarmente utile, capace di conservare l'architettura tridimensionale del tessuto e i rapporti tra le diverse popolazioni cellulari del cervelletto, preservando le interazioni cellula-cellula e i segnali del microambiente che regolano processi come proliferazione e differenziamento. Le OCSCs sono co-coltivate con GCPs derivati dal cervelletto di topo dello stesso genotipo ed una o entrambe le componenti del sistema sono state esposte a basse (0,1 Gy) o moderate (2 Gy) dosi di radiazioni gamma.

Le analisi molecolari a 72 ore mostrano che l'irraggiamento delle sole OCSCs induce un aumento di Nanog e Oct4 (marker di staminalità) nelle GCPs, suggerendo che il microambiente irradiato promuove la staminalità. Al contrario, l'irraggiamento congiunto di OCSCs e GCPs riduce tali marcatori e aumenta ciclina D1 e p21 (2 Gy), indicando attivazione dei checkpoint del ciclo cellulare e risposta al danno.

È stato inoltre osservato un aumento di GFAP, marker astrogliale associato anche a stati di staminalità, suggerendo uno shift verso un fenotipo più staminale o reattivo. Complessivamente, i dati evidenziano che il microambiente irradiato può promuovere programmi di staminalità nelle GCPs, mentre il danno diretto ne modula la risposta, sottolineando il ruolo delle interazioni microambientali nell'insorgenza del medulloblastoma.

Il presente lavoro è stato finanziato dal progetto DISCOVER, nell'ambito del programma Euratom 2022–2027 (PIANOFORTE), grant agreement n. 101061037.

BIFUNCTIONALIZED GOLD AND SILVER NANOPARTICLES: COMPARISON OF IN VITRO CYTOTOXIC EFFECTS

J. Marinaccio¹, D. Lipani¹, G. Sabatini¹, D. Di Chio^{1,2}, N. Baranzini³, M. Vadrucchi⁴, V. Dini², C. Battocchio¹, I. Venditti¹, A. Sgura¹.

¹ Sciences Department, Roma Tre University, 00146 Rome, Italy

² National Center for Artificial Intelligence and Innovative Technologies in Health, 00161 Rome, Italy, ³ Department of Biotechnology and Life Sciences, University of Insubria, Varese, Italy, ⁴ Science and Innovation Directorate, Italian Space Agency, via del Politecnico s.n.c., 00133 Rome, Italy

E-mail: jessica.marinaccio@uniroma3.it

Ionizing radiation, beyond direct DNA damage, induces a significant increase in oxidative stress (OS), which is responsible for numerous biological consequences.

Protecting cells from OS is therefore a crucial objective for radioprotection and radiotherapy, with potential relevance across different exposure contexts, including space environments and the health of astronauts during long-duration missions.

Understanding these effects and development of innovative approaches is crucial.

In this context, nanoparticle-based drug delivery systems functionalized with antioxidants such as glutathione (GSH), represent a promising approach to modulate the effects of radiation-induced OS. This study investigates citrate- and GSH-functionalized silver and gold nanoparticles (AgNPs and AuNPs) as protective agents against oxidative damage in human immortalized fibroblasts (HF-TERT). Cell growth and NPs toxicity were evaluated at different concentrations (15, 25, 50 µg/mL) and incubation times (8 and 24 h). Subsequently, Transmission Electron Microscopy was employed to assess NPs uptake, suggesting that NPs enter cells via a phagocytic pathway and showing non-cytotoxic conditions.

To evaluate the protective effects of NPs against radiation-induced OS, cells were treated with X-rays alone and in combination with NPs. The radiation-induced damage was assessed by analyzing cell growth curves, and reactive oxygen species (ROS) levels were measured by flow cytometry using the DCFH-DA assay.

This approach could open new frontiers for the use of NPs as potential antioxidants to counteract radiation-induced damage, contributing to the development of innovative radioprotective strategies across different exposure scenarios.

OSTEOSARCOMA AND PROSTATE CANCER RESPONSE TO AG-111, A NOVEL THERANOSTIC RADIONUCLIDE

F. Rana¹, A. Leso^{2,3}, G. Valli^{2,4}, E. Delgrosso⁵, L. Cansolino^{6,7}, C. Ferrari^{6,7}, I. Guardamagna^{1,7}, G. Baiocco^{1,7}, A. Andrichetto², S. Bortolussi^{1,7}, A. Arzenton^{8,9}

¹Department of Physics “Alessandro Volta”, University of Pavia, Pavia, Italy, ²INFN, National Laboratories of Legnaro, Padova, Italy, ³Department of Physics and Earth Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy, ⁴Department of Physical Sciences, Earth and Environment, University of Siena, Siena, Italy, ⁵Department of Civil Engineering and Architecture, University of Pavia, Pavia, Italy, ⁶Department of Clinical Surgical Sciences, Integrated Unit of Experimental Surgery, Advanced Microsurgery and Regenerative Medicine, University of Pavia, Pavia, Italy, ⁷INFN, Unit of Pavia, Italy, ⁸Department of Physics and Astronomy “G. Galilei”, University of Padova, Padova, Italy, ⁹INFN, Unit of Padova, Italy

E-mail: francescarana01@gmail.com

The aim of this study is to analyze the radiobiology of Ag-111, a silver radionuclide that, through its β^- decay, occurring with half-life 7.45 days, goes into an excited state of Cd-111, that in turn decays in its ground and stable state emitting photons. This makes Ag-111 very promising both at the diagnostic and therapeutic levels, paving the way for theranostic Ag-111 - labeled radiopharmaceuticals.

The research is carried out in the context of ADMIRAL, a INFN project aiming at developing a high-purity Ag-111 radionuclide to innovate theranostics.

The purpose of the present study is to assess the cellular response to the free administration of Ag-111, as well as the biocompatibility of its non-radioactive analogs. The experiments are carried out on two different cell lines: UMR-106, isolated from a rat osteosarcoma, and LNCaP, derived from a metastatic lesion of human prostatic adenocarcinoma, employing the cell survival assay. The *in vitro* experiments are carried out at the Integrated Unit of Experimental Surgery, Advanced Microsurgery and Regenerative Medicine of the Department of Clinical-Surgical, Diagnostic and Paediatric Sciences of the Pavia University. The Ag-111 for the present work is produced upon neutron capture reaction on a Pd-110 - enriched target at the TRIGA Mark II nuclear reactor at LENA laboratory of the University of Pavia.

Cellular S-values, which link the activity concentrations in the culture medium to the dose absorbed by the cells, are essential for designing and interpreting *in vitro* experiments. At this purpose, a Monte Carlo Geant4-based approach is employed.

A further study is dedicated to the foci assay, conducted by means of a Thunder Leica Microscope.

Data demonstrate that, at the concentrations tested, the non-radioactive compounds do not show any toxicity. Accordingly, the clonogenic death caused on cells by Ag-111 can be related to the cytotoxic effects of radiations and studied by means of the radiation biophysics. For both cell lines, survival values as a function of the dose are found to fit radiobiological models previously investigated in other radiation therapies.

1. Arzenton A. et al. *Frontiers in Nuclear Medicine* 2026, 6

STUDIO DEL POTENZIALE RADIOSENSIBILIZZANTE DELLA CURCUMINA SU DUE LINEE CELLULARI DI GLIOBLASTOMA UMANO CARATTERIZZATE DA DIVERSA SENSIBILITÀ

N. Langiano¹, P. Anello², A. Ferrarini¹, M. Ranaldi^{1,2}, G. Bozzuto², A. Calcabrini², M. Colone², M. Fantini², M. L. Dupuis², A. Stringaro², A. Rosi², A. Palma², S. Grande²

¹ Dipartimento di Scienze, Università Roma Tre, Viale Guglielmo Marconi 446, 00146 Roma

² Istituto Superiore di Sanità, viale Regina Elena 299, 00161, Roma

E-mail: nic.langiano@uniroma3.it

Il glioblastoma multiforme (GBM) è un tumore cerebrale estremamente aggressivo, caratterizzato da una prognosi sfavorevole e da bassa sopravvivenza mediana. Il trattamento standard prevede l'asportazione chirurgica seguita da chemio- e radioterapia. La limitata efficacia delle terapie attualmente disponibili rende necessario individuare strategie complementari in grado di migliorare la risposta terapeutica.

La curcumina, un polifenolo presente nella curcuma, ha mostrato un'attività anticancerogena nei confronti del GBM. Il suo potenziale terapeutico deriva dalla capacità di modulare diversi *pathway* molecolari coinvolti nello sviluppo e nella progressione tumorale, di potenziare l'efficacia della radioterapia e di indurre la morte delle cellule tumorali attraverso molteplici meccanismi quali apoptosi, ferroptosi e autofagia (1).

In passato, abbiamo studiato due linee cellulari di GBM, LN18 e U87MG, caratterizzate da diversa sensibilità alla temozolomide, mediante spettroscopia di risonanza magnetica e, in parallelo, tramite test dei micronuclei. L'obiettivo era valutare possibili effetti sinergici del trattamento combinato con curcumina e radiazioni ionizzanti (2). I risultati ottenuti avevano mostrato un possibile effetto sinergico del trattamento combinato principalmente nella linea U87MG, più sensibile alla temozolomide.

Nel presente lavoro, sono state studiate le due linee, al fine di consolidare i risultati ottenuti e per ampliare l'analisi con misure di ciclo cellulare e microscopia elettronica a scansione, per caratterizzare in modo più approfondito le alterazioni indotte dal trattamento combinato.

Per entrambe le linee cellulari sono state considerate tre diverse condizioni di trattamento - solo radiazioni ionizzanti, solo curcumina, e trattamento combinato- e confrontate con i rispettivi controlli, a diversi tempi dal trattamento.

I risultati ottenuti confermano un possibile effetto sinergico del trattamento combinato, più marcato nella linea U87MG rispetto alla linea LN18, confermandone la maggior sensibilità (3).

1. Nowacka A. et al, *Antioxidants* 2025, 14, 351

2. Ranaldi M. et al., *Atti del XXXIX Congresso Nazionale di Radioprotezione, Padova, 29 – 31 ottobre 2025*, pag. 859-865

3. Mashozhera N., et al, *Molecules* 2025, 30, 2108

OLTRE IL DANNO AL DNA: MICROAMBIENTE E TUMORIGENESI RADIO-INDOTTA

M. Cipolla¹, B. Tanno², F. Antonelli², A. Casciati², C. Patrono², E. Pasquali², I. De Stefano², S. Leonardi², E. Ciucci¹, E. Fratini², S. Pazzaglia²

¹Università degli Studi della Tuscia, Viterbo, Italia.

²Divisione Biotecnologie, ENEA - Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l'energia e lo sviluppo economico sostenibile, Roma, Italia.

E-mail: martina.cipolla@studenti.unitus.it

L'esposizione a radiazioni ionizzanti rappresenta un noto fattore di rischio per lo sviluppo di tumori cerebrali, ma i meccanismi biologici alla base della carcinogenesi radio-indotta risultano ancora non completamente chiariti. In particolare, accanto al danno diretto al DNA, stanno emergendo contributi rilevanti di processi non genotossici, inclusi alterazioni del microambiente tissutale, infiammazione e regolazione epigenetica.

In questo studio, abbiamo investigato tali meccanismi utilizzando cellule precursori dei granuli cerebellari (granule cell precursors, GCP), considerate cellule di origine del medulloblastoma, isolate dal cervelletto di topi *Ptch1^{+/-}*, un modello sperimentale consolidato di tumorigenesi indotta da radiazioni. L'analisi è stata condotta mediante approcci in vitro integrati, comprendenti saggi di sopravvivenza e proliferazione, formazione di neurosfere e sistemi di co-coltura con cellule gliali (astrociti e microglia), al fine di distinguere gli effetti diretti dell'irradiazione γ da quelli mediati dal microambiente.

I risultati delle co-culture evidenziano che astrociti e microglia irradiati a basse (0,1 Gy) e moderate dosi (2 Gy) modulano significativamente la risposta dei GCP, attraverso il rilascio di segnali infiammatori e citochinici, favorendo l'acquisizione di un fenotipo pre-neoplastico in modo dose- e contesto-dipendente.

Complessivamente, i dati indicano che la carcinogenesi radio-indotta nei GCP è il risultato dell'interazione tra effetti diretti delle radiazioni e risposte adattative del microambiente cerebellare. Questi risultati contribuiscono a una visione più integrata della radiosensibilità e forniscono elementi utili per il miglioramento delle strategie di valutazione del rischio e radioprotezione.

Questo studio è stato finanziato dal progetto DISCOVER, nell'ambito del programma Euratom 2022–2027 (PIANOFORTE), grant agreement n. 101061037.

BIOLOGICAL IMPACT OF THE TREATMENT SEQUENCE COMBINING PHOTON–CARBON ION THERAPY: AN *IN VIVO* STUDY IN OSTEOSARCOMA

Amelia Barcellini¹, Angelica Facchetti², Anna Bellini², Sara Borgna Sevan², Alexandra Charalampopoulou^{3,4}, Giulia Fontana⁵, Alexander Helm⁶, Amèlia Jansen van Vuuren⁶, Jeannette Jansen⁶, Giuseppe Magro⁷, Sara Scardo⁵, Olga Sokol⁶, Walter Tinganelli⁶, Charlot Vandevoorde⁶, Gaia Volpi^{4,6}, Ester Orlandi⁸, Marco Durante^{6,9}

¹Clinical Department, Radiation Oncology Unit, CNAO National Center for Oncological Hadrontherapy, Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia, Pavia, Italy, ²Development and Research Department, Radiobiology Unit, CNAO National Center for Oncological Hadrontherapy, Pavia, Italy, ³Radiobiology Unit, CNAO National Center for Oncological Hadrontherapy, Pavia, Italy, ⁴University School for Advanced Studies (IUSS), Pavia, Italy, ⁵Clinical Department, CNAO National Center for Oncological Hadrontherapy, Pavia, Italy, ⁶Biophysics Department, GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Darmstadt, Germany, ⁷Medical Physics Unit, Clinical Department, CNAO National Centre for Oncological Hadrontherapy, Pavia, Italy, ⁸University of Pavia, Department of Clinical, Surgical, Diagnostic, and Pediatric Sciences, Clinical Department, Radiation Oncology Unit, CNAO National Center for Oncological Hadrontherapy, Pavia, Italy, ⁹Institute of Condensed Matter Physics, Technische Universität Darmstadt, Darmstadt, Germany

E-mail: sara.borgna@cnao.it

Background

Combined radiotherapy strategies are increasingly being investigated to overcome tumor radioresistance [1]. Delivering a carbon ion (CIRT) boost prior photon therapy (XRT) fractionation may enhance local tumor control by targeting hypoxic and cancer stem cells [2,3], potentially shifting the immune balance toward an anti-tumor response [4] early in treatment. This pilot study evaluates the efficacy of two sequences in a highly metastatic murine osteosarcoma model: three photon fractions followed by one carbon ion fraction (XXXC) and the reverse sequence (CXXX).

Material and methods

The study involved 44 mice: 37 were injected with LM8 osteosarcoma cells (CXXX n=14, XXXC n=14, positive controls n=10); 6 healthy mice were used as negative controls. Treatment protocol (1 fraction/day for 4 days) included 24 Gy of XRT (3 fractions) and 5 Gy of CIRT (1 fraction). Tumor growth was monitored using a caliper until day 21, and analyzed via a piecewise linear mixed-effects model with a knot at the end of treatment. HIF-1 α , VEGF, CD133, and Ki67 signals were analyzed on tumor sections by immunohistochemistry, while fibrosis was assessed by hematoxylin and eosin. Leukocyte differential counts (≥ 100 cells per sample) were performed on blood smears collected 24h pre/post-treatment and at sacrifice. Data were analyzed by two-way ANOVA test ($p < 0.05$).

Results

Both CXXX and XXXC treatment sequences significantly inhibited tumor growth, which was more pronounced in the CXXX group than the reverse sequence ($p < 0.001$). In parallel, between day 5 and day 21 post-treatment was observed a significant reduction in

HIF-1 and VEGF expression in CXXX group compared to XXXC ($p < 0.001$), correlated with an increased fibrosis.

Additionally, CXXX showed reduced CD133 expression and a progressive decrease in Ki67 until day 21. Furthermore, the CXXX immune profile featured higher levels of lymphocytes and eosinophils (+1.13% and +0.11%, $p < 0.05$) than the XXXC sequence.

Conclusions

These findings suggest that an upfront CIRT boost better overcomes radioresistance than the reverse sequence, though further preclinical and clinical validation is required.

Bibliografia

- [1] Schulz-Ertner D, Nikoghosyan A, Jäkel O, Haberer T, Kraft G, Scholz M, Wannenmacher M, Debus J. Feasibility and toxicity of combined photon and carbon ion radiotherapy for locally advanced adenoid cystic carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jun 1;56(2):391-8. doi: 10.1016/s0360-3016(02)04511-x.
- [2] Sokol O, Durante M. Carbon Ions for Hypoxic Tumors: Are We Making the Most of Them? *Cancers (Basel)*. 2023 Sep 9;15(18):4494. doi: 10.3390/cancers15184494.
- [3] Pignalosa D, Durante M. Overcoming resistance of cancer stem cells. *Lancet Oncol*. 2012 May;13(5):e187-8. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70196-1. PMID: 22554542.
- [4] Liu S, He X, Liang S, Wu A, Liu L, Hu W. Carbon ion irradiation mobilizes antitumor immunity: from concept to the clinic. *Radiat Oncol*. 2025 May 22;20(1):85. doi: 10.1186/s13014-025-02647-2.

This pilot study is part of the “CROSS” project (CUP B4C23000670008), an acronym for “Combination of X-Ray and Carbon-iOns for radioresistant tumorS”, funded by the Italian Ministry of Foreign Affairs and International Cooperation (MAECI) and by Euro-Labs under the European Union’s Horizon framework (GA: 101057511).

STUDIO “EX VIVO” SUGLI EFFETTI BIOLOGICI IN CAMPIONI DI SANGUE UMANO ESPOSTI A RADIOFREQUENZA DI 2.45 GHZ CON SEGNALE CONTINUO

V. Franchini¹, E. Regalbuto¹, E. Cirulli^{1,2}, L. Vitucci^{1,2}, C. Focaccetti², M. Benvenuto², R. Bei², J. Marinaccio³, I. Udroui³, A. Sgura³, D. Nardozi⁴, L. Masuelli⁴, S. Gallucci⁵, S. Fiocchi⁵, F. Lista¹, S. De Sanctis¹

¹ Istituto di Scienze Biomediche della Difesa – Sezione di Radiobiologia, Roma, ² Università di Roma Tor Vergata - Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale, Roma, ³ Università Roma Tre - Dipartimento di Scienze, Roma, ⁴ Università La Sapienza – Dipartimento di Medicina Sperimentale, Roma, ⁵ Consiglio Nazionale delle Ricerche – Istituto di Elettronica e di Ingegneria dell’Informazione e delle Telecomunicazioni – CNR, Milano

Email: valeriafrn@gmail.com

Negli ultimi decenni il crescente utilizzo di dispositivi che impiegano Radiofrequenze (RF) del campo elettromagnetico, in ambito pubblico e professionale, sia in area civile che militare, ha determinato un notevole aumento dell'esposizione a questo tipo di radiazione non ionizzante, con conseguente preoccupazione su eventuali rischi per la salute umana. In tale panorama, bisogna sottolineare che gli effetti termici delle RF sui tessuti biologici sono ben noti e condivisi dall'intera comunità scientifica, mentre quelli non termici ad oggi rimangono argomento controverso (1,2,3,4). Il presente studio ex vivo ha la finalità di contribuire a identificare possibili effetti biologici delle RF non dovuti all'aumento di temperatura, esponendo, con controllo termico, per 4 ore campioni di sangue periferico di donatori maschi sani a 2.45 GHz con segnale continuo, a uno Specific Absorption Rate (SAR) di 0.4 W/Kg. I campioni esposti e i corrispondenti Sham sono stati analizzati utilizzando molteplici metodologie. Per valutare il danno a livello di DNA e a livello cromosomico sono state effettuate l'analisi dell'istone γ -H2AX, l'analisi dei micronuclei CREST e l'analisi della non-disgiunzione. Per individuare eventuali alterazioni cellulari indotte dall'esposizione sono state eseguite l'analisi del ciclo cellulare, l'analisi ultrastrutturale della cellula e l'analisi di espressione di alcune proteine. Infine, è stata valutata la risposta biologica in termini di variazione dei profili di espressione genica, mediante l'analisi dell'intero trascrittoma, utilizzando l'innovativa tecnologia NGS (Next Generation Sequencing) per il sequenziamento dell'mRNA e la successiva elaborazione bioinformatica dei dati ottenuti. I risultati di ciascun marcatore analizzato sono stati quindi sottoposti ad analisi statistiche comparative tra campioni esposti e di controllo, per ogni donatore. Verranno presentati e discussi i risultati preliminari.

1) Massaro L et al. *Front Public Health*. (2024) Jul 31;12:1419525

2) Goh J et al. *PLoS One*. (2024) May 7;19(5)

3) Manna D et al. *Electromagn Biol Med*. (2016) 35:265–301.

4) Vijayalaxmi. *Mutat Res*. (2016) 810:6–12.



 **POSTERS** 

TOPIC 3

**RADIAZIONI IN AMBITO MEDICO:
DALLA DIAGNOSI ALLA TERAPIA**

BEYOND BIOLOGICAL ASSUMPTIONS: SMALL-FIELD VOLUME EFFECT IN SERIAL ORGANS EXPLAINED USING ONLY PHYSICAL DOSE PROFILES

A. Casali^{1,2}, R. L. Ramos^{1,2}, E. I. Canay^{3,4,1}, F. Ballarini^{1,2} and M. P. Carante^{1,2}

¹University of Pavia, Physics Department, via Bassi 6, I-27100 Pavia, Italy, ²INFN, Pavia Section, via Bassi 6, I-27100 Pavia, Italy,

³National Atomic Energy Commission, CNEA, Buenos Aires, Argentina,

⁴Universidad Nacional de San Martín (UNSAM), Argentina.

E-mail: alice.casali01@universitadipavia.it

In radiotherapy the volume effect is the dependence of the tissue tolerance on the irradiated volume. Currently no dose-response model for radiation-induced side effects can reproduce the volume effect for small field irradiation of serial organs, suggesting that key mechanisms underlying the volume effect may not be fully captured by existing modelling approaches. The aim of this work was to reproduce this phenomenon using only physical dose profiles, without introducing biological assumptions.

In vivo experimental data on spinal cord tolerance were considered. The NTCP (Normal Tissue Complication Probability) model conceived was characterized by four parameters [1] and accounted for the dose delivered outside the nominal irradiation length by including the lateral dose profile along the spinal cord. These dose distributions were simulated by GATE, a GEANT4 toolkit [2]. Three of the model parameters were determined using photon irradiation data for a single irradiation length, while the last parameter, corresponding to the length of one FSU (Functional SubUnit), was derived from the irradiation data at different irradiation lengths.

The best fit parameters were then applied to predict the volume effect in more complex irradiation configurations. The model extended for out-of-target dose successfully reproduced spinal cord volume effect data for both photon and proton irradiation using parameters with clear physical and biological interpretation.

This work, carried out within the GEANT4INFN and HEARTBEAT projects, enabled the development of a NTCP model capable of reproducing the volume effect by accounting exclusively for physical dose profiles, without introducing additional biological assumptions associated with hardly quantifiable parameters, such as cell migration probability. This approach allows a clearer understanding of the mechanisms underlying the volume effect.

1. Casali A. et al. *Phys. Med. Biol.* 2024, 69; 1-6.

2. Carante M. P. et al. *Biomedicines* 2026, 14; 1-20.

AN OPEN-SOURCE TREATMENT PLANNING SYSTEM FOR BNCT

I. Postuma^{1,2}, S. Fatemi¹, R.L. Ramos^{2,1}, C. Pezzi^{2,1}, A. Colombi¹, A. Fontana¹,
V. Vercesi¹, S. Bortolussi^{2,1}

¹ Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, sezione di Pavia, ² Dipartimento di Fisica,
Università degli studi di Pavia.

E-mail: ian.postuma@infn.it

Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) is undergoing a significant global expansion, primarily driven by the advancement of accelerator-based neutron sources (AB-BNCT). However, the unique complexity of BNCT presents substantial computational challenges. To bridge the gap between experimental research and clinical application, the development and adoption of open-source Treatment Planning Systems (TPS) have become a strategic necessity.

Current frontier research in BNCT is rapidly evolving, as demonstrated by the implementation of deep learning architectures (e.g., nnU-Net) for automated tumor segmentation [1], the development of hybrid models for precise neutron yield calculations on thick targets [2], and the inclusion of radiobiological data to produce robust iso-effective dose estimations [3,4]. Commercial or closed-source ("black-box") TPS platforms often act as a bottleneck for these innovations, as they lack the flexibility required to integrate experimental algorithms or non-standard radiobiological models.

This contribution highlights the advantages of a collaborative, open-source research TPS framework. Such an infrastructure allows the scientific community to:

Accelerate Validation: Enable the immediate integration and testing of new physical data, such as updated cross-sections and updated beam-shaping assembly models.

Standardize Beam Evaluation: Facilitate the comparison of neutron beams by combining physical, radiobiological, and dosimetric figures of merit into a unified platform.

Enhance Reproducibility: Provide a transparent tool for multicentric trials, ensuring that dosimetric results are comparable across different research facilities.

An open-source TPS is not merely a technical alternative but a fundamental infrastructure for translational research. By fostering transparency and modularity, it serves as a catalyst to accelerate the transition of breakthrough radiobiological and physical research into patient-specific clinical practice.

[1] Pezzi C et al. Health and Technology 2025, 15;811-822.

[2] Colombi A et al. Eur. Phys. J. Plus 2025, 140;1142.

[3] Postuma I et al. Biology 2021, 10;174.

[4] Dattoli Viegas AM et al. Physica Medica 2021, 89;282-292.

ANALISI DELLE VARIAZIONI DEI PROFILI DI ESPRESSIONE DI GENI RADIOSENSIBILI PER IL TRIAGE RAPIDO NELLE EMERGENZE RADIOLOGICHE E NUCLEARI

E. Cirulli^{1,2}, V. Franchini¹, E. Regalbuto¹, F. Lista¹, G. Esposito³, S. De Sanctis¹

1 Sezione di Radiobiologia - Istituto di Scienze Biomediche della Difesa, Roma

2 Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina Traslazionale - Università Tor Vergata, Roma

3 Centro nazionale per le tecnologie innovative in sanità pubblica, Istituto Superiore di Sanità, Roma

E-mail: stefania.desanctis@gmail.com

In scenari di emergenze radiologiche o nucleari, in cui è coinvolto un numero elevato di individui, la rapida identificazione dei soggetti esposti a dosi alte e a dosi basse, con la valutazione della gravità clinica, e dei soggetti non esposti, il cosiddetto *Triage*, riveste un ruolo cruciale per un'efficace gestione sanitaria. Le metodiche di dosimetria citogenetica, sebbene considerate “gold standard”, risultano non idonee in tali contesti a causa dei lunghi tempi di esecuzione e della necessità di personale altamente specializzato [1]. L'analisi delle variazioni dell'espressione genica di un set di specifici geni radiosensibili rappresenta un approccio innovativo e promettente per il *Triage* rapido negli eventi su larga scala [2, 3].

Lo scopo del presente studio è stato quello di fornire un contributo alla validazione di questo metodo di *Triage* rapido utilizzando due geni radiosensibili, FDXR e DDB2, in campioni di sangue periferico di donatori sani irradiati *in vitro* a dosi crescenti di raggi γ (0.5 Gy, 2 Gy e 4 Gy) e in campioni di controllo non irradiati. Un ulteriore obiettivo è stato l'ottimizzazione del protocollo standard in uso nel nostro laboratorio per ridurre ulteriormente i tempi di analisi. Sono stati quindi confrontati protocolli che hanno previsto differenti modalità di estrazione dell'RNA e successive RT-qPCR a partire sia da RNA che da cDNA per valutare la procedura migliore in termini di affidabilità e rapidità dei risultati.

I risultati dell'analisi dei profili di espressione dei geni FDXR e DDB2 ha permesso di identificare correttamente i campioni irradiati alla dose bassa e quelli alle dosi alte in poche ore, suggerendo che l'approccio di analisi combinata dei profili di espressione di specifici geni radiosensibili possiede potenzialità applicativa per il *Triage* rapido in scenari di emergenza radiologica e nucleare. Studi futuri sono tuttavia necessari per verificarne la piena affidabilità, per il suo impiego in eventi radiologici su larga scala.

- 1) IAEA (2011). CYTOGENETIC DOSIMETRY: APPLICATIONS IN PREPAREDNESS FOR AND RESPONSE TO RADIATION EMERGENCIES.
- 2) ABEND M. ET AL. RADIAT RES. (2021), 199, 598–615.
- 3) PORT M. ET AL. RADIAT. RES. (2019), 192, 208–218.



 **POSTERS** 

TOPIC 4
**LE NUOVE FRONTIERE
DELLA RADIOTERAPIA**

LAT1 DRIVES METABOLIC PROGRAMS ASSOCIATED WITH RADIOBIOLOGICAL RESILIENCE IN GLIOBLASTOMA

Alessia Fornaro¹, C. Papulino¹, M. Crepaldi¹, U. Chianese¹, S. Pacifico², S. Piccolella², N. del Gaudio¹, G. Favale¹, L. Capasso¹, A. Nebbioso^{1,3}, S. Cappabianca¹, G. Paolisso⁴, L. Altucci^{1,3,5} and V. Carafa^{1,5}.

¹Department of Precision Medicine, University of Campania “Luigi Vanvitelli”, 80138 Naples, Italy, ²Department of Environmental, Biological and Pharmaceutical Sciences and Technologies, University of Campania “Luigi Vanvitelli”, 81100 Caserta, Italy, ³Program of Medical Epigenetics, Vanvitelli, Hospital, Naples, Italy, ⁴Department of Advanced Medical and Surgical Sciences, University of Campania “Luigi Vanvitelli”, 80138 Naples, Italy. ⁵Biogem Institute of Molecular and Genetic Biology, 83031 Ariano Irpino, Italy

E-mail: alessia.fornaro@unicampania.it

Glioblastoma (GBM) is an aggressive brain tumor characterized by marked radio-resistance, driven by DNA damage response (DDR), metabolic plasticity, adaptive stress responses, and stem-like tumor cell populations [1], [2]. Given its radio-resistance, among therapeutic strategies with high potential, Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) represents a promising radiotherapeutic approach, based on the selective boron accumulation in cancer cells followed by neutron irradiation [3]. LAT1 is an essential amino acid transporter mediating the delivery of boron-containing compounds in BNCT. In addition, LAT1 supports metabolic and adaptive programs underlying tumor resilience. This study is focused on investigating the role of LAT1 to enhance BNCT efficacy. A dual approach was employed: LAT1 was silenced in GBM cell lines and, as a second strategy, its expression was epigenetically modulated using histone deacetylase inhibitors (HDACis). LAT1 depletion was evaluated using RNA-seq, and both 2D and 3D GBM models. Transcriptomic and pathway enrichment analyses revealed coordinated downregulation of DDR, stress adaptation pathways, and hypoxia-associated programs. Glycolytic pathways were suppressed, suggesting reduced metabolic support for DNA repair. Functional analyses indicated impaired glycolytic activity and disruption of metabolism–epigenetic coupling, potentially limiting chromatin accessibility required for DNA repair. Mass spectrometry revealed reduced boron uptake in LAT1-silenced cells. In conclusion, LAT1 depletion induces a radiosensitizing phenotype characterized by reduced proliferative and clonogenic capacity, impaired metabolic flexibility, and attenuation of DDR-associated pathways. Treatment with HDACis increased LAT1 expression, suggesting that its upregulation may enhance boron uptake, potentially improving BNCT selectivity and efficacy. These findings identify LAT1 as a context-dependent therapeutic target to improve radiotherapy and BNCT efficacy in GBM.

References

- [1] Khaket, T.P., Rimal, S., Chavda, V. and Lu, B., 2026. Mitochondrial reverse electron transport regulates glioma stemness through Sirt3-HIF1 α -SOX2 signaling. *Cancer Letters*, p.218354.
- [2] Herst, P.M., 2016. Is inhibiting the DNA damage response the answer to treatment resistance in glioma stem cells?. *Translational Cancer Research*, 5(Suppl 4).
- [3] Monti Hughes, A. and Hu, N., 2023. Optimizing boron neutron capture therapy (BNCT) to treat cancer: an updated review on the latest developments on boron compounds and strategies. *Cancers*, 15(16), p.4091.